UNION OF SCIENTISTS IN BULGARIA - PLOVDIV

Scientific Works of the Union of Scientists Plovdiv

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

Plovdiv, 2022

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

Scientific Works
of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv

2022
Plovdiv

UNION OF SCIENTISTS IN BULGARIA - PLOVDIV

Scientific Works of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv

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

IXth INTERNATIONAL CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS

14-15 July 2022
Plovdiv

Plovdiv, 2022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Основните параметри на всяка страница са:

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

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

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

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

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

4. Шрифт – Times New Roman C (кирилик)

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

Текст на доклада и резюмето – Size 10, Normal.

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

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

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

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

Празен ред

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

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

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

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

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

Празен ред

10. Следва текстът на доклада.

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

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

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

Пример: (Ivanov, 2014).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

МЕМБРАНОЗНА НЕФРОПАТИЯ АСОЦИИРАНА С ХЕПАТИТ В ВИРУСНА ИНФЕКЦИЯ

Ирина Здравкова[1], Едуард Тилкиян[1], Десислава Божкова[2]
МУ- Пловдив, УМБАЛ ˝Каспела˝-Пловдив, Клиника по Нефрология[1],
МУ- Пловдив, УМБАЛ ˝Каспела˝-Пловдив,
Отделение по Обща и Клинична Патология[2]

MEMBRANOUS NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH HEPATITIS B VIRUS INFECTION

Irina Zdravkova[1], Eduard Tilkiyan[1], Desislava Bozhkova[2]
Medical University- Plovdiv, UMHAT ˝Kaspela˝- Plovdiv, Nephrology clinic[1], Medical University- Plovdiv, UMHAT ˝Kaspela˝- Plovdiv, Department of General and Clinical Pathology [2]

Abstract:
Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is one of the major causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide [Lozano, 2012, Lavanchy, 2015]. One of the most common renal complication in patients with hepatitis B virus infection is membranous nephropathy (MN) [Deray, 2015], on the other hand MN is the most common cause of the nephrotic syndrome in adults and one of the leading identifiable causes of end-stage kidney disease [Cattran, 2017].
We aim to show that hepatitis can lead to the occurrence of primary MN (pMN), not only secondary MN (sMN). For this purpose, we discuss six cases with MN and hepatitis B, all have biopsy proven diagnosis MN. Materials from 5 renal biopsies were used for immunohistochemistry staining (IHC) against phospholipase A2 receptor (PLA2R), immunoglobulin subtype IgG4 and mannose-binding lectin (MBL). Five patients are tested for APLA2R and thrombospondin type 1 domain-containing 7A (THSD7A) in serum. Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) is studied and positive in three patients. After IHC, immunological and clinical evaluation four patients are classified with pMN and two with sMN.
We discuss the possibility hepatitis B virus infection to be the reason for intramolecular spreading and sensitization to PLA2R, leading to pMN and need of pathogenetic treatment.

Keywords: Membranous nephropathy, Hepatitis B, APLA2R, THSD7A, IgG4, MBL.

INTRODUCTION

The most common renal complications in patients with hepatitis B virus infection are membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, mesangial proliferative glomerulonephritis, immunoglobulin A (IgA) nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis

and polyarteritis nodosa [Deray, 2015]. In 1971, Combes et al. were the first to describe a 53-year-old man with membranous glomerulonephritis due to glomerular deposition of Australian-antigen-containing immune complexes [Combes, 1971]. Takekoski et al. in 1979, reported 2 children with HBV and membranous nephropathy (MN) in whom HBeAg together with IgG were deposited along the glomerular capillary wall [Takekoshi, 1979]. Different histological types of glomerular lesions have been described in association with HBV carriage; however, the most striking is MN [Bhimma, 2004].

Membranous nephropathy (MN) remains the leading cause of nephrotic syndrome in non-diabetic adults, accounting for up to one-third of biopsy diagnoses in many regions [Rodas, 2019]. It is a major cause of end-stage renal disease (ESRD) in patients with primary glomerulonephritis, and 40% of untreated patients require renal replacement therapy. MN recurs in 30–50% of recipients of renal transplantation, with graft loss occurring in 50% of patients by 10 years [Francis, 2016, Quintana, 2015, Hofstra, 2012]. In ~80% of patients, there is no underlying cause of MN (primary MN) and the remaining cases are associated with medications or other diseases such as systemic lupus erythematosus, hepatitis virus infection or malignancies [Ronco, 2021]. The pathogenesis of MN involves in situ formation of immune deposits on the outer aspect of the glomerular basement membrane (GBM) resulting in complement activation, cell injury and urinary protein loss [Rodas,2019]. In pMN the immune deposits form in situ, consisting of circulating autoantibodies and the endogenous podocyte surface antigen against which they are directed. The target antigen has been identified as the M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in 70% to 80% and thrombospondin type 1 domain-containing 7A (THSD7A) in 2% to 5% of patients with primary MN [Beck, 2009, Tomas, 2014]. The other cases with pMN, but without positive target antigen are referred to as idiopatic MN (iMN).

In sMN the immune complexes have been hypothesized to consist of a foreign antigen (in hepatitis B) or a neo-epitope (in malignancy) that is planted in the subepithelial space and serves as target for circulating antibodies [Bobart, 2021]. Takekoski et al., found HBeAg deposited in diffuse granular fashion, along glomerular capillary walls together with IgG and beta1C, but no deposition of hepatitis B surface antigen was detected. The presence of HBeAg in association with IgG both in the serum and in the kidneys of these patients suggests that HBeAg caused membranous glomerulonephritis by inducing the formation and deposition of immune complexes [Takekoshi, 1979].

Most patients with pMN have IgG4 antibodies to the phospholipase A2 receptor (PLA2R). These IgG4 antibodies can be detected in the glomerular immune complexes and they colocalize with PLA2R. In secondary forms of membranous glomerulonephritis, such IgG4 antibodies are absent or less prevalent [Huang, 2012].

In 2018 Hyashi et al. found that antigen-related MN (pMN) was more strongly associated with complement activation by the lectin pathway and staining intensity of MBL in glomeruli also correlated with the IgG4 staining intensity [Hayashi, 2018].

Haddad et. al. in 2021 demonstrated a mechanism by which aberrantly glycosylated IgG4 activated the lectin pathway and induced podocyte injury in primary membranous nephropathy [Haddad, 2021].

AIM

We aim to show that hepatitis can lead to the occurrence of primary MN (pMN), not only secondary MN (sMN).

MATERIALS AND METODS

Data of 6 patients with membranous nephropathy, age range between 34 and 79 years, 5 men and 1 woman treated at the Nephrology clinic of the University Hospital "Kaspela" for the period April 2010 - December 2020 are presented. In all patients, the diagnosis is confirmed by kidney biopsy, laboratory tests, including immunological, histopathological and immunohistochemical tests. Methods used:

Kidney biopsy: All patients have biopsy proven diagnosis MN. The puncture kidney biopsy was performed in the Nephrology Clinic of UMHAT “Kaspela”.

All patients were examined and monitored to objectify the course of the disease and the results of treatment. Immunological studies used are ANA, anti-dsDNA, anti-CCP, pANCA, cANCA, anti-PLA2R antibodies, THSD7A, C3 and C4-complement, antiphospholipid and anticardiolipin antibodies and immunoglobulins. In one patient there was not enough material for IHC and he is not tested for PLA2R and THSD7A antibodies, since he passed away before we start using them routinely.

Pathomorphological examinations were performed in the "Department of General and Clinical Pathology" of the University Hospital "Kaspela" and in the Department of "General and Clinical Pathology" of the Military Medical Academy - Sofia.

Histological and histochemical examination: the puncture kidney biopsies underwent standard paraffin block technique.

The immunohistochemical study was performed according to the manufacturer's standard protocols. The antibodies are from Abcam PLC: Recombinant anti-PLA2R antibody [EPR20483] (ab211573); Anti-IgG4 antibody (ab232869) and anti-mannan binding lectin / MBL antibody [3B6] (ab23457).

The immunohistochemical reaction was performed according to the manufacturer's instructions using Bond Polymer Refine Detection Kit.

CASE REPORTS

Case 1:

Patient at the age of 79, male is admitted with nephrotic syndrome, elevated BUN and severe anemia. Patient has arterial hypertension and in the past subtotal thyroidectomy due to adenoma. The test for HBsAg is positive.

	At first admission	After 2 months
Total protein	37	41
Albumin	18	20
Proteinuria gr./24h.	1.39	0.71
Cholesterol	5.14	4.45
Triglycerides	0.30	0.43
eGF	43.98	45.82
APLA2R/ THSD7A	?/?	?/?
HBV	HBsAg /+/	-

Severely deteriorated condition of the patient necessitated emergent pathogenetic treatment, regardless of the presence or absence of viral replication. He was stabilized and discharged. After two month of absence he came back in the same condition as the first time, again stabilized and after that went missing. When we tried to reach his relatives, we were informed that the patient deceased.

The course of the disease, positive HBsAg and no result from pathogenetic treatment made us classify this patient with sMN.

Case 2:

Patient at the age of 45, female, with nephrotic syndrome at admission. Diagnosed with hepatitis B virus in 1991, for which she did not receive therapy. Concomitant diseases: Arterial hypertension.

	0 month	3 month	6 month	1 year	2 year	3 year	4 year
Total protein	45	54	57	60	58	58	64
Albumin	26	28	28	35	35	34	42

Proteinuria gr./24h.	3.25	1.8	3.6	0.48	0.45	1.82	0.8
Cholesterol	6.9	6.9	10.2	7.05	5.38	7.3	6.9
Triglycerides	2.65	0.8	2.01	2.62	1.16	1.78	1.28
APLA2R	?	?	?	47.03	50.04	63.83	85.82
THSD7A	?	?	?	<1:10/negative/	-	-	-
HBV	Low viral replication	No replication	No replication	No replication	No replication	No replication	No replication
Treatment for HBV	Lamivudine	Lamivudine	Lamivudine	Lamivudine	Lamivudine	Lamivudine	Lamivudine
Treatment for MN	CS	CS Cyclophosphamide	CS Cyclophosphamide	CS Cyclophosphamide	CS Cyclophosphamide	CS Cyclophosphamide	CS Cyclophosphamide

IHC: APLA2R/3+/IgG4/+/MBL/+/→pMN

Having in mind the clinical course and the IHC- constellation characteristic for pMN, we classify this case as pMN.

Case 3:

Patient at the age of 41, male, admitted with nephrotic syndrome and no other concomitant diseases. He was sent to our clinic only for biopsy and treated in other nephrology clinic. No history of known HBV infection.

	0 month
Total protein	46
Albumin	25
Proteinuria gr./24h.	4.5
Cholesterol	10.0
Triglycerides	4.6
eGF	80.81
APLA2R/ THSD7A	368.78/ <1:10/negative/
HBV	HBsAg /+/

IHC: APLA2R/1+/, IgG4/-/, MBL/-/ →pMN

Recently we contacted the patient and found out that he did not reach complete remission, despite repeated pulses of corticosteroids for years, cyclophosphamide and corticosteroids per os. He tested for HBsAg again and it was negative, he did not check HbcAb, HbeAg, HbeAb and HBV-DNA, as he was advised. He has severe osteoporosis and pronounced myalgia that interferes with daily activity.

Having in mind the clinical course and the IHC- positive for PLA2R we classified this case as pMN.

Case 4:

Patient at the age of 45, male, nephrotic syndrome and elevated BUN at admission. Concomitant diseases: Arterial hypertension for one year and Diabetes type 2 diagnosed before 6 months. No history of known HBV infection.

	0 month	3 months	6 months	1 year	2 years	3 years
Total protein	57	40	50	65	70	72
Albumin	21	20	21	38	44	47
Proteinuria gr./24h.	6	6.4	6.5	4,8	0.6	0.25
Cholesterol	16.08	9.34	5.0	6,3	3.5	5.0
Triglycerides	9.57	8.46	8.08	11,01	4.56	2.61
eGF	35	68.6	72.4	80,8	54.4	46
APLA2R	3.37	-	-	-	-	-
THSD7A	<1:10/negative/	-	-	-	-	-
HBV	HBsAg /–/	?	HbcAb-33.65 /n.range <0.9/ HBV-DNA- low grade of viral replication	-	-	No replication
Treatment for HBV	No	No	Lamivudine	Lamivudine	Lamivudine	Lamivudine
Treatment for MN	CS Cyclophosphamide	CS Cyclophosphamide Azathioprine	CS Cyclophosphamide Azathioprine	Azathioprine Stopped CS and Cyclophosphamide	No	No

IHC: APLA2R /-/, IgG4 /+/, MBL /-/ → sMN

The clinical course of the disease, IHC results and disappearance of nephrotic syndrome with the start of treatment for HBV infection, made us classify this case as sMN. At the moment he has no treatment with corticosteroids, cyclophosphamide and corticosteroids per os, only lamivudine and for more than two years he has stable complete remission.

Case 5:

Patient at the age of 34, male, with persistent high-grade proteinuria and edema is admitted for biopsy. Concomitant diseases: Psoriatic arthritis treated with methotrexate and recently established HBV infection, waiting for the viral replication results.

	0 month	1 year	2 years
Total protein	66	62	71
Albumin	37	36	45
Proteinuria gr./24h.	2.88	2.07	1.6
Cholesterol	4.7	5.2	5.5
Triglycerides	2.19	1.92	1.7
eGF	68.6	74.2	80.8
APLA2R	5.41/negative/	2.89/negative/	-
THSD7A	<1:10/negative/	-	-
HBV	HBsAg -positive Positive viral replication	Positive viral replication	Negative viral replication
Treatment for HBV	Lamivudine	Lamivudine	Lamivudine
Treatment for MN	No	No	No

IHC: APLA2R /1+/, IgG4 /+/, MBL /-/ → pMN

According to the IHC this patient should and is classified as pMN with spontaneous remission, which coincides with the start of treatment for HBV. Cases like this one lead us to conclusion that Hepatitis B virus infection is strongly implicated in the development not only of sMN, but pMN also. When the treatment is started on time it can lead to spontaneous remission, if not the next step in the course of the disease is positivization of APLA2R in serum, start of nephrotic syndrome and development of MN as a separate disease.

Case 6:

Male at the age of 60, admitted in general surgery with phlegmon on his left foot- big toe. He suffered amputation of the big toe and Proteus and Pseudomonas were isolated. During this hospitalization he was diagnosed with diabetes type 2 and nephrotic syndrome was established. After amputation admitted in our clinic where we continued the antibiotic treatment and performed a kidney biopsy. No history of known HBV infection.

	0 month	3 months	6 months	1 year	2 years
Total protein	46	42	43	50	57
Albumin	19	23	21	34	36
Proteinuria gr./24h.	5.56	6.51	3.48	0.62	0.43
Cholesterol	8.9	6.6	5.8	7.3	6.2
Triglycerides	1.5	1.86	1.84	1.50	1.3
eGF	112.7	98.2	98.2	119.2	117.4
APLA2R	4.67/negative/	-	-	3.92 /negative/	-
THSD7A	<1:10/negative/	-	-	1:10 /positive/	-
HBV	HBsAg/-/ negative HbcAb- 119.29/positive/	-	HbeAg 0,02/negative/; HbeAb- 40,0 n.range/<10 negative/	-	-
Treatment for HBV	No	No	No	No	No
Treatment for MN	Antibotics, 20 days after that Cyclophosphamide	Only Cyclophosphamide	CS+ Cyclophosphamide + Azathioprine	Azathioprine	No

IHC: APLA2R /-/, IgG4 /-/, MBL /-/ → iMN

From the IHC he can be classified as iMN, but the positivity to THSD7A in the later course of the disease makes this case pMN, from here we can conclude that it may take one year for sensitization to podocyte antigen.

HYPOTHESIS AND DISCUSSION

The pathogenesis of the MN is a 50-year odyssey, we know for sure that circulating autoantibodies (IgG4 and IgG1 subclasses) interacting with antigens native to or planted in the glomerular capillary wall at the podocyte cell membrane-basement membrane interface generally are regarded as the fundamental pathobiological mechanism [Glassock, 2010]. As we know immunization with megalin induces active Heymann nephritis, which reproduces features of human iMN. Megalin is a complex immunological target with four discrete ligand-binding domains (LBDs) that may contain epitopes to which pathogenic autoantibodies are directed. A 236-residue N-terminal fragment, termed "L6," that spans the first LBD was shown to induce autoantibodies and severe disease. In 2007 Shah et al. used this model to examine epitope-specific contributions to pathogenesis. Sera obtained from rats 4 weeks after immunization with L6

demonstrated reactivity only with the L6 fragment on Western blot, whereas sera obtained after 8 weeks demonstrated reactivity with all four recombinant fragments of interest (L6 and LBDs II, III, and IV). They demonstrated that the L6 immunogen does not contain the epitopes responsible for the reactivity to the LBD fragments. Therefore, the appearance of antibodies directed at LBD fragments several weeks after the primary immune response suggests intramolecular epitope spreading. They observed a temporal association between increased proteinuria and the appearance of antibodies to LBD fragments [Shah, 2007].

Our hypothesis is that antigens of different origin, planted for long time in the GBM, lead to intramolecular epitope spreading and formation of antibodies against podocyte antigens, leading to pMN and need of pathogenetic treatment. That way one sMN, persistent for long time and not treated reason/disease which leads to sMN, can induce pMN. The time it takes for intramolecular epitope spreading in every patient is different and depends on patients' immune system reactivity.

We prefer not to discuss in details the first case, since we do not have results from viral replication, IHC and APLA2R and THSD7A in serum, although on the basis of our knowledge we classified him with sMN, because he had no result from pathogenetic treatment.

In our second case chronic HBV infection lead to pMN, and that is why adding treatment with Lamivudine, had no effect on nephrotic syndrome and the treatment with CS and Cyclophosphamide lead to remission.

In third case the patient has pMN, here its worth's checking if he has HbcAb and viral replication, in cases like this eradicating the viral load/cargo can stop the immune system producing antibodies, and can facilitate pathogenetic treatment.

In fourth case we have typical sMN, and the patient undergoes complete remission only after adding Lamivudine to treatment. And the achieved remission continues even when the treatment with CS, Cyclophosphamide and Azathioprine is stopped. Discovered diabetes may contributed also to development of MN.

In fifth patient positive viral replication led to pMN and started treatment with Lamivudine on time led to spontaneous remission.

The six patient refused to check his viral replication, but as the positive HbeAb shows he has antibodies and in some degree he manage the infection by himself, since he is not treated for HBV it led to pMN, which was successfully treated with CS, Cyclophosphamide and Azathioprine. Transformation to MN coincides with the start of diabetes mellitus, which may also contributed to development of MN.

CONCLUSIONS

There is association between HBV virus infection and membranous nephropathy. Infection with HBV can lead not only to secondary MN, but primary also.

Distinguishing pMN from sMN is challenging an in in order to be done correctly viral replication, APLA2R and THSD7A in serum, IHC or immunofluorescence and appropriate clinical evaluation are needed.

This will determine which treatment /for HBV, MN, simultaneous/ undergoes a patient, this is the key to achieving complete remission and spontaneous remission.

BIBLIOGRAPHY

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095–128.

2. D. Lavanchy, "Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, arid current and emerging prevention and control measures," Journal of Viral Hepatitis, vol. 11, no. 2, pp. 97–107, 2004.

3. Deray G, Buti M, Gane E, Jia J, Chan H, et al. - Hepatitis B Virus Infection and the Kidney: Renal Abnormalities in HBV Patients, Antiviral Drugs Handling, and Specific Follow-Up. Advances in Hepatology 10.1155/2015/596829
4. Daniel Cattran, Paul Brenchley, Membranous nephropathy: thinking through the therapeutic options, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 32, Issue suppl_1, January 2017, Pages i22–i29, https://doi.org/10.1093/ndt/gfw404
5. Combes B, Stastny P, Shorey J, Eigenbrodt EH, Barrera A, Hull AR, Carter NW: Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. Lancet 1971; ii:234–237.
6. Takekoshi Y, Tanaka M, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Takahashi K, Mayumi M: Free 'small' and IgG-associated 'large' hepatitis B e antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. N Engl J Med 1979; 300:814–819.
7. Bhimma R, Coovadia H, M: Hepatitis B Virus-Associated Nephropathy. Am J Nephrol 2004;24:198-211. doi: 10.1159/000077065
8. Rodas LM, Matas-García A, Barros X, et al. Antiphospholipase 2 receptor antibody levels to predict complete spontaneous remission in primary membranous nephropathy. Clin Kidney J. 2019;12(1):36-41. doi:10.1093/ckj/sfy005
9. 1. Francis JM, Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: a journey from bench to bedside. Am J Kidney Dis 2016; 68: 138–147 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Quintana LF, Blasco M, Seras M. et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody levels predict the risk of post transplantation recurrence of membranous nephropathy. Transplantation 2015; 99: 1709–1714 [PubMed] [Google Scholar]
11. Hofstra JM, Debiec H, Short CD. et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1735–1743 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Ronco, P., Beck, L., Debiec, H. et al. Membranous nephropathy. Nat Rev Dis Primers 7, 69 (2021). https://doi.org/10.1038/s41572-021-00303-z
13. Beck Jr.L.H., Bonegio R.G., Lambeau G.et al.
M-Type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy.
N Engl J Med. 2009; 361: 11-21
14. Tomas N.M., Beck Jr., L.H., Meyer-Schwesinger C. et al.
Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy.
N Engl J Med. 2014; 371: 2277-2287
15. Bobart S.A., Tehranian S., Sethi S. et al. A Target Antigen–Based Approach to the Classification of Membranous Nephropathy Mayo Clinic Proceedings VOLUME 96, ISSUE 3, P577-591, MARCH 01, 2021 DOI: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.11.028
16. Huang CC, Lehman A, Albawardi A, et al. IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression. Mod Pathol. 2013;26(6):799-805. doi:10.1038/modpathol.2012.237
17. Hayashi N, Okada K, Matsui Y, et al. Glomerular mannose-binding lectin deposition in intrinsic antigen-related membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(5):832-840. doi:10.1093/ndt/gfx235
18. Haddad G, Lorenzen JM, Ma H, et al. Altered glycosylation of IgG4 promotes lectin complement pathway activation in anti-PLA2R1-associated membranous nephropathy. J Clin Invest. 2021;131(5):e140453. doi:10.1172/JCI140453
19. Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. Am J Kidney Dis. 2010;56(1):157-167. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.01.008
20. Shah P, Tramontano A, Makker SP. Intramolecular spreading in Heymann nephritis. J Am Soc Nephrol (2007) 18:3060–6. 10.1681/ASN.2007030342 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

КЛИНИЧЕН ПРОФИЛ И ХОД НА ЗАБОЛЯВАНЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИКРОСКОПСКИ КОЛИТ: ПРЕДВАРИТЕЛНИ ДАННИ ОТ ПРОСПЕКТИВНО КОХОРТНО ЕДНОЦЕНТРОВО ПРОУЧВАНЕ

Иван Лютаков[1]

[1]Клиника по Гастроентерология към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Катедра по Гастроентерология към МУ-София, София, България

CLINICAL PROFILE AND DISEASE COURSE OF PATIENTS WITH MICROSCOPIC COLITIS: PRELIMINARY DATA OF A PROSPECTIVE SINGLE-CENTER COHORT STUDY

Ivan Lyutakov[1]

[1]Department of Gastroenterology, University Hospital “Tsaritsa Yoanna – ISUL”, Sofia, Bulgaria

Abstract:

Background and Aims: Microscopic colitis (MC) is a newly established chronic inflammatory bowel disease, mainly represented by chronic non-bloody watery diarrhea. It is divided into two subtypes: collagenous colitis (CC) and lymphocytic colitis (LC). However, this hypothesis is based on mainly retrospective studies in Western countries, reporting data with incomplete follow-up of selective patients. This study aims to show the prevalence of MC and disease phenotype in patients with chronic diarrhea in one Bulgarian territory center.

Methods: A prospective, single country (Bulgaria), single-center, a hospital-web-based registry was evaluated. Incidents cases with chronic watery diarrhea were included from 2016 to 2019, and newly diagnosed patients with MC were follow-up until June 2022. The data on patient characteristics, symptoms, endoscopic changes, treatment, and co-morbidities were registered at the first visit and systematically follow-up patients with MC.

Results: Among 109 cases admitted with chronic watery diarrhea in University Hospital "Tsaritsa Yoanna - ISUL", Department of Gastroenterology, n=14 (12.8%) were diagnosed with MC, n=2 (14%) with LC, and n=12 (86%) with CC. In n=5 (35%) of MC, we found “minimal endoscopic changes” during endoscopy. There were no mucosal defects during endoscopy in n=9 (65%) MC patients. The average age was 60.3. ± 17.4 years, n=11 (78%) females. Mean Fecal calprotectin (FCP) was 221µg/g. In n=7 (50%) we found intake of NSAIDs and PPIs in n=12/14 (85%) in MC patients. All of them completed a 3-year follow-up, and from them, n=6 (42,8%) had a relapsing or chronic active disease course, n=1 (7,1%) had a quiescent course, and n=7 (50%) achieved sustained remission after treatment with Budesonide 9mg for two months and tapering the dose to 3mg up to 1 year after treatment.

Conclusions: MC Is a disease found in elderly females with chronic watery diarrhea, taking NSAIDs or PPIs with mostly normal endoscopic appearance and slightly elevated FCP. Half of our Bulgarian cohort patients achieved clinical remission after treatment with Budesonide by tapering the dose. The majority suffer a chronic active or relapsing disease course, and different causes of relapsing should be considered in future more extensive studies.

Keywords: Microscopic colitis, IBD, Prospective study, chronic diarrhoea

1. Увод

Микроскопският колит (МС) е заболяване, което се диагностица трудно и е честа причина за хронична или рецидивираща водниста диария. Включва в себе си подвидовете колагенозен колит (СС), лимфоцитен колит (LC) и непълни форми на СС и LC (Guagnozzi, Verhaegh Bas, Lucendo Alfredo J, Bohr Johan, Lyutakov Ivan, Macaigne6 Gilles, Fernandéz-Bañares Fernando 2019), (Langner et al. 2015). МС засяга предимно жени и възрастни хора (Münch et al. 2012). Последните публикации е отчетеното по-високо ниво на заболеваемост от МС в западния свят, като тенденцията е да се е увеличил стабилно. Това поне отчасти се дължи на увеличеното информираност за заболяването и по-честа колоноскопия с биопсии при пациенти с хронична диария. Въпреки това, честотата нивата варират значително от по-малко от четири на 100 000 души години в Холандия до приблизително 25 на 100 000 в САЩ (Bergman et al. 2019). Протичането на заболяването при МС се счита за хронично, но доброкачествено. Въпреки че две наскоро публикувани големи епидемиологични проучвания показаха повишена смъртност при пациенти с МС, това изглежда свързани с коморбидност и тютюнопушене. Освен това има намалена риск от колоректален злокачествен тумор.9,10 Въпреки това, действителният ход на заболяване остава предположение, базирано главно на ретроспективни проучвания (Nyboe Andersen et al. 2020). В тези проучвания активността на заболяването е почти еднакво базирана на пациентите субективен отговор, а не систематични дневници на изпражненията. В по-големи кохортни проучвания с дълго проследяване, след което над 25% са имали рецидив средно време от 4 години и около 75% от пациентите са имали продължителна ремисия на заболяването след 8 години проследяване (Fernández-Bañares et al. 2016). Липсата на систематични проспективни и безпристрастни данни в момента възпрепятства адекватната информация за пациентите с диагностициран микроскопски колит и гастроентеролозите. В допълнение, такива данни биха могли да осигурят основа за бъдещо рационално проследяване и стратегия за лечение на пациенти с МК. В нашата клиника се създаде регистър и база от данни за проспективно идентифициране и проследяване на инцидента МС колит, което е „web-based“. Представяме данни от 3-годишно проследяване.

2. Методи

За нуждите на проучването се използва наличната болнична електорнна система (Болнична информационна система Global HIS, България) и проспективен болничен уеб-базиран регистър с в Университетската болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“. София. Всички пациенти преминали през клиниката с хронична водниста диария са включени от 2016 г. до 2019 г., а новодиагностицираните пациенти с МС са проследявани до юни 2022 г. Всички пациенти са преминали горна и долна ендоскопия, стандартни лабораторни и фекални изследвания, като диагнозата МС е поставена чрез множество биопсии в десен и ляв колон и хистологично верифициран по Европейските препоръки (Miehlke et al. 2020). След поставянето на диагнозата МС, пациентите са вкарани в регистъра и започва тяхното проследяване в хода на проучването. Данните за характеристиките на пациентите, симптомите, ендоскопските промени, лечението и съпътстващите заболявания са регистрирани при първото посещение и системно проследяване на пациенти с МК. В момента тече проследяване на групата от пациентите с доказан микроскопски колит.

3. Резултати

Регистрираното на пациентите започна през 2016г, като всички пациенти хоспитализирани в Клиниката, преминали всички изследвания за хронична диария и биопсирани от дебелото черво бяха скринирани. От 109 случая, приети с хронична водниста диария в УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Клиника по гастроентерология, установихме n=14 (12,8%) с МС, n=2 (14%) с LC и n=12 (86). %) с СС. Средната възраст е 60,3 години. ± 17,4 години, n=11

(78%) жени. Общият брой пациенти беше разделен на няколко групи: 1) Пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата, 2) пациенти със Синдром на дразнимото черво с диария (IBS-D) и 3) Пациенти с Микроскопски колит. При n=5 (35%) от МС открихме „минимални ендоскопски промени" по време на ендоскопия. Това са изменения на дебелото черво видими по време на колоноскопията (ерозии, възпаление, промяна на съдовия рисунък), като на **Фигура 1** се виждат минималните изменения. Липса на лигавични дефекти по време на ендоскопия бяха установени при n=9 (65%) пациенти с МС. В групата с хистологично доказан МК установихме сигнификантно завишени средни стойности на ФКП 221µg/g, което е по-високо от средното ниво на ФКП при здрави контроли и IBS-D групата (p = 0.047).

При n=7 (50%) открихме прием на НСПВС и ИПП при n=12/14 (85%) при пациенти с МК.

Всичките пациенти диагностицирани с МС са завършили 3-годишно проследяване и от тях n=6 (42,8%) са имали рецидивиращ или хроничен активен курс на заболяването, n=1 (7,1%) е имал латентно протичане и n =7 (50%) са постигнали продължителна ремисия след лечение с Будезонид 9 mg за два месеца и намаляване на дозата до 3 mg постепенно до 1 година след лечението. До момента не са наблюдавани други странични ефекти от лечението с Будезонид, нито са установени други инциденти в хода на терапията на пациентите с МС. В момента проспективното проучване продължава и част от нашите пациенти са включени в мултицентрично проспективно Европейско проучване „PRO-MC" колаборацията.

Фигура 1. Огнищни минимални мукозни изменения по лигавицата на дебелото черво при пациент с микроскопски колит, които са видими чрез използването на narrow-band imaging (NBI).

4. Дискусия

Ходът на заболяването и симптоми при пациентите с МС въздействието върху качеството на живот на тези пациенти. След диагностицирането са описани, разграничаване на четири различни фенотипа на протичане на заболяването, които са рецидивиращ, хроничен активен курс на заболяването, латентно протичане и тези постигнали продължителна ремисия. МС е заболяване, което трябва да бъде диагностицирано чрез наличие на множество биопсии (2 от десен и две от ляв колон) при всеки пациенти с хронична диария, независимо от минималните ендоскопски изменения. Пациентите при които са стартирана терапия с Будезонид показват до 50% отговор от лечението и влизане в трайна ремисия. При

останалите 50% ще се нуждаят от различно лечение, което да бъде с имунносупресори, медикаменти свързващи жлъчните киселини или други анти-диарийни средства. Тези пациенти ще е нужно да продължат проследяването, за да се установи причината за тяхното релапсиране и липса на отговор от Будезонид, който и по Европейските препоръки е първа линия на лечение на пациенти с МК.

5. Заключение

МС е заболяване, което се среща най-често при жени в напреднала възраст с хронична водниста диария, приемащи НСПВС или ИПП с предимно нормален ендоскопски вид и леко повишен фекален калпротектин. Половината от нашите пациенти в българската кохорта са постигнали клинична ремисия след лечение с Будезонид чрез намаляване на дозата. Повечето страдат от хронично активно или рецидивиращо заболяване и различните причини за рецидив трябва да бъдат разгледани в бъдещи по-обширни проучвания..

Благодарности: Тази публикация е подкрепена от Министерство на образованието и науката по Националната програма за научни изследвания „Млади учени и постдокторанти“/ This work is supported by the Bulgarian Ministry of Education and Science under the National Program for Research "Young Scientists and Postdoctoral Students".

Литература:

Bergman, David et al. 2019. “A Nationwide Cohort Study of the Incidence of Microscopic Colitis in Sweden.” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 49(11): 1395–1400. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15246.

Fernández-Bañares, Fernando et al. 2016. “Prevalence and Natural History of Microscopic Colitis: A Population-Based Study With Long-Term Clinical Follow-up in Terrassa, Spain.” *Journal of Crohn’s and Colitis* 10(7): 805–11. https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjw037.

Guagnozzi, Verhaegh Bas, Lucendo Alfredo J, Bohr Johan, Lyutakov Ivan, Macaigne6 Gilles, Fernandéz-Bañares Fernando, D. 2019. “Incidence and Prevalence of Microscopic Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis.” *UEW Week 2019. UEG Abstract.* A head of(Part of data from EMCG: European Guideline for MC.): A-1084-0055-03455.

Langner, Cord et al. 2015. “Histology of Microscopic Colitis-Review with a Practical Approach for Pathologists.” *Histopathology* 66(5): 613–26. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381724.

Miehlke, Stephan et al. 2020. “European Guidelines on Microscopic Colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) Statements and Recommendations.” *United European Gastroenterology Journal*.

Münch, A. et al. 2012. “Microscopic Colitis: Current Status, Present and Future Challenges.” *Journal of Crohn’s and Colitis* 6(9): 932–45. http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.05.014.

Nyboe Andersen, Nynne et al. 2020. “All-Cause and Cause-Specific Mortality in Microscopic Colitis: A Danish Nationwide Matched Cohort Study.” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 52(2): 319–28. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15868.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

MONITORING OF PATIENTS WITH PANCREATIC EXOCRINE INSUFFICIENCY

Mila Kovacheva-Slavova[1]
[1] University Hospital Tsaritsa Ioanna-ISUL, Department of Gastroenterology, Medical University-Sofia, Sofia, Bulgaria

Abstract: Pancreatic exocrine insufficiency (PEI), regardless its etiology, is a functional reduction of pancreatic enzyme and bicarbonate secretion, resulting in an inadequate digestion. Malnutrition is a typical complication of pancreatic diseases. Patients with PEI are at increased risk of cardiovascular events and decreased quality of life. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) is a present standard in treating PEI. Clinical and nutritional status reassessment ensures an optimal therapeutic effect and prevention of complications.

In everyday praxis, PEI is assessed by indirect functional tests. The malnutritional parameters for patients'' follow-up include prealbumin, RBP, fat-soluble vitamins, magnesium. Malnutrition risk is evaluated by Malnutrition Universal Screening Tool among patients with pancreatic diseases. Cardiovascular risk assessment is performed by score systems; routine lipid profile and apolipoproteins. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL questionnaire (QLQ-C30) contains 30 questions and is used to assess the quality of life in this group of patients.

Patients with chronic pancreatitis, acute pancreatitis, pancreatic cancer and pancreatic resection receive PERT in doses based on PEI severity. Prealbumin and RBP correlate with chronic pancreatitis severity. We observe fat-soluble vitamin deficiency / insufficiency both in asymptomatic and symptomatic patients. Patients are at increased risk of osteopenia and bone fractures. Patients with nutritional deficiencies need a monitoring at least every 6 months and suboptimal PERT should be properly recognized. After PERT optimization we observe significantly improved nutritional status. Patients with PEI are at increased risk of malnutrition with significantly lower levels of nutritional parameters with increasing the malnutrition risk. The high malnutrition risk is further associated with increased cardiovascular risk. Score systems for cardiovascular events are associated with worsen status of apolipoproteins and lipid profile in patients with pancreatic diseases. Patients with pancreatic cancer had shown worst QoL. We demonstrate significant worsening of mean levels of scale scores according to global health status and almost all functional scales and symptomatic scales/items with progression of chronic pancreatitis with significant lowest QoL in patients with advanced chronic pancreatitis. In all groups of patients, there is a tendency to better QoL assessment with nutritional status normalization.

Patients with pancreatic disorders are at high risk for PEI, cardiovascular events and impaired quality of life. Proper follow-up and correction of suboptimal PERT reduce the risk of severe malnutrition complications, associated morbidity and mortality and ensures better quality of life for patients with PEI.

Keywords: pancreatic disorders, pancreatic exocrine insufficiency, complications, monitoring

INTRODUCTION

Pancreatic exocrine insufficiency (PEI), regardless its etiology, is a functional reduction of pancreatic enzyme and bicarbonate secretion, leading to insufficiency of the digestive process, resulting in an inadequate digestion (Lindkvist, 2013). The pathogenesis of PEI includes chronic pancreatitis, severe acute pancreatitis, obstruction of the main pancreatic duct by a tumor, cystic fibrosis, loss of pancreatic parenchyma after pancreatic resection, impaired mixing of food and pancreatic juice (gastric resection, Zollinger-Ellison syndrome etc.), impaired hormonal stimulation from the intestine due to untreated celiac disease or Crohn's disease (Lindkvist, 2013). Malnutrition is a typical complication of pancreatic diseases. Patients with PEI are at increased risk of cardiovascular events and decreased quality of life (Löhr, 2017). Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) is a present standard in treating PEI. Patients are motivated to stop smoking and alcohol consumption, receive small frequent meals and to be substituted with trace elements when needed (Dominguez-Muñoz, 2019). The diagnosis of PEI allows the timely initiation of pancreatic enzyme replacement therapy and its control. There are two types of tests for diagnosis of PEI - direct and indirect methods. Although standard for proving PEI, regardless of its severity, direct tests are invasive, labor-intensive and at high cost. Therefore today direct tests are rarely used in clinical practice and are being replaced by indirect methods, among which the examination of fecal elastase-1 is used to screen for PEI as an easy and widely available test (Domínguez-Muñoz, J.E. 2011). The mixed triglyceride breath test (^{13}C-MTG- breath test) proves PEI with a sensitivity of over 90%, diagnoses mild and moderately severe PEI and can be used in monitoring the effect of PERT (Dominguez-Muñoz, 2019). Clinical and nutritional status reassessment ensures an optimal therapeutic effect and prevention of complications (Löhr, 2017).

METHODS AND MATERIALS

In everyday praxis, PEI is assessed by indirect functional tests. The malnutritional blood parameters for patients' follow-up include prealbumin, RBP, fat-soluble vitamins, magnesium (Löhr, 2017). According to ESPEN guidelines on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis, the nutritional assessment includes anthropometric assessment (change in body weight, hand-grip strength, skin fold thickness, waist circumference, presence of edema or ascites); biochemical assessment, symptom assessment; body consumption (ST/US imaging of muscle mass, DXA scan) (Arvanitakis, 2020). Malnutrition risk is easily evaluated by Malnutrition Universal Screening Tool among patients with pancreatic diseases (Chao, 2015). Cardiovascular risk assessment is performed by score systems; routine lipid profile and apolipoproteins. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL questionnaire (QLQ-C30) contains 30 questions and is used to assess the quality of life in this group of patients (Kaasa, 1995).

RESULTS and DISCUSSION

Patients with chronic pancreatitis, acute pancreatitis, pancreatic cancer and pancreatic resection receive PERT in doses based on PEI severity. A recent study of 182 patients with chronic pancreatitis shows prevalence of sarcopenia in 17.0% of patients, which was associated with increased risk of hospitalization and decreased survival. 74% of patients with sarcopenia had a BMI in the normal range or were overweight (BMI >18.5 kg/m2). PEI was an independent risk factor for sarcopenia. Several QLQ-C30 scales and scores including physical functioning and global health were significantly associated with sarcopenia (Olesen, 2019). Similar observation was made by Min et al in there study among 91 patients with chronic pancreatitis. They found increased MEST risk in patients with PEI with significantly higher frequency of vitamin D deficiency, risk of osteoporosis, which were not related to chronic pancreatitis severity. Prealbumin and RBP correlate with chronic pancreatitis severity. In our study of 82 patients we found positive correlation between the severity of MUST and the decreased levels of prealbumin, RBP, vitamin D and vitamin A (Kovacheva-Slavova, 2019). Nutritional deficiency (low RBP levels) was independent of age, gender, disease duration, comorbidity with DM, or pancreatic calcifications (Domínguez-Muñoz., 2010). Patients with nutritional deficiencies need a monitoring at least every 6 months and suboptimal PERT should be properly recognized (Löhr, 2017). We

monitored our patients and observed protein and fat-soluble vitamin deficiency / insufficiency both in asymptomatic and symptomatic patients (Kovacheva-Slavova., 2018). In a study of Min et al 35.2% had vitamin A deficiency, 62.5% vitamin D deficiency, 17.7% vitamin E deficiency and 46.7% osteopenia, 22.2% osteoporosis with no significant difference between men and women and not related to PERT intake as 80.6% of patients with osteopenia received PERT (Min, 2018). Patients with severe alcohol consumption are at increased risk of osteopenia and bone fractures. In our study after PERT optimization we observed significantly improved nutritional status both for proteins and fat-soluble vitamins.

Patients with PEI are at increased risk of malnutrition and the high malnutrition risk is further associated with increased cardiovascular risk. In a prospective, longitudinal cohort study of 430 patients with chronic pancreatitis of de la Iglesia et al, 29.5% had diabetes mellitus, 29.3% PEI and received 150 000 lipase units per day. 10.5% had a cardiovascular (CV) event- 46.7% myocardial infarction and 60.0% peripheral artery disease. The CV-events were more often in males, patients with PEI and even more increased in patients with both PEI and diabetes mellitus. Smoking, alcohol and hypertension were independently associated with increased CV risk (de la Iglesia, 2019). In our study score systems for cardiovascular events (Framingham risk score) was associated with worsen status of apolipoproteins and lipid profile in patients with pancreatic diseases. There was no significant difference in the incidence of dyslipidemia compared to both chronic pancreatitis severity and structural changes (Kovacheva-Slavova, 2018). Patients with chronic pancreatitis experience substantial impairments in health-related quality of life and steatorrhea, diarrhea and weight loss by PEI were independent predictors of poor quality of life (Wehler, 2004). Among patients with pancreatic disorders, patients with pancreatic cancer had shown worst QoL. We demonstrate significant worsening of mean levels of scale scores according to global health status and almost all functional scales and symptomatic scales/items with progression of chronic pancreatitis with significant lowest QoL in patients with advanced chronic pancreatitis. In all groups of patients, there is a tendency to better QoL assessment with nutritional status normalization (Kovacheva-Slavova, 2019). For the proper monitoring and prophylaxis of patients with pancreatic disorders, a multidisciplinary team is mandatory. Patients should be followed-up properly by gastroenterologists, endocrinologists, cardiologists, dietitians, psychologists and GPs.

CONCLUSIONS

Patients with pancreatic disorders are at high risk for PEI, cardiovascular events and impaired quality of life. Proper follow-up and correction of suboptimal PERT reduce the risk of severe malnutrition complications, associated morbidity and mortality and ensures better quality of life for patients with PEI.

ACKNOWLEDGMENTS: This research is supported by the National Science Fund, Bulgaria, Grant № КП-06-Русия-16, 2019: Influence of intestinal microbiome on the development and progression of liver cirrhosis.

REFERENCES

Lindkvist B (2013). Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol. Nov 14;19(42):7258-66. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7258.

Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M;(2017) HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. Mar;5(2):153-199. doi: 10.1177/2050640616684695.

Dominguez-Muñoz JE (2019). Management of pancreatic exocrine insufficiency. Curr Opin Gastroenterol. Sep;35(5):455-459. doi: 10.1097/MOG.0000000000000562.

Domínguez-Muñoz, J.E. (2011), Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 26: 12-16. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x

Arvanitakis, M., Ockenga, J., Bezmarevic, M., Gianotti, L., Krznarić, Ž., Lobo, D. N., ... & Bischoff, S (2020). ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. Clinical Nutrition, 39(3), 612-631.

Chao PC, Chuang HJ, Tsao LY, Chen PY, Hsu CF, Lin HC, Chang CY, Lin CF (2015). The Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) and a nutrition education program for high risk cancer patients: strategies to improve dietary intake in cancer patients. Biomedicine (Taipei). Sep;5(3):17. doi: 10.7603/s40681-015-0017-6.

Kaasa S, Bjordal K, Aaronson N, Moum T, Wist E, Hagen S, Kvikstad A. (1995). The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. Eur J Cancer. Dec;31A(13-14):2260-3. doi: 10.1016/0959-8049(95)00296-0.

Olesen SS, Büyükuslu A, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM (2019). Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology. Mar;19(2):245-251. doi: 10.1016/j.pan.2019.01.006.

Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A, Wassef W (2018) Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. Pancreas. Sep;47(8):1015-1018. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137.

Kovacheva-Slavova M, Genov J, Golemanov B, Gecov P, Vladimirov B (2019). Malnutrition screening in patients with pancreatic disorders., Pancreatology, 19 (S1), S12

Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J (2010). Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? JOP. 2010 Mar 5;11(2):158-62.

Kovacheva-Slavova M, Siminkovitch S, Genov J, Golemanov B, Mitova R, Gecov P, Vladimirov B (2018). Nutritional deficiencies distribution in asymptomatic patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. Pancreatology, 18(4), S110

de la Iglesia D, Vallejo-Senra N, López-López A, Iglesias-Garcia J, Lariño-Noia J, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE (2019). Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. J Gastroenterol Hepatol. Jan;34(1):277-283. doi: 10.1111/jgh.14460.

Kovacheva-Slavova M., Siminkovitch S., Genov J., Mitova R., Gecov P., Golemanov B., Vladimirov B (2018). Overall cardiovascular risk assessment in patients with chronic pancreatitis and exocrine insufficiency receiving enzyme replacement therapy. United European Gastroenterology Journal.; 6(8S), A578.

Wehler M, Nichterlein R, Fischer B, Farnbacher M, Reulbach U, Hahn EG, Schneider T. (2004) Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol. Jan;99(1):138-46. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04005.x.

Kovacheva-Slavova M, Genov J, Golemanov B, Vladimirov B (2019). Quality of life assessment in patients with pancreatic disorders and exocrine insufficiency receiving enzyme replacement therapy. United European Gastroenterology Journal; 7(8S), 509. DOI: 10.1177/2050640619854662

CONTACT ADDRESS:

Assist. prof. Mila Kovacheva-Slavova, MD, PhD: mobile: 0887019765; e-mail: kovacheva_mila@abv.bg and kovacheva.mila@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

PRENATAL DIAGNOSIS OF INIENCEPHALY

Angel Tenev[1]; Rafet Hafuzov[2]; Maria Jana Kingsley-Godwin[1]; Magdalina Vlahova[2]; Tanya Kitova[3]; Ekaterina Uchikova[2]

1. Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
2. Clinic of Obstetrics and Gynecology, University Hospital "St. George", Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
3. Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract: Iniencephaly belongs to the group of neural tube defects. The anomaly is an association of anencephaly and rachischisis. It is one of the rare malformations of the central nervous system and is subject of investigation as early as the first trimester of pregnancy. In these cases, MRI examination can provide additional information about the severity of the abnormality and compatibility with life.

This study aims to provide information on up-to-date aspects of accurate diagnosis of neural tube defects and to help for the prevention in future pregnancies.

We present a prenatally diagnosed case of iniencephaly by fetal MRI. A skull and brain hemispheres defects and vertebral canal and spinal cord defects were visualized.

MRI examination has emerged as a necessary part of prenatal diagnosis and is a method of assessing the diagnosis and providing necessary information about the prognosis and outcome of pregnancy.

Keywords: iniencephaly, pregnancy, MRI, neural tube defects

1. INTRODUCTION

Iniencephaly is a rare birth defect of the head, neck and spine that occurs very early in pregnancy between 3-5 week. The estimated incidence is at ~0.1-10 per 10,000 live births (Çelik, 2017). There is a recognized female predilection. This condition belongs to the spectrum of neural tube defects and fetuses with iniencephaly are born with brain structure defects, occipital bone defect, partial or total absence of cervicothoracic vertebrae known as rachischisis, fixed fetal head retroflexion. Often they have abnormalities in other body systems.

2. METHODS AND MATERIALS

Fetus of A 17-year-old woman in her current second pregnancy. Blood type of mother is B(+) positive. Fetus is more than 1000 gr by US data. There is no data on the use of supplementation during the pregnancy. Bad habits of the mother – smoking. Family history - a case of anencephaly is reported in family.

During the routine ultrasound examination, evidence of a malformation of the head and neck was found, and an MRI was suggested to clarify the findings (Fig1.). After the examination,

the diagnosis was clarified and termination of the pregnancy was recommended. The performed autopsy of the fetus additionally confirmed the diagnosis.

3. RESULTS

MRI revealed malformed skull and brain structures, deformed neck structure in retroflexion.

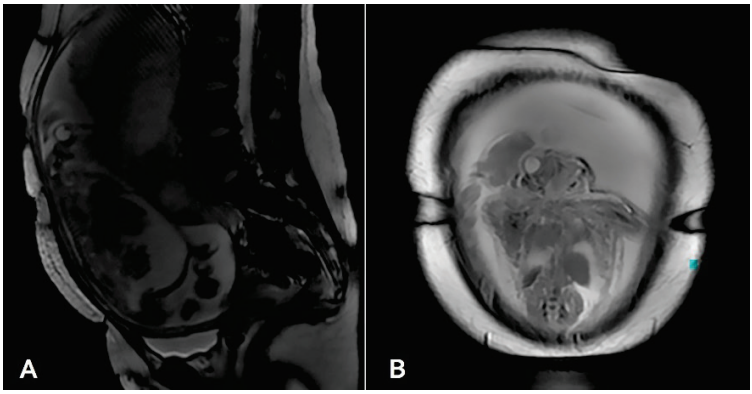


FIG 1. A) Sagittal T2-weighted MR image - abnormal structure of the bones of the skull and brain; B) Frontal T2-weighted MR image - lack of skull bones and normal brain structures, rachischisis

4. DISCUSSION

Iniencephaly is one of the most severe anomalies of neural tube defects. There are two types classified by Howkin and Lawrie - iniencephaly apertus associated with an encephalocele and iniencephaly clausus associated with spinal defect (Howkins & Lawrie, 1939).

The exact cause of iniencephaly is not known (Joo, 2008), but it's likely a combination of genetic and environmental factors. Researchers have linked chromosomal abnormalities such as monosomy X (Turner) and trisomy 13 (Patau) and 18 (Edwards') to some cases of iniencephaly. Environmental and other factors that may increase the chance of having a baby with iniencephaly include low socioeconomic conditions, low parity, and deficiency of folic acid supplementation, obesity and drugs including sulphonamide, tetracycline, antihistamines, clomiphen citrate and antitumor agents are shown to have increased risk. It was noticed that women with hyperhomocysteinemia associated with increase the risk of neural tube defect in her child birth. Folic acid decreases the raised homocystein levels and decreases the risk of neural tube defect (NTDs). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene mutations have been implicated as risk factors for neural tube defects (Elsirgany, 2018).

During fetal development, the neural tube gives rise to the brain, spine and spinal cord. The neural tube forms and closes between the third and fifth weeks of pregnancy. In iniencephaly, something disrupts this process, and the nervous system doesn't develop correctly (Kaufman, 2004).

Iniencephaly has been associated with an elevated maternal serum α-fetoprotein level. With the advent of ultrasonography, iniencephaly can be diagnosed in the first trimester and in the early second trimester by US examination and triple test (Marton, 2001).

Ultrasound scan has been widely used in the prenatal diagnosis and post-natally the diagnosis of an iniencephay is usually obvious. In that cases computed tomography (CT) scans and MRI imaging can be used for a better understanding of the anatomy and adjacent vital structures. These imaging techniques have been used in the investigation, and management of the case under study here.

When we talk about an up-to-date aspects of accurate diagnosis of NTD, fetal MRI enables accurate anatomical characterization of a growing number of anomalies with increasing confidence. MRI appears to be a reliable method for diagnosing neural tube defects. Despite some drawbacks, it is an innovative and safe way to confirm or reject diagnoses obtained by other diagnostic methods. Fetal MRI in addition improve diagnostic accuracy in pregnancies with congenital CNS abnormalities (Tanacan, 2020). This type of imaging adds more information regarding the evaluation of specific pathologies or conditions (Shin, 2017).

Prenatal diagnosis of iniencephaly should include a differential diagnosis of cervical hyperextension, nuchal tumors such as teratoma, goiter and lymphangioma, cervical myelomeningocele, encephalocele, anencephalia, spina bifida. Klippel–Feil syndrome and Jarcho–Levin syndrome (Chen, 2007).

The prognosis for infants with iniencephaly is extremely poor. Newborns seldom survive much past childbirth. The distortions of the baby's body also pose a danger to the mother's life during delivery. Parents of a child with iniencephaly have a 5% risk of having another child with a neural tube defect (Kulkarni, 2011).

5. CONCLUSIONS

MRI examination has emerged as a necessary part of prenatal diagnosis and it is a method of assessing the diagnosis and providing necessary information about the prognosis and outcome of pregnancy.

REFERENCES

1. Çelik, H., Semerci, S., Yildirim, G. & Çetinkaya, M. (2017). Iniencephaly: a rare congenital anomaly reaching the term. *Case Reports in Perinatal Medicine*, *6*(2), 20160056. https://doi.org/10.1515/crpm-2016-0056

2. Howkins, J., & Lawrie, R. S. (1939). Iniencephalus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *46*(1), 25-31. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1939.tb05313.x

3. Joo JG, Beke A, Papp C, Szigeti Z, Csaba A, Papp Z. (2008). Major diagnostic and pathological features of iniencephaly based on twenty-four cases. Fetal Diagn Ther.;24:1–6. https://doi.org/10.1159/000132398

4. Elsirgany, S., Salama, S., & Aboulghar, M. (2018). A rare case of a fetal neural tube defect: Iniencephaly. *Imaging in Medicine, 10*, 17-19.

5. Kaufman B. A. (2004). Neural tube defects. *Pediatric clinics of North America*, *51*(2), 389–419. https://doi.org/10.1016/S0031-3955(03)00207-4

6. Marton, T., Tankó, A., Mezei, G., & Papp, Z. (2001). Diagnosis of an unusual form of iniencephaly in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *18*(5), 549–551. https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00567.x

7. Tanacan, A., Ozgen, B., Fadiloglu, E., Unal, C., Oguz, K. K., & Beksac, M. S. (2020). Prenatal diagnosis of central nervous system abnormalities: Neurosonography versus fetal magnetic resonance imaging. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, *250*, 195–202. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.013

8. Shin, J. E., Shin, J. C., Kim, S. J., Lee, Y., Im, S. A., & Park, I. Y. (2017). Contribution of Magnetic Resonance Imaging to Ultrasound for the Evaluation of Fetal Central Nervous System Anomalies. *The Journal of reproductive medicine*, *62*(5-6), 295–299.

9. Chen C. P. (2007). Prenatal diagnosis of iniencephaly. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, *46*(3), 199–208. https://doi.org/10.1016/S1028-4559(08)60021-2

10. Kulkarni, P. R., Rao, R. V., Alur, M. B., & Joshi, S. K. (2011). Iniencephaly clausus: A case report with review of literature. *Journal of pediatric neurosciences*, *6*(2), 121–123. https://doi.org/10.4103/1817-1745.92831

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

THE ROLE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE PRENATAL DIAGNOSIS OF NEURAL TUBE DEFECTS – CLINICAL CASE

Magdalina Vlahova[1]; Yana Merdzhanova-Gargova[1]; Rafet Hafuzov[2]; Krum Vladov[1]; Ekaterina Uchikova[1]; Tanya Kitova[3]

1. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
2. Clinic of Obstetrics and Gynecology, University Hospital "St. George"
3. Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract: Congenital neural tube defects are a group of diseases that affect the fetal brain and spinal cord which are result of the incomplete closure of the neural tube. The most common congenital malformations include spina bifida, anencephaly and encephalocele. The ratio between these diseases varies - spina bifida 1: 1500 births; anencephaly 1: 5000 births and encephalocele - 1: 11000. Etiologically, the action of internal factors (such as genetic predisposition, family history, disease, medication) and external factors (work environment, contact with hazards) lead to these kind of impairments, whose clinical manifestations may be incompatible with life. It is especially important to emphasize the need for vitamin B9 (folic acid) intake, which plays a major role in neural tube closure. We are presenting an 18-year-old patient, pregnant for the first time, without bad habits and from a socially vulnerable group. She did not take folic acid. Prenatal ultrasound examination reveals pathological changes affecting the fetal head. For more detailed information, magnetic resonance imaging was performed, which confirmed the ultrasound data. The patient was advised to terminate the current pregnancy. The presented case shows the need for timely and highly informative diagnosis of this type of malformation and the implementation of prophylaxis with folic acid, both before pregnancy and in the first trimester of pregnancy to prevent this type of malformation due to non-closure of the neural tube.

Keywords: anencephaly, neural tube defects, imagining, MRI, pregnancy

1. INTRODUCTION

Anencephaly is a congenital malformation of the central nervous system, associated with a defect in the closure of the cranial end of the neural tube. Anencephaly accounts for 40% of neural tube malformations and is the second most common after spina bifida. It has a frequency of 1/1000 pregnancies and ranks second after spina bifida. The diagnosis is made in the first trimester with early biochemical screening between 11-14th gestational week. The reasons are multifactorial - toxic, metabolic, nutritional and chromosomal causes (Doudney, 2009; Copp, 2010; Kondo, 2009)

2. METHODS AND MATERIALS

The patient, M.K., 18 years old, from socially vulnerable group, without previous operative interventions and diseases, pregnant for the first time. She had no history of taking folic acid preconceptionally or in the first trimester. There is no anamnestic data about genetic diseases in the family. During a routine ultrasound examination in the 12th week of gestation, a neural tube defect associated with anencephaly is found. She was referred to Ob/Gyn clinic in UMHAT St. George at 15 weeks + 4 days. An amniocentesis was performed for the purpose of genetic consultation. Analysis of the karyotype showed a female karyotype, 46XX,add(21)(p13). Alpha-fetoprotein was examined - 332.7 ng/ml. A high concentration of AFP alone is an indicator of an increased risk of neural tube defects, spina bifida and anencephaly. For the purpose of a more detailed diagnosis of the malformation, a nuclear magnetic resonance was also performed at the "Center for Translational Sciences" at „Medical university Plovdiv“. Based on the identified malformation, the patient was referred for termination of this pregnancy for medical reasons. The pregnancy was terminated at 16th week. The aborted fetus was with weight 100 g, a placenta of 130 g with anencephaly was ejected. Uncomplicated postoperative period.

3. RESULTS

MRI revealed malformed skull and brain structures, deformed neck structure in retroflexion.

FIG 1. A) Sagittal T2-weighted MR image - abnormal structure of the bones of the skull and brain

4. DISCUSSION

Anencephaly is a defect in the closure of the neural tube around the 4th week of embryogenesis (Kondo, 2009). It is one of the most common types of neural tube defects after spina bifida, affecting approximately 1 in 1,000 pregnancies, with 75% of them ending in abortion (including therapeutic abortion). This accounts for the significantly lower prevalence of the anomaly among newborns, only 1:10,000 babies are born with anencephaly, with the malformation occurring more often in girls in a ratio of 2:1. The mechanism causing neural tube defects remains not fully understood, genetic, nutritional, environmental factors or a combination of these play a definitive role in the development of the neural tube defects. (Kondo, 2009; Au, 2010) Approximately half of major structural anomalies can be diagnosed/detected in the first trimester of pregnancy, including acrania/anencephaly, defects of the anterior abdominal wall, holoprosencephaly, cystic hygroma. As a result of the continued development of some organs and

systems, a number of anomalies will not be visible in early pregnancy. Some professional organizations recommend the standard ultrasound examination to detect fetal structural anomalies should be performed in the second trimester of anatomical development (Wilson, 2014; Edwards, 2018).

Prenatal diagnosis of anencephaly and similar malformations of development is carried out with the help of various methods: ultrasound examination, biochemical and genetic testing, MRI. Ultrasound examination of the fetus is a non-invasive method of examining pregnant women, determining a number of defects in the development of the fetus. In the period between 12- weeks of gestation mainly structural anomalies are diagnosed - anencephaly, spina bifida, gross anomalies of the skeleton, heart, kidney anomalies, etc. The diagnosis is made in the first trimester during the ultrasound examination, between 11-14 weeks of gestation, displaying the lack of ability to measure biparietal diameter of the fetal head or lack of skull bones (Wilson, 2014). Consequences of anencephaly include partial (missing the frontal lobe of the hindbrain) or complete absence of the brain, and the bones of the cranial vault may be underdeveloped or completely absent. In these parts of the brain are located the visual and auditory field, somatosensory field, the centers of thinking, coordination, speech and others. Biochemical testing measures levels of alpha-fetoprotein in maternal serum and/or amniotic alpha-fetoprotein when amniocentesis is being performed on another occasion. Examining and demonstrating high alpha-fetoprotein values is a kind of screening for neural tube defects, but does not establish a diagnosis. Magnetic resonance imagining is well known for its role in the more detailed determination of fetal brain abnormalities. When major structural abnormalities are detected prenatally, chromosomal genetic analysis is recommended over routine karyotype (Edwards, 2018)

The cause of anencephaly is not fully understood, but it probably involves the complex action of multiple genetic and environmental factors. The MTHFR gene is well studied, giving instructions for the production of an enzyme called methylenehydrofolate reductase, which is involved in the processing of folic acid and its proper absorption by the body. Certain genetic mutations lead to a change in the gene structure and a disturbance in folate metabolism, which increases the risk of anencephaly (Doudney, 2009; Copp, 2010).

The factors that are important for its appearance are: folic acid deficiency during pregnancy; hereditary factors; insulin-dependent gestational diabetes; taking medication for epilepsy; exposure to toxins during pregnancy such as lead, chromium, mercury, nickel (Wilson, 2015).

Studies show that adding folic acid to the diet of women of childbearing age can significantly reduce the incidence of neural tube defects. It is therefore recommended that all women of childbearing age take 0.4 mg of folic acid daily, especially those trying to conceive, as this can reduce the risk to 0.03% (Wilson, 2003). A woman who has had one child with a neural tube defect such as anencephaly has a risk of having a child with a neural tube defect in a subsequent pregnancy of about 3%. Anencephaly is often combined with other anomalies such as bulging eyeballs (exophthalmos), short neck, disproportionate limbs, clefting of the hard and soft palate, the so-called cleft palate, lack of pituitary gland, congenital heart defects, underdeveloped adrenal glands and others (Czeizel, 2000).

Anencephaly is a neural tube defect that is incompatible with life and requires therapeutic abortion. In order to prevent this type of defects, it is appropriate to take folic acid pre-conceptually and during pregnancy. The newborn usually has impaired vision (blindness) and

impaired hearing (deafness), lacks the sense of pain, and dies a few hours to a few days after birth (Gagnon, 2009).

Neural tube defects also include some less common anomalies, such as acephaly - absence of a head. Unlike anencephaly, which is characterized by the absence of a substantial part of the brain, skull, and scalp, this type of cranial disorder is even rarer. In acephaly, the fetus has a body but lacks a head and heart. This anomaly is seen in twins. The circulation of the fetus with acephaly is provided by the heart of one the twins. A fetus with acephaly cannot exist independently of the fetus to which it is attached. Another defect is acrania, in which the flat bones in the cranial vault are completely or partially missing. The cerebral hemispheres develop fully, but abnormally. The condition is often associated with anencephaly, but not necessarily. Amyeloencephaly is another severe birth defect in which both the brain and spinal cord are missing. This malformation is incompatible with life (Obeidi, 2010).

Prophylactic measures are currently being taken during pregnancy against neural tube defects. Taking folic acid for 4 weeks before and during pregnancy has been shown to reduce significantly the risk of having a child with anencephaly (Doudney, 2009; Copp, 2010).

5. CONCLUSIONS

Prenatal diagnosis of neural tube defects is mainly based on ultrasound diagnosis during pregnancy. In recent years, during the various periods of pregnancy, MRI is increasingly used, not only for the diagnosis of neural tube defects, but also for the diagnosis of defective placentation. Deviations in folate metabolism, as well as a number of other etiological factors related to the formation of neural tube defects, should not be underestimated.

REFERENCES

1. Doudney, K., Grinham, J., Whittaker, J., Lynch, S. A., Thompson, D., Moore, G. E., Copp, A. J., Greene, N. D., & Stanier, P. (2009). Evaluation of folate metabolism gene polymorphisms as risk factors for open and closed neural tube defects. *American journal of medical genetics. Part A*, *149A*(7), 1585–1589. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32937
2. Copp, A. J., & Greene, N. D. (2010). Genetics and development of neural tube defects. *The Journal of pathology*, *220*(2), 217–230. https://doi.org/10.1002/path.2643
3. Kondo, A., Kamihira, O., & Ozawa, H. (2009). Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, *16*(1), 49–57. https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.02163.x
4. Au, K. S., Ashley-Koch, A., & Northrup, H. (2010). Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Developmental disabilities research reviews*, *16*(1), 6–15. https://doi.org/10.1002/ddrr.93
5. Wilson, R. D., SOGC GENETICS COMMITTEE, & SPECIAL CONTRIBUTOR (2014). RETIRED: Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, *36*(10), 927–939. https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30444-8
6. Edwards, L., & Hui, L. (2018). First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, *23*(2), 102–111. https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.005

7. Wilson, R. D. et al. (2015). Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, *37*(6), 534–552. https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30230-9
8. Wilson, R. D., Davies, G., Désilets, V., Reid, G. J., Summers, A., Wyatt, P., Young, D., & Genetics Committee and Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2003). The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, *25*(11), 959–973. https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30248-1
9. Czeizel A. E. (2000). Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatric drugs*, *2*(6), 437–449. https://doi.org/10.2165/00128072-200002060-00003
10. Gagnon, A., & GENETICS COMMITTEE (2009). Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, *31*(9), 875–881. https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34307-9
11. Obeidi, N., Russell, N., Higgins, J. R., & O'Donoghue, K. (2010). The natural history of anencephaly. *Prenatal diagnosis*, *30*(4), 357–360. https://doi.org/10.1002/pd.2490

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

THE ROLE OF FUNCTIONAL MRI TECHNIQUES IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA

L. Chervenkov [1,2], N. Sirakov [2,3], M. Stoeva [1,2], S. Tsvetkova [1], K. Doykova [1], A. Hilendarov [1], M. Peycheva [4], G. Kostov [5], M. Doykov[6]

1. Department of Diagnostic Imaging, Medical Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
2. Translational Neuroscience Complex, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
3. Department of Diagnostic Imaging, Dental allergology and Physiotherapy, Dental Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
4. Department of Neurology, Medical Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
5. Department of Special Surgery, Medical Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
6. Department of Urology, Medical Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

1. ABSTRACT

Glioblastomas are the most common primary intracranial neoplasms in adults, representing 15% of all intracranial neoplasms and 50% of all astrocytomas. Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common primary brain tumor in adults, with an annual incidence of 3.0 to 3.6 per 100 000. 10 patients were examined with functional 3T MRI - 7 men and 3 women between 40 and 71 years of age. Average age 62,5 years. Structural MRI with addition of fMRI and tractography allows detailed assessment of the spatial relationship between tumor and motor cortex.

Keywords: MRI, fMRI, tractography, glioblastoma

2. METHODS AND MATERIALS

10 patients were examined with 3T MRI General Electric – 7 men and 3 women between 40 and 71 years of age. Average age – 62,5. All patients have symptoms of a disease implication CNS.

3. RESULTS

All 10 patients were diagnosed with glioblastoma, subsequently confirmed histologically postoperative.

4. DISCUSSION

MRI has been usen in the clinical diagnosis of gliomas to serve as guide for clinical treatment for over 3 decades. Most diagnoses for patients with malignant gliomas are followed by MRI after usually initially diagnosed with CT. MRI using T1 weighted, T2 weighted, and gadolinium enhanced sequences plays central clinical role in diagnosis, characterization, surveillance, and therapeutic monitoring of gliomas. Such conventional MRI protocols provide high resolution multiplanar structural information, and subsequently improved tissue characterization compared to CT.

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) measures the brain activity by detecting changes of the blood flow. fMRI relies on the fact that cerebral blood flow and neuronal activation are coupled. When an area of the brain is in use, the blood flow to that region is increased. (1-16).

Tractography derived from DTI relays on observation that water molecules within axons move in a relatively unconstrained manner longitudinally along the length of the axon. By assessing the directionality of water diffusivity in each small imaging voxel and then linking the measures of maximal diffusivity end to end, one can begin to discern the trajectories of white matter tracts. When the measured directionalities of individual voxels are represented graphically, overlaid with brain and target lesion, tractography allows visualization of how white matter tracts are anatomically related to the tumor. This technique provides additional information for preoperative planning, which allows surgeons to recognize potentially important tracts near the target lesions or along the path of the surgical approach. (16)

Fig. 1 MRI Tractography of a patient with glioblastoma

Fig. 2 MRI Tractography of a patient with glioblastoma

Fig. 3 MRI Tractography of a patient with glioblastoma

5. CONCLUSION

Structural MRI with the addition of fMRI and tractography allows a detailed assessment of the spatial relationship between the tumor and the motor cortex and detailed imaging using 3D series, thus supporting the preoperative assessment of the benefit – risk ratio.

REFERENCES

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N et-al. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. W B Saunders Co. (2005) ISBN:0721601871. Read it at Google Books - Find it at Amazon

2. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV et-al. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 1996;16 (6): 1413-38. Radiographics (abstract) - Pubmed citation

3. Krex D, Klink B, Hartmann C et-al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. Brain. 2007;130 (Pt): 2596-606. doi:10.1093/brain/awm204 - Pubmed citation

4. Jung CS, Foerch C, Schänzer A et-al. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme. Brain. 2007;130 (Pt): 3336-41. doi:10.1093/brain/awm263 - Pubmed citation

5. Dähnert W. Radiology review manual. Lippincott Williams & Wilkins. (2003) ISBN:0781738954. Read it at Google Books - Find it at Amazon

6. Toh CH, Wei KC, Chang CN et-al. Differentiation of pyogenic brain abscesses from necrotic glioblastomas with use of susceptibility-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33 (8): 1534-8. AJNR Am J Neuroradiol (full text) - doi:10.3174/ajnr.A2986 - Pubmed citation

7. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. Clin. Cancer Res. 2013;19 (4): 764-72. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002 - Pubmed citation

8. Osborns Brain. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN:1931884218. Read it at Google Books - Find it at Amazon

9. Chinot OL, Macdonald DR, Abrey LE et-al. Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013;13 (5): 347. doi:10.1007/s11910-013-0347-2 - Free text at pubmed - Pubmed citation

10. Hammoud MA, Sawaya R, Shi W et-al. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. J. Neurooncol. 1996;27 (1): 65-73. Pubmed citation

11. Zagzag D, Goldenberg M, Brem S. Angiogenesis and Blood-Brain Barrier Breakdown Modulate CT Contrast Enhancement: An Experimental Study in a Rabbit Brain-Tumor Model. AJR Am J Roentgenol. 1989;153(1):141-6. doi:10.2214/ajr.153.1.141 [Pubmed]

12. Zhao LN, Yang ZH, Liu YH et-al. Vascular endothelial growth factor increases permeability of the blood-tumor barrier via caveolae-mediated transcellular pathway. J. Mol. Neurosci. 2011;44 (2): 122-9. doi:10.1007/s12031-010-9487-x - Pubmed citation

13. Hilario A, Ramos A, Perez-Nuñez A et-al. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33 (4): 701-7. doi:10.3174/ajnr.A2846 - Pubmed citation

14. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, Pekmezci M, Rice T, Kosel ML, Smirnov IV, Sarkar G, Caron AA, Kollmeyer TM, Praska CE, Chada AR, Halder C, Hansen HM, McCoy LS, Bracci PM, Marshall R, Zheng S, Reis GF, Pico AR, O'Neill BP, Buckner JC, Giannini C, Huse JT, Perry A, Tihan T, Berger MS, Chang SM, Prados MD, Wiemels J, Wiencke JK, Wrensch MR, Jenkins RB. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. The New England journal of medicine. 372 (26): 2499-508. doi:10.1056/NEJMoa1407279 - Pubmed

15. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, Osoba D, Rossiter JP, Sahgal A, Hirte H, Laigle-Donadey F, Franceschi E, Chinot O, Golfinopoulos V, Fariselli L, Wick A, Feuvret L, Back M, Tills M, Winch C, Baumert BG, Wick W, Ding K, Mason WP. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. The New England journal of medicine. 376 (11): 1027-1037. doi:10.1056/NEJMoa1611977 – Pubmed

16. Peycheva, M. V., Chervenkov, L., Harizanova, Z., Ahmed-Popova, F., & Zahariev, Z. I. (2022). Ultrasound fusion imaging system in neurology practice. Folia Med (Plovdiv), 64(4), 667-671.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

HEART AND LUNG PATHOLOGY IN A DECEASED WITH DATA OF PROLONG INTRAVENOUS DRUG ABUSE – A CASE REPORT

Georgieva M.G. 1; Tihchev, V.T. 2; Kiryakova, T.G. 3; Alexandrov, Al.E. 1

[1] Department of Forensic Medicine and Deontology, Medical Faculty, Medical University – Sofia, Bulgaria,
[2] Department of Pathology and Forensic medicine at University Hospital "Queen Ioanna" – Sofia, Bulgaria,
[3] Medical Institute of ministry of internal affairs, Sofia, Bulgaria

Abstract: Millions of people around the world had abused an illicit drug at least once in their life, making psychoactive substance use a major social and health problem, not only in Bulgaria, but also globally. Approximately, one million European citizens have used illicit opioids in the past year. Although the prevalence of opioid use is lower than that of other drugs, opioids continue to cause the largest share of harm associated with illicit drug use. Heroin remains the most commonly used illicit opioid in Europe and the drug responsible for most drug-related deaths. The prolonged self-administration of intravenous drugs results in major medical complications - pulmonary and cardiovascular are among the most common complications, frequently resulting in life-threatening conditions. Frequent pulmonary complications include bacterial pneumonia, aspiration pneumonia, hemorrhagic pneumonia, septic pulmonary emboli, tuberculosis, pulmonary edema, bronchitis and bronchiolitis, and the most common cardiac complications are valvulitis, endocarditis, myocarditis and pericarditis with different bacterial or fungal genesis. We present the morphological changes in the heart and lungs of a 21-year man who died in the ER with data of prolong drug abuse.Based on the macroscopic and histological finding the following diagnosis was formed – bilateral confluent, hemorrhagic pneumonia with multiple abscesses, micro thrombi in the medium and small vessels of the lungs, hemorrhages in the lung parenchyma; mucus-purulent bronchitis and bronchiolitis, interstitial and alveolar pulmonary edema, acute infective endocarditis. The cause of death was due to the acute infective endocarditis in combination with the above-mentioned changes in the lungs. Cardiac and pulmonary pathology as a result of substance abuse should be considered in parallel and together, as they are connected both anatomically and functionally by neurohumoral and hormonal regulation.

Keywords: intravenous drugs; heroin; pathology of heart and lungs.

1. INTRODUCTION

Millions of people around the world had abused an illicit drug at least once in their life [1], making psychoactive substance use a major social and health problem, not only in Bulgaria [2], but also globally [3]. Approximately, one million European citizens have used illicit opioids in the past year [1]. Although the prevalence of opioid use is lower than that of other drugs, opioids continue to cause the largest share of harm associated with illicit drug use in Europe [1]. Heroin remains the most commonly used illicit opioid and the drug responsible for most drug-related deaths [1, 2]. The intravenous way of its application, is preferred the most by addicts, due to the

fact that the desired effect is achieved with small amount of the drug [2]. The prolonged self-administration of intravenous heroin, results in major medical complications, local and systematic [3, 4].

2. CASE PRESENTATION

A 21-year-old man was transported by an ambulance from his home to the emergency room (ER) unconscious, with dilated pupils, absence of reflexes, and subsequently died, regardless of the resuscitation measures carried out. According to his sister few days before his death, he complained that he was not feeling well, but did not seek medical help. An autopsy of the corpse was carried out. The external examination revealed intensively pronounced post-mortem lividity, fading on pressure and cadaveric stiffness involving all muscle groups. In the elbow pits and in the left and right inguinal areas respectively, irregular cicatrices and oval scars with funnel-like shape were observed. No other traumatic injuries were present. The morphological changes of the internal organs and tissues found during the internal examination are described in Table 1.

ORGAN	GENERAL VIEW	ON SECTION
Lungs	Heavy, with multiple compacted areas being palpated; Large caliber pulmonary vessels – free of thrombotic matter	Hemorrhagic and grayish-whitish fields, surrounded by hyperemic areas and multiple cavities with purulent matter; upon pressure – presence of a copious amount of turbid, airless liquid
Heart	Enlarged, relaxed;	On the leaflets of the mitral and tricuspid valves presence of huge brittle formations with the appearance of vegetations
Liver	Enlarged, with smooth capsule;	Dark liquid blood from the cut vessels
Kidneys	Easily decapsulated, with smooth surface, with residual juvenile grainy texture;	Marked border between cortex and pyramids
Brain	Smooth relief, narrowed furrows, widened folds and soft consistency. Cerebellum – with normal shape and size, with pronounced imprint of the large occipital foramen at its base.	Copious amount of bright red blood from the cut blood vessels. Cerebellum – without morbid or traumatic changes;

Table 1. Autopsy - external examination, observed changes in internal organs

The complete medical examination of the cadaver included also collection of anamnestic and criminological data, histological examination and toxicological analysis of tissue samples collected during the autopsy. The toxicology analysis was negative. The histological examination showed the following: Lungs – acute lung abscesses and bilateral confluent lobular pneumonia (Figure 1A); pulmonary hemorrhagic infarction, thrombotic septic emboli in vessels of medium and small caliber (Figure 1 B-D); interstitial and alveolar pulmonary edema, mucus-purulent bronchitis and bronchiolitis; Heart – large quantities of fibrin, neutrophil leukocytes and bacterial colonies on the leaflets of the valves (Figure 1 E, F); Liver – inflammatory round cell infiltrates in portal areas of the liver, steatosis (Figure 1 G); Brain – pericellular and perivasal edema, venous congestion (Figure 1 H, I).

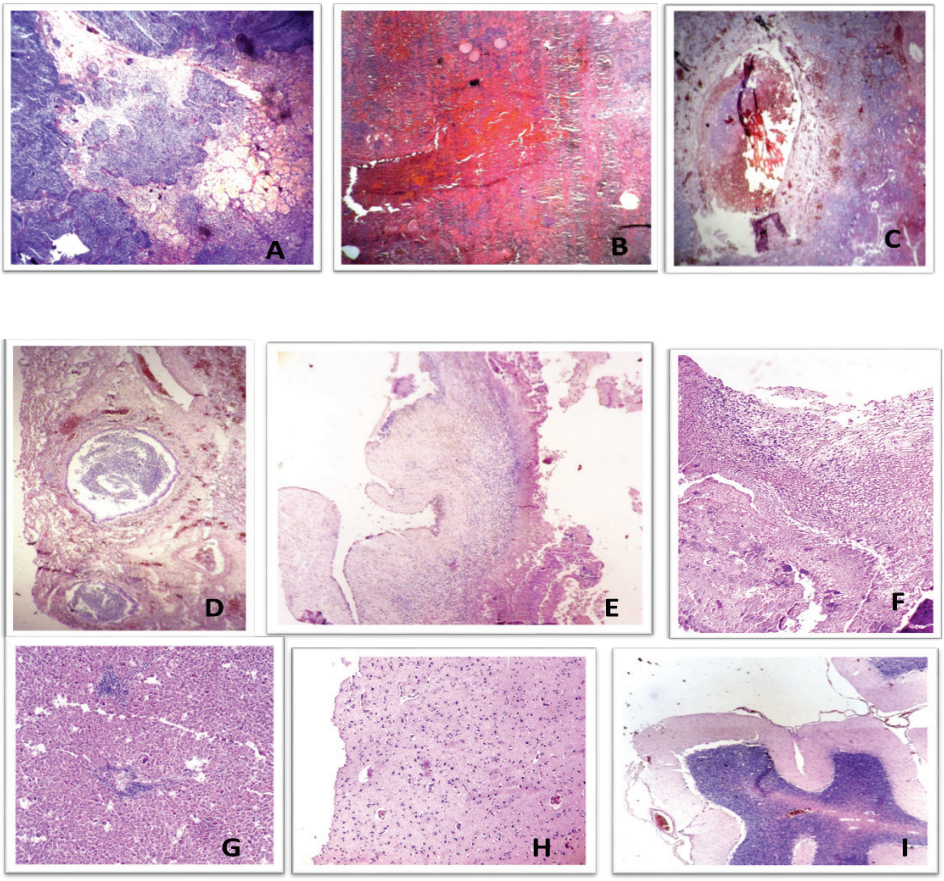


Figure 1. Lung - Confluent lobular pneumonia and abscess (A). Septic thrombus (B). Septic mixed thrombus in a pulmonary arterial blood vessel (C). Septic emboli in pulmonary venous blood vessels (D). Aortic valve - infective endocarditis, bacterial colonies (E). Vegetation from cardiac valve (F). Liver reactive hepatitis, steatosis (G). Brain - perivasal and pericellular edema, stasis (H). Cerebellum - perivasal and pericellular edema, stasis (I).

3. DISCUTION AND CONCLUSION

The pulmonary and cardiovascular complications are among the most common ones in heroin drug addicts, frequently resulting in life-threatening conditions [1, 4, 5]. Common pulmonary complications include bacterial pneumonia, aspiration pneumonia, hemorrhagic pneumonia, septic pulmonary emboli, tuberculosis, pulmonary edema, bronchitis and bronchiolitis [6]. In addition the most common cardiac complications are valvulitis, endocarditis [7], myocarditis and pericarditis with different bacterial or fungal genesis. Among these the tricuspid is the most frequently affected valve although the mitral and aortic valves can also occur [8].

Based on the macroscopic and histological findings in the case presented, the following conclusions were made:

- the established oval scars with funnel-like shape in both inguinal areas, refer to repeated intravenous or intra-arterial heroin application which corresponded to the data collected from the sister of the deceased for prolong heroin drug abuse;

- diagnosis was formed – bilateral confluent, hemorrhagic pneumonia with multiple abscesses, microthrombi in the medium and small vessels of the lungs, hemorrhages in the lung

parenchyma; mucus-purulent bronchitis and bronchiolitis, interstitial and alveolar pulmonary edema, acute infective endocarditis;

- the cause of death was due to the acute infective endocarditis in combination with the above mentioned changes in the lungs.

As the presented case shows, cardiac and pulmonary pathology as a result of substance abuse should be considered in parallel and together, as they are connected both anatomically and functionally by neurohumoral and hormonal regulation. A prompt identification of people abusing with heroin is essential for the on time management of life-threatening conditions.

REFERENCES

European Drug Report. Trends and developments, 2022. European Monitoring Centre for Drugs and Drugs addiction. (Accessed July 2022).

Караджов, Юл. н.с. (2003). Наркотиците - почти всичко за тях, Издателство – „Дилок“, 107-143.

Milroy C. (2002). Karch's Pathology of Drug Abuse. Journal of the Royal Society of Medicine, 95(5), 262–263.

Shewan, D., & Dalgarno, P. (2005). Evidence for controlled heroin use? Low levels of negative health and social outcomes among non-treatment heroin users in Glasgow (Scotland). British journal of health psychology, 10(Pt 1), 33–48. https://doi.org/10.1348/135910704X14582.

Kringsholm, B., & Christoffersen, P. (1987). Lung and heart pathology in fatal drug addiction. A consecutive autopsy study. Forensic science international, 34(1-2), 39–51. https://doi.org/10.1016/0379-0738(87)90082-x.

AbdelDayem, A.M., Sakr, M.L., Osman, N.M. et al. (2019) Pattern of chest diseases among addicts in Poison Control Center of Ain Shams University Hospitals. Egypt J Bronchol 13, 704–709. https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_60_19.

Weymann, A., Schmack, B., Rosendal, C., Rauch, H., Karck, M., Tochtermann, U., & Szabó, G. (2012). Tricuspid valve endocarditis with septic pulmonary emboli in a drug addict. Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia, 18(5), 481–484. https://doi.org/10.5761/atcs.cr.11.01846.

Ji, Y., Kujtan, L., & Kershner, D. (2012). Acute endocarditis in intravenous drug users: a case report and literature review. Journal of community hospital internal medicine perspectives, 2(1), 10.3402/jchimp.v2i1.11513. https://doi.org/10.3402/jchimp.v2i1.11513.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ С ВОЛАРНО ЗАКЛЮЧВАЩА ПЛАКА ПРИ СЧУПВАНИЯ НА ДИСТАЛНИЯ РАДИУС

Станислав Карамитев[1,2], Владимир Ставрев[1,2]
1. Катедра Ортопедия и травматология,
Медицински факултет, Медицински университет-Пловдив
2. Клиника по Ортопедия и травматология,
УМБАЛ "Св. Георги" - Пловдив

SURGICAL TREATMENT WITH VOLAR LOCKING PLATE IN CASE OF DISTAL RADIUS FRACTURES

Stanislav Karamitev[1,2], Vladimir Stavrev[1,2]
1. Department of Orthopedics and Traumatology,
Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv
2. Clinic of Orthopedics and Traumatology,
University Hospital "St. Georgi " Plovdiv

Abstact

The purpose of this report is to share our experience with the application of a volar locking plate in distal radius fractures.

Material and methods: For a period of three years (March 2019-November 2021) at the Clinic of Orthopedics and Traumatology of the University Hospital "St. Georgi ”operated on 25 patients who underwent open repositioning and internal fixation with a volar locking plate due to fractures in the distal radius. Divided by gender - 15 women and 10 men. The mean age of the patients was 52.5 (25-75) years. The main reason is low-energy trauma, only two have high-energy trauma.

Results: Patients were followed for a period of one year, both radiographically and functionally. The Gartland-Werley scale and the DASH questionnaire were used to assess the obtained functional result. The values of the radio-ulnar angle, the dorso-volar angle, the radial length and the radial deviation were measured on the control radiographs. The volume of movement in the wrist joint: flexion-extension, pronation-supination and radial-ulnar deviation improved in the second month after fracture consolidation.

Conclusion: Surgical treatment with volar locking plate in unstable fractures of the distal radius has proven to be a reliable and predictable means of fixation, leading to good functional outcome and patient satisfaction.

Key words: fracture, distal radius, volar locking plate

Въведение

Воларните заключващи плаки намират широко приложение в съвременната травматология при лечение счупванията на дисталния радиус. Те осигуряват поддържане на репозицията и възможност за ранна функционална активност в гривнената става, особенно при извънставните фрактури на дисталния радиус.(1,2) Въпреки това фиксацията с тези плаки при част от пациентите не води до пълна удовлетвореност, не се възстановява напълно обема движение в гривнената става, а също така са свързани и с известна честота на усложнения.(3)

Цел

Да споделим нашия опит с приложението на воларна заключваща плака при счупванията на дисталния радиус.

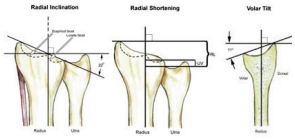
Материал и методи

За период от три години (март 2019- ноември 2021) в Клиника по Ортопедия и травматология на УМБАЛ „ Св. Георги“ сме оперирали 25 пациента, на който е извършена открита репозиция и вътрешна фиксация със воларно заключваща плака (ВЗП), поради счупвания в областта на дисталния радиус. Оперирани бяха 15 жени и 10 мъже. Средната възраст на пациентите е 52,5 (25-75) години. Основната причина за получаване на счупването е нискоенергийна травма, само при двама пациента се установи високоенергийна – падане от ски и ПТП с мотор. По спешност не сме оперирали нито един болен. Нашето поведение бе изчаквателно с оглед състоянието на меките тъкани и съдово-неврологичния статус на засегната ръка. Операцията сме извършвали средно на 4 ден (1-8) след травмата.

На всички болни сме извършвали предоперативна диагностична рентгенография на гривнената става (фасова и профилна), на който сме измервали стойностите на радио-улнарния ъгъл, дорзо-воларния ъгъл , радиалната дължина и радиалното отклонение. (фиг.1,2,3)

фиг.1 фас на гривнена става

фиг. 2 профил



фиг.3 РО-измервания

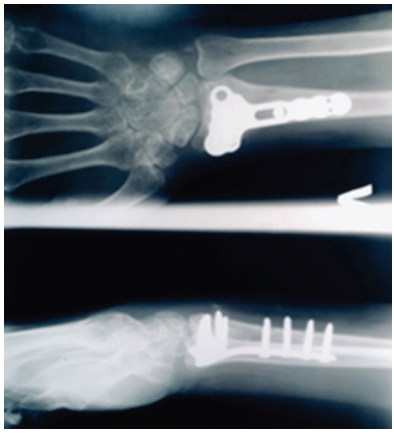
Рентгеновите измервания са извършени по метода на Кредел. (4)(фиг.3) При всички пациенти сме използвали воларен достъп, т. н флексо-карпирадиалис достъпа за достигане на фрактурата. Приложихме различна техника на репозиция на фрактурата върху плака и репозиция чрез плака. Остеопластика се наложни в два от случаите, при който прибегнахме към използването на алографтен костен заместител (Остеобон), с който запълнихме

наличния костен дефект. Следоперативно имобилизирахме оперираната ръка с дорзална шина до сваляне на конците.

Резултати

Болните се проследиха за срок от една година, както рентгенографски, така и функционално. За оценка на получения функционален резултат е използвана скалата на Gartland-Werley и DASH въпросника. (5) На контролните рентгенографии в хода на проследяването сме измервали стойностите на радио-улнарния ъгъл, дорзо-воларния ъгъл, радиалната дължина и радиалното отклонение. Движенията флексия-екстензия, пронация-супинация и радиално-улнарно отклонение значително се подобриха на втория месец след пълна консолидация на фрактурата.(фиг.4,5)

фиг. 4 жена 58г. 2 мес. след ВЗП



фиг.5 жена 65г 2 мес. след ВЗП

При двама болни се наложени изваждане на плаката, поради наличен дискомфорт в резултат на изразен тендинит на дългия флексор на палеца.

Дискусия

В миналото основния начин за лечение счупванията на дисталния радиус е била закритата репозиция на фрактурата с последваща гипсова имобилизация. Много автори за смятали, че тази фрактура не изискват хирургична намеса и добрата функция на гривнената става задължително ще се възстанови (6). В съвременната травматология, позовавайки се на АО класификацията за счупванията на дисталния радиус съществуват редица подтипове , който неимоверно изискват хирургичен подход, за постигане на добър фукционален резултат. (7)

Най -честите фрактури на дисталния радиус са със дорзално или дорзо - радиално раздробяване , а след репозиция – с наличен дорзален дефект. Именно този дефект е причина за последващата нестабилност в гривнената става. Метафизата е подложена на различни деформиращи сили - дорзалния кортекс е компресиран и раздробен, а воларния - подложен на тракция. В редица публикации се посочва, че закритата репозиция не постига възстановяване по нито един от четирите параметъра на алиниране при тези нестабилни счупвания. И това води до зарастване в неанатомична позиция и лош функционален резултат. Именно тези недостатъци водят до въвеждането и прилагането на ВЗП при нестабилните фрактури на дисталния радиус.

Заключение

Оперативното лечение със воларно заключваща плака при нестабилните фрактури на дисталния радиус се доказа като надеждно и предсказуемо средство за фиксация, водещо до добър функционален резултат и задоволство от страна на пациентите.

Библиография

1. Симеонов Л.(2021) Фрактури на китката. Монография, Сиела

2. Orbay JL, Fernandez DL.(2002) Volar fixation for dorsally displaced fractures of the distal radius: A Preliminary Report. JHS, 27A:205-215

3. Soong M et al Fracture of the distal radius: Risk Factors for complications after locked volar plate fixation. JHS, 2011; 36A:3-9

4. Kreder HJ et al. (1986) X-ray film Measurements of Healed distal radius fractures. JHS; 21A: 31-39

5. Solvay S et al.(2002) DASH Outcome Measure User's Manual, Institute for Work and Health, 2nd edition,

6. Smaill GB (1965) Long Term Follow-up of Colles' Fracture. JBJS, 47B: 72-79

7. Allgoewer et al. (1996) Manual of Internal Fixation. Springer Veriag; 478-479

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Станислав Карамитев, дм

Медицински университет -Пловдив

Катедра по Ортопедия и травматология

бул.“ Пещерско шосе “ 66 ет. 5

E-mail: dokstanly@yahoo.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА МЕДИОТАРЗАЛНИТЕ ФРАКТУРИ-ЛУКСАЦИИ

Станислав Карамитев[1,2], Владимир Ставрев[1,2]

1. Катедра Отопедия и травматолгия,
Медицински факултет, Медицински университет-Пловдив
2. Клиника по Ортопедия и травматология,
УМБАЛ "Св. Георги" - Пловдив

SURGICAL TREATMENT OF MEDIOTARSAL FRACTURES-DISLOCATIONS

Stanislav Karamitev1,2, Vladimir Stavrev1,2

1. Department of Orthopedics and Traumatology,
Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv
2. Clinic of Orthopedics and Traumatology,
University Hospital "St. Georgi " Plovdiv

Abstact

The injury of Mediotarsus is relatively rare pathology. The incidence of these fractures varies from 0.2 to 1%. The purpose of the report is to share our surgical techniques for treatment of this pathology of the foot.

Material and methods: For the period from December 2004 to January 2022 in the Clinic of Orthopedics and Traumatology 16 patients with mediotarsal fractures-dislocations of the foot were treated surgically - 10 men and 6 women aged 25 to 75 years (average 52 years). Twelve of them were injured in a traffic accident; three in altitude trauma and one in domestic trauma. Type A - in 4 patients, type B1 in 2 patients; type B2- in 9 patients and type C- in one. Closed reduction and percutaneous fixation with Kirchner needles under X-ray control were performed in 12 patients. In the remaining four patients, open reduction of the fracture-dislocation and subsequent screw fixation was performed.

Results: Patients were followed for six months to one year, both radiologically and functionally. Assessment of the condition of the foot was performed according to Kerr criteria. Excellent results were reported in 6 patients, good in 8 of the patients, and satisfactory in the other two.

Conclusion : Lisfranc's high-energy fractures are insidious to diagnose and treat. However, we must pay special attention to achieving optimal anatomical reposition of the joint, regardless of the technique used and the subsequent osteosynthesis means to maintain this reposition.

Key words: fracture-dislocation, Lisfranc, foot

Въведение

Уредите на медиотарзуса са сравнително рядка патология, на която за първи път е обърнал внимание Jacques Lisfranc, който описва ампутация през тарзометарзалната става. (1,2) Честота на тези фрактури-луксации в областта на тарзо-метатарзалната става варира от 0,2 до 1% . Поради малката им честота и недостатъчното им познаване, съществуват редица разногласия по отношение тяхното лечение. (3,4)

Цел

Да споделим прилаганите от нас оперативни техники за лечение при този вид фрактури-луксации на ходилото.

Материал и методи

За период от декември 2004 до януари 2022 година в Клиника по Ортопедия и травматология на УМБАЛ „ Св. Георги“ ЕАД Пловдив са лекувани оперативно 16 пациента с медиотарзални фрактури-луксации на ходилото. Оперирани са 10 мъже и 6 жени на възраст от 25 до 75 години (средно 52 години). Дванадесет от тях са пострадали при пътно-транспортно проишествие (ПТП) ; трима при височинна травма; а един при битова травма. При десет от пациентите пострадали при ПТП е налице аксиална компресия върху ходилото при фиксиран преден ходилен отдел (пасажери и/или шофиори), докато при останалите основния механизъм за получаване на този вид увреда е свързан с пронация при фиксиран преден ходилен отдел, предизвикващ унилатерална луксация или със супинация на тарзуса при фиксиран предно ходилен отдел, която довежда до увреда на първа мататарзокунеиформена става. (5)

Използвана е класификацията на Hardcastele за определяне вида на наличната фрактура-луксация. (6) Наблюдавахме следното разпределение на уредите: тип А - при 4 пациента, тип В1 при 2 болни; тип В2- при 9 пациента и тип С- при един. Всички пациенти са диагностицирани след обстоен клиничен преглед и последваща образна диагностика (фасова и профилна рентгенография на ходилото). (фиг.1,2)

фиг.1 м 24 год. след височинна травма

фиг.2 профилна графия

фиг.3 65г. мъж след ПТП

фиг. 4 лоша репозиция

В допълнение е извършвана и графия при пронация на ходилото от 30 градуса.(фиг.3,4) През трима от болните се направи и КАТ с 3 реконструкция на ходилото, поради съмнение за допълнителна костна патология. (фиг. 5,6)

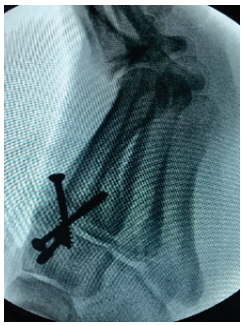
фиг. 5 КАТ на ходилото

фиг.6 фрактура-луксация

По спешност са оперирани седем от пациентите до 12 час от травмата. При останалите болни интервенцията се извърши между 4 и 10 ден от понесената травма (средно 6 ден). При 12 пациента е извършена закрита репозиция и перкутанна фиксация с Киршнерови

игли под Ро-контрол. Пласирани са по две К- игли, прекарани косо през I и V метатарзална кост (МТК). При останалите четири пациента е направена открита репозиция на фрактура-луксацията и последваща винтова фиксация. (фиг.7,8,9,10)

фиг.7 следоперативен резултат (фас)



фиг.8 следоперативен резултат (профил)

Фиг.9 следоперативен резултат (фас)

фиг.10 следоперативен резултат (полупрофил)

Използвани са следните рентгенологични белези за оценка на репозицията: - разстояние до 4 мм на фасова рентгенография между базите на I и II МТК; алиниране на медиалния ръб на IV МТК с медиалния контур на кубоидната кост; алиниране на медиалния ръб на II МТК с медиалния контур на ос кунеиформе интермедия. (4)

След операцията на всички пациентите е поставена гипсова имобилизация, под формата на гипсова обувка за срок от 6-8 седмици. При болните с К- фиксация, същите са отстранени от костта след това. За посочения срок се придвижват с помощни средства и провеждат активна рехабилитация.

Резултати

Пациенти се проследиха за период от шест месеца до една година, както рентгенологично , така и функционално. Оценка състоянието на ходилото е извършена съгласно критериите на Kerr - наличие на болка, промяна в походката, работоспособност, използване на помощни средства. (7) При 6 пациента са отчетени отлични резултат, добри при 8 от болните, а при останалите двама задоволителни. При пациентите с задоволителни резултати се установи значителен посттравматичен оток, постоянна болезненост в хода на проследяването, което доведе до продължителен възстановителен период от ФТР и ЛФК, както и използването на патерици. Не сме установили нито една остатъчна сублуксация в областта на тарзометарзалните стави. За жалост всички болни развиха посттравматична остеоартроза в ТМТС , с липса или лека болезненост в ставата на Лисфранк.

Обсъждане

Фрактурите-луксации в ставата на Лисфранк са рядка патология, поради особената анатомия и наличието на здрав свързочен апарат. (1,2,3) Формата на медиотарзалната става се оприличава с романска арка, изключително стабилна, поради това че дорзалната и повърхност е с по-голяма площ от плантарната. Основата на втора метатарзална кост, която е вклинена в тарзуса , представлява ключовия камък, осигуряващ стабилност, като същевременно е и ключът на наместването и задържането на репозицията на фрактурите-луксации. (4, 5) Стабилността на ствата на Лисфранк се поддържа от напречно разположените дорзални и и плантарни лигаменти и от лиг. плантаре лонгум. Липсва интерметатарзален лигамент между I и II МТК. За сметка на това важен елемент за стабилизиране на арката е интеросалния лигамент между медиалната кунеиформена кост и II МТК, известен като лигамент на Лисфранк. Първата МТК допълнително се стабилизира от инсерциите на м. тибиалис антериор и м. перонеус лонгус. Поради анатомията на ставата на Лисфранк и поради факта че стабилизиращите елементи са разположени основно плантарно, луксациите са предимо дорзално разместени. (5,6)

Заключение

Високоенергийните фрактури-луксации на Лисфранк са коварни за диагностициране и лечение. Въпреки това, трябва да обърнем специално внимание за постигането на оптимална анатомична репозиция на ставата, независимо от прилаганата техника и последващото остеосинтезно средство за задържане на тази репозиция. Целта е постигне на дистанция от 4 мм между основите на I и II МТК, както и доброто алиниране на латералния комплекс. Получените както анатомични , така и функционали резултат водят до удовлетвореност на пациентите.

Библиография:

1. Goosens M (1983) Lisfranc's fracture dislocation: etiology, radiology and results of treatment. A review of twenty cases. Clin.bOrtop., 176:154-62

2. Desmond EA, Chou LB.(2006) Current concepts review: Lisfranc injuries. Foot Ankle Int; 27(8):653–6

3. Stavlas P, Roberts CS et al.(2010) The role of reduction and internal fixation of Lisfranc fracture- dislocations: a systematic review of the literature. Int Orthop;34(8):1083–1091

4. Watson TS, Shurnas PS, Denker J.(2010) Treatment of Lisfranc joint injury: current concepts. J Am Acad Orthop Surg ;18(12):718–728.

5. Peicha G, Labovitz J, Seibert FJ, et al.(2002) The anatomy of the joint as a risk factor for Lisfranc dislocation and fracture-dislocation. An anatomical and radiological case control study. J Bone Joint Surg [Br]; 84(7):981–985

6. Hardcastle P.H (1982) Injury to the tarsometatarsal joint: incidence, classification and treatment, J Bone joint Surgery, 64 B: 349

7. Kerr et al. (1966) Calcanei fracture score system, Injuri, 34; 4, 127-131

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТЕОХОНДРАЛНИ УВРЕДИ НА КОЛЯННАТА СТАВА

Станислав Карамитев[1,2], Владимир Ставрев[1,2]
1. Катедра Отопедия и травматолгия,
Медицински факултет, Медицински университет-Пловдив
2. Клиника по Ортопедия и травматология,
УМБАЛ "Св. Георги" - Пловдив

TREATMENT FOR OSTEOCHONDRAL INJURIES OF THE KNEE JOINT

Stanislav Karamitev[1,2], Vladimir Stavrev[1,2]
1. Department of Orthopedics and Traumatology,
Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv
2. Clinic of Orthopedics and Traumatology,
University Hospital "St. Georgi " Plovdiv

Abstact

The purpose of this report is to share the application of a minimally invasive treatment technique in osteochondral defect of the knee joint.

Material and Methods: For a period of seven years (2014 - 2021) we have applied the technique of mosaic autologous bone and cartilage replacement in 8 patients, of which six women and two men. The age of the patients ranged from 40 to 65 years (average 51 years). Indications for use are symptomatic foci located in one of the compartments of the knee; cartilage defect in the entire thickness, including cases of dissecting osteochondritis with in situ damage or those with a missing fragment; size of the defect in the range between 1cm2 and 4-5cm2 and depth in the subchondral bone, not more than 10 mm; normal aligment of the knee joint without axial deviations; stable knee ligament. The operation can be performed both arthroscopically and openly.

Result: Clinical and functional follow-up of patients was performed for a period of six months. We mainly use the American Knee Society (AKS) Score to evaluate functional results. In terms of AKS, we reported our results as excellent in five patients, good in two and satisfactory in one patient.

Conclusion: With well-chosen indications, autologous bone and cartilage replacement has a place in the algorithm for the treatment of osteochondral defects of the knee joint.

Key words: bone and cartilage defect, arthroscopy, chondroplasty, knee joint

Въведение

Лечението при пациенти с остеохондрална увреда, особенно в цялата му дебелина все още представлява труден за решаване проблем. Съществуват редица терапевтични възможности, които влияят върху тази увреда.(1) Процедури като абразионната хондропластика и микрофрактурите са въведени с идеята да стимулират костния мозък и да предизвикат фиброзно-хрущялен оздравителен отговор. В краткосрочен план получените резултати след тези процедури са обнадеждаващи, но при продължително проследяване на пациентите резултатите са незадоволителни. (2,3) Мозаичното автоложно костно-хрущялно присаждане (OATS) за лечение на костно-хрущялни дефекти на коляното е предложено с идеята за запазване на хиалинния хрущял първоначално с експериментални проучвания върху кучета и коне. Тези положителни резултати бяха потвърдени в експеримент върху кози през 2004 година с 86% преживяемост на хрущяла шест месеца след операцията. Клиничното приложение на OATS започва през 1992 година с публикации в литературата за дългосрочно проследяване при отлични резултати. (3)

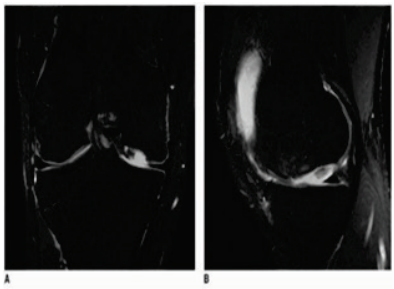
Цел

Целта на доклада е да споделим приложението на една минимално инвазивна техника за лечение при остеохондрални уреди на колянната става.

Материал и методи

За период от седем години (2014 – 2021) сме приложили техниката на мозаично автоложно костно-хрущялно заместване (OATS) при 8 пациента, от които шест жени и двама мъже. Възрастта на болните с от 40 до 65 години (средно 51 години). На пациентите е извършен обстоен клиничен преглед на засегната колянна става (КС) . Основните оплаквания са локализирана болка в ставата, дискомфорт, поради ставния излив и ограничен обем на движение. Извършено е стандартно рентгеново изследване на ставата - нативни графии в предно-задна и странична проекции, както и допълнителна аксиална проекция за визуализация състоянието на пателo-феморалната става(ПФС). (фиг.1)

фиг. 1 остеохондрален дефект на МБК

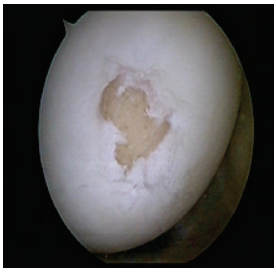


фиг. 2 ЯМР на КС с наличен дефект медиален

Магнитен резонанс на коляното е проведено рутинно при всички пациенти с оглед визуализацията на хрущялната увреда. Основно наличния остеохондрален дефект е локализиран в медиалния бедрен кондил. (фиг. 2) Противопоказание за приложение на тази интервенция са болни с обезитас, пациенти, страдащи от възпалителни артропатии, такива с нарушено съосие на долния крайник (варусна или валгусна деформация на ставата), с налична нестабилност на коляното (връзкова увреда) , както и болни с напредна остеортроза.

Оперативна техника

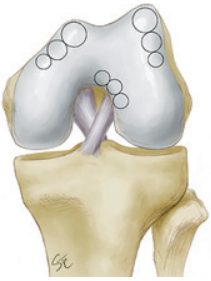
Пациентът е по гръб на операционната маса с поставен пневматичен турникет. Крайникът е положен така, че да има възможност за максимална флексия, която да подсигури перпендикулярен достъп и в случаите с дорзално разположени хрущялни увреди. Започваме винаги с артроскопски оглед на ставата. Оценяваме състоянието на медиалния и латералния компартмент на КС, както и състоянието на ПФС. При наличие на менискални уреда същата се обработва артроскопски. Определяме също така размера и дълбочината на наличния остеохондрален дефект. (фиг.3)



фиг. 3 артроскопски изглед на дефекта

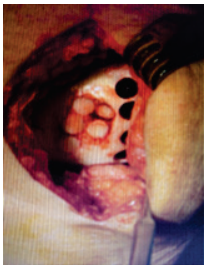
фиг. 4 набор за OATS (Arthrex, Inc)

Следва медиален парапателарен достъп до съответния компартмент. Със скалпел или кюрета границите на лезията се изрязват перпендикулярно спрямо повърхността на лезията, достигайки до здрав, стабилен хрущял. Дъното на дефекта се опреснява с борер до откриване на субхондралната кост. Следва определяне на необходимия брой и последващото ориентиране на костно-хрущялните цилиндри. За целта с циркулярна реципиентна фреза от набора за OATS – реконструкция /Arthrex, Inc/ с диаметър 9 и 10 mm е маркирана бъдещата карта на мозайката и е оформено реципиентното ложе(фиг 4) Рутинно като донор е използвана латералната, а при необходимост и медиалната периферия на facies patellaris femoris . Само в някои случаи с по-обширен дефект костно-хрущялните цилиндри са получени и от интеркондилната ямка. (фиг.5)



Фиг.5 избор на донорно място

фиг. 6 добиване на цилиндрите



фиг.7 разпределение

Коляното се поставя в положение на флексия от 20-30°. Посоката на инструмента за ръчно добиване на цилиндрите трябва да е такава, че хрущялната му повърхност да е ориентирана перпендикулярно на надлъжната ос на цилиндъра /фиг.6 /. Получените костно-хрущялни блокчета се съхраняват във водно-солеви разтвор до момента на имплантирането им. Подреждането на блокчетата се извършва от периферията към центъра за постигането на известен конвекситет на централно разположеното блокче. Посоката на въвеждане на цилиндъра обичайно е перпендикулярна и следва посоката, зададена от борирането с реципиентната фреза. Необходимо е постигане на стабилност както към периферията, така и между самите блокчета. (фи.7)

Следоперативно поведение

Извършва се отбременяване на оперирания крайник в продължение на 6 седмици. Коляното е обездвижено в ортеза с шарнири при разрешен обем на движение от 0° до 90°. На пациента са препоръчват изометрични упражнения за m. quadriceps и m. triceps sure, както и повдигане на крайника с разгънато коляно. След шестата седмица разрешаваме постепенно (частично) да започне натоварване на крайника, като след 90 дни се разрешава пълно натоварване.

Резултати

При всички пациенти се извърши клинично и функционално проследяване за период от шест месеца. За оценка на функционалните резултатите използваме основно American Knee Society (AKS) Score. По отношение на AKS нашите резултати отчетохме като отлични при 5 пациента, добри при 2 и задоволителен при 1 болен. При клиничното изследване всички пациенти имаха пълен обем на движение в оперираното коляно . При две колянни стави - умерен, неболезнен крепитус в обема между 50° и 110° флексия. Незначителен излив в ставата, провокиран от натоварване, се установи при един пациент. Отлични са резултати при петимата пациента с асептична некроза на медиалния бедрен кондил , добри и задоволителни са резултатите при пациентите с остеоартроза, локализирана в медиалният отдел на КС (останалите трима). Усложнения като инфекция, флеботромбоза или периферни нервни увреди, свързани с операцията, не са наблюдавани при никого от лекуваните.

Дискусия

При прегледа на литературата от последните години могат да се открият редица съобщения, потвърждаващи добрите средносрочни и дългосрочни резултати от мозаичната костно-хрущялна пластика. (2,3) В около 88% от оперираните заявяват, че при необходимост отново биха се оперирали с мозаична пластика мозайкопластиката е по удачна за възстановяване на хрущялни дефекти при активни пациенти в сравнение с микрофрактурите, особено при размери на дефекта > от 2 cm2. (2) Активни спортисти след мозайкопластика са се върнали в активния спорт при 92% до нивото на активност преди увредата, в сравнение с 52% при микрофрактурирането. (4) Идеалното донорно място трябва да е лесно достъпно, да подсигурява подходяща във функционално отношение тъкан. Най-често това са периферните участъци на бедрената трохлеа, предимно латералната периферия. Междукондилната ямка, която също се използва като източник за трансплант, има недостатъка, че хрущялът е по-тънък от необходимото, повърхността му е с конкавна форма, което не го прави особено подходящ като реципиент за конвексната повърхност на бедрените кондили. (5,6)

Препоръчва се имплантите да се с по-малък диаметър, като за оптимални се посочват цилиндри от 4-6 мм. Експериментални проучвания върху животни показват, че цилиндрите с по-голям размер причиняват формирането на кавитарни лезии и склерозни кисти, които след колабирането им предизвикват развитието на артроза. Присадъците с диаметър < 3 мм също не се препоръчват , защото са по-крехки, трудно се съхраняват и крия риск от счупване при имплантирането им. Изравняването на хрущялната повърхност на присадъка с това на нативния хрущял по периферията на дефекта е ключов момент от реконструкцията. Хрущялната повърхност на присадъка не бива да изпъква в никакъв случай над нивото на хрущяла около реципиентния участък. Проминирането на хрущяла на присадъка с 2 мм над околния хрущял ще причини във всички случаи некроза на хрущала.

Изводи

При точни подбрани индикации автоложното костно-хрущялно заместване (OATS) има определено място в алгоритъма за лечение на остеохондралните дефекти на колянна става.

При млади, занимаващи се активно със спорт пациенти, при които е установен костно-хрущялен дефект с размер, не надвишаващ 4-5 cm2, OATS е с доказано по-добри дългосрочни резултати от микрофрактурирането

Библиография:

1. Emre TY, Ege T, Kose O et al.(2013) Factors affecting the outcome of osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects of the knee joint: Retrospective analysis of 152 cases. Arch Orthop Trauma Surg;133:531-536

2.. Gudas R, Gudaite A, Pocius A, et al.(2012) Ten-year follow-up of a prospective, randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint of athletes. Am J Sports Med ;40:2499-250

3. Krych AJ, Harnly HW et al. (2012)Activity levels are higher after osteochondral autograft transfer mosaicplasty than after microfracture for articular cartilage defects of the knee: A retrospective comparative study. J Bone Joint Surg Am ;94:971-978.

4. Rowland R, Colello M, Wyland DJ.(2019) Osteochondral autograft transfer procedure: Arthroscopic technique and technical pearls. Arthrosc Tech; 8(7):e713-e719.

5. Kizaki K, El-Khechen HA, Yamashita F, et al. (2021) Arthroscopic versus open osteochondral autograft transplantation (mosaicplasty) for cartilage damage of the knee: A systematic review. J Knee Surg;34:94-107

6. Baltzer AW, Ostapczuk MS et al.(2016) Good short- to medium-term results after osteochondral autograft transplantation (OAT) in middle-aged patients with focal, non-traumatic osteochondral lesions of the knee. Orthop Traumatol Surg Res; 102:879-884

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Станислав Карамитев, дм

Медицински университет -Пловдив

Катедра по Ортопедия и травматология

бул.“ Пещерско шосе “ 66 ет. 5

E-mail: dokstanly@yahoo.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

РУПТУРА НА МАТКАТА СЛЕД ДВЕ ПРЕДХОДНИ РАЖДАНИЯ ЧРЕЗ ЦЕЗАРОВО СЕЧЕНИЕ - ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Крум Владов [1,2], Гита Ямакова-Владова [1,2], Петър Учиков[3], Екатерина Учикова [1,2], Камен Ямаков[1,2], Елена Димитракова[1,2]
1 Клиника по акушерство и гинекология, УМБАЛ "Свети Георги" ЕАД Пловдив, България
2 Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет, Медицински университет Пловдив, България
3Катедра специална хирургия, Медицински факултет, Медицински университет Пловдив, България

RUPTURE OF THE UTERUS AFTER TWO PREVIOUS DELIVERIES BY CESAREAN SECTION – CLINICAL CASE

Krum Vladov [1,2], Gita Yamakova-Vladova [1,2], Petar Uchikov [3] , Ekaterina Uchikova [1,2], Kamen Yamakov [1,2], Elena Dimitrakova [1,2]
1 Clinic of Obstetrics and Gynecology, University Hospital "St. George" EAD Plovdiv, Bulgaria
2 Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
3Department of Special Surgery, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Резюме

Увеличаващата се честота на Цезаровото сечение в световен мащаб и у нас, повишава риска от усложнения като руптура на матката и налага извършването на перипартална хистеректомия и псвързаните с нея хеморагичен шок и амниотична емболия .

Маточната руптура е спешно животозастрашаващо състояние в акушерството, което се асоциира с висока майчино-фетална заболеваемост и смъртност. Тази патология се определя като „потенциална акушерска катастрофа“, особено в развитите страни и налага мултидисциплинарен подход в менажирането на свързаните с нея ранни и късни усложнения.

Представяме клиничен случай на 25 годишна жена със спонтанна комплетна руптура на матката след две предходни раждания чрез цезарово сечение. Пациентката постъпва в спешен порядък с мъртъв плод, декларирана родова дейност, спонтанно отворен околоплоден мехур от 72 часа и силна абдоминална болка в областта на цикатрикса от предходните оперативни раждания.

В Клиниката по Акушерство и гинекология при УМБАЛ „Свети Георги „ЕАД е извършена спешна експлоративна лапаротомия с последваща перипартална хистеректомия по витални индикации .

Клиничният случай подчертава необходимостта от подобряване на антенаталните грижи при проследяване на бременността като мярка за намаляване на честотата на маточната руптура.

Ключови думи: руптура на матката, Цезарово сечение, антенатални грижи

Abstract

The increasing incidence of Cesarean section worldwide and in our country increases the risk of complications such as uterine rupture leads to peripartum hysterectomy and related hemorrhagic shock and amniotic embolism.
Uterine rupture is an urgent life-threatening condition in obstetrics, which is associated with a high incidence of maternal-fetal morbidity and mortality.
This pathology is defined as a „ potential obstetric catastrophe“, especially in developed countries, requiring a multidisciplinary approach in the management of related early and late complications.
We present a clinical case of a 25-year-old woman with spontaneous complete rupture of the uterus after two previous deliveries by Cesarean section.
At the Department of Obstetrics and Gynecology at the University Hospital "St. George" EAD, an emergency exploratory laparotomy and peripartum hysterectomy for vital indications were performed in order to save the woman's life.
The clinical case highlights the need to improve antenatal care in monitoring pregnancy as a measure to reduce the incidence of uterine rupture.

Key words: uterine rupture, Cesarean section, antenatal care

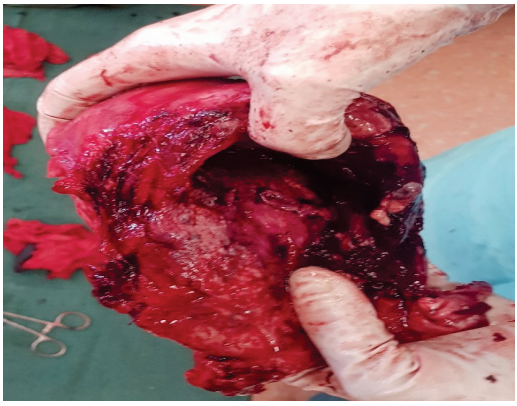
ВЪВЕДЕНИЕ

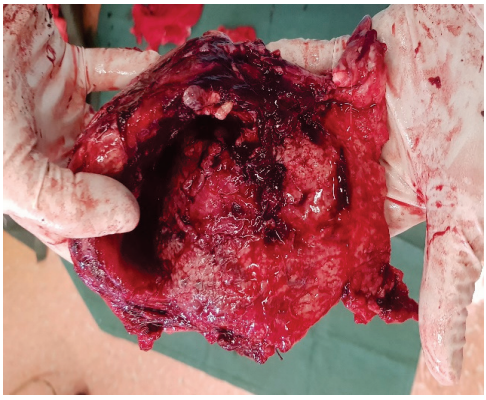
Маточната руптура е спешно, животозастрашаващо състояние в акушерството.Една от най-честите причини за нейното възникване е предходното раждане чрез Цезарово сечение.Тя бива комплетна и инкомплетна [1,2].
Комплетната руптура на матката представлява разкъсване на цялата маточната стена по време на бременност или раждане. Маточната дехисценция е разксване на маточната стена ,но при запазена цялост на висцералния перитонеум.В зависимост от наличието или липсата на цикатрикс ,руптурата бива ръбцова или неръбцова[1,2,3].
Маточната дехисценция и ръбцовата маточна руптура се срещат по-често от спонтанната неръбцова руптура.
Бременна жена на 25 години, постъпва по спешност в Клиниката по Акушерство и гинекология на УМБАЛ „Свети Георги „ЕАД на 14.01.2022г със силна коремна болка в хипогастриума, регулярни маточни контракции и спонтанно отворен околоплоден мехур от три дни в 33 гс +6 дни при ВТР-25.02.2022г.по анамнестични данни.
Пациентката съобщава за нормално протекла до момента трета бременност и две раждания чрез цезарово сечение през 2014 и 2018 година.Общият физикален статус е без отклонения.Т-36.6 ,RR120/70 mmHg, пулс -80 уд/мин, липсват отоци по тялото.
От акушерския статус външните полови органи са на нераждала,маточната шийка е изгладена с разширение 2 см.,околоплодният мехур е отворен-оскъдно изтичат ръждиво кафяви околоплодни води,предлежаща част е феталната глава,но не се аскултират детски сърдечни тонове.
Трансабдоминална ултрасонография потвърждава диагнозата загинал плод,а феталната биометрия дава точна информация за приблизителното тегло на фетуса- около 3000 грама.

BPD -80.9 mm-35гс+5 дни,FL-72.8mm-37 г.с.,AC -342,8 mm -38гс.,плацента разположена по предна стена на матката,силно редуцирана околоплодна течност.
По спешност се изследват ПКК, кръвна група, коагулаграма и биохимични показатели. табл./1/

Изследване	**Долна граница**	**Горна граница**	**При прием в АГ Клиника**	**1-ви постоперативен ден**
Хемоглобин (HGB)	120	160	↓ 81.0	↓ 105.0
Еритроцити (RBC)	3.9	5.3	↓ 3.51	4.14
Хематокрит (HCT)	0.36	0.47	↓ 0.269	0.34
Левкоцити (WBC)	3.5	10.5	↑ 15.71	10.46
Тромбоцити (PLT)	140	400	↑ 414.0	259.0
Фибриноген (Fbg)	2.0	4.5	↑ 7.39	5.99
Тромбиново време (TT)	14	21	15.8	15.8
Д-Димери (D-Dimer)	0.0	0.50	↑ 19.92	4.32
Изследване	Долна граница	Горна граница	При прием в АГ Клиника	9-ти постоперативен ден
С-реактивен протеин (CRP)	0	10	↑ 299.0	↑ 73.0

При клинични данни за руптура на матката се пристъпи към експлоративна лапаротомия по спешност.
Намери се комплетна истмична и кантова десностранна маточна руптура обхващаща и маточната шийка.Наличие на множество прираствания, елевиран пикочен мехур,наличие на хематом в plica lata и начален ретроперитонеален хематом.Пристъпи се към екстрахиране на мъртъв плод от мъжки пол с тегло 3060 грама, ръст 49 см.След отделянето на бледожълтата плацента- цяла с висчки ципи,маточната лигавица се представи възпалително променена с бели фибринови налепи.
Поради неправилното разкъсване на матката,ангажиращо десен маточен кант с a.uterina et ramus cervicovaginalis, и оформеният ретроперитонеален хематом,се пристъпи към извършването на перипартална хистеректомия с десностранна аднексектомия по атипичен начин.Общата кръвозагуба е 800 мл.





фиг.1 и фиг.2 Матка след извършена перипартална хистеректомия.На снимката се вижда мястото на кантовата руптура и наличие на фибринови налепи в кавум утери.

Хистологичният резултат потвърди наличието на гнойно възпалиние,хиперемирани съдове и оток на маточната мускулатура. От микробиологичното изследване на влагалищен секрет не се изолираха патогенни микроорганизми.
Аутопсията на плода и хистопатологичното изследване на плацентата разкриват непосредствената причина за настъпване на смъртта- асфиксия,причинена от плацентарни промени,довела до дихателна и сърдечно-съдова недостатъчност.
След оперативната интервенция се започна тройна комбинирана антибиотична терапия и профилактика с НМХ, хемо-и плазмотрансфузия.
Постоперативният период протече гладко без усложнения.Пациентката бе дехоспитализирана след 10 дневен болничен престой в добро общо състояние, афебрилна,хемодинамично стабилна,без субективни оплаквания.

ДИСКУСИЯ

Честотата на маточната руптура е 1:5000 до 1:7000 раждания с тенденция за нарастване в световен мащаб като в развитите страни варира от 1,9 до 38 случая на 10 000 раждания.
Приблизителна е честотата на тази патология и в клиниката по акушерство и гинекология.
Руптурата на матката е по-честа при жени с предшестващо цезарово сечение. Честотата на маточната руптура е приблизително 1% за жени с едно предишно цезарово сечение срещу 3,9% за тези с повече от едно цезарово сечение[1,2,3].
Коефициентът на смъртност при майките, свързан с нецикатрициалната руптура на матката е 10% и значително по-нисък при цикатрициалната руптура- 0,1%.Коефициентът на неонатална смъртност след руптура на матката е от 6% до 25%.[1,3].
Прогнозата за майката и плода зависи от настъпването на руптурата в болнично заведение или извън него. Средната кръвозагуба при постъпване в болница при вече станала руптура на матката е около 4500мл. Майчината заболеваемост и смъртност е резултат от масивната хеморагия. Перинаталната смъртност също зависи от това дали руптурата е настъпила в болница или извън нея и се движи в широки граници от 13-100% [4].
Спонтанното разкъсване на околоплодния мехур е нормален компонент на раждането , но предтерминно пукнат околоплоден мехур (ППОМ) се отнася до разкъсване на мембраните преди 37 гестационна седмица. Най-честите последици за майката, свързани с ППОМ, са хориоамнионит, ендомиометрит, инфекция на раната, тазов абсцес, бактериемия и следродилен кръвоизлив. Една от най-сериозните последици от инфекцията на майката, свързана с ППОМ, е ранната неонатална инфекция, която често се придобива пренатално при бременност с ППОМ и се свързва с повишена неонатална заболеваемост и смъртност [5,6]. В литературата се съобщава, че ППОМ се свързва и с повишен риск от цезарово сечение (ЦС). Клиничният случай, който представяме потвърждава това и показва как активна цервиковагинална инфекция по асцендентен път се дисеминира и инфектира маточната стена,амниотичните мембрани, околоплодна течност и плода.
Авторският колектив приема интраутеринната инфекция като допълнителен рисков фактор за руптура на матката.
В проучване с 536 случая в Иран, Eslamian, et al (2002),съобщава, че цезаровото сечение при случаите с ППОМ е 28,08 % , Chakraborty et al (2013) съобщават за цезарово сечение от 26,6 % проведено в Западен Бенгал . Kunze et al (2011), проучват 1026 случая с ППОМ, съобщават за цезарово сечение от 27% [7,8].

Рискът от повтаряща се маточна руптура остава неясен. В няколко малки серии от случаи, проведени извън Съединените щати, честотата на повторно разкъсване е била 33% до 100%. Съществуват доказателства, че честотата на повторните руптури може да бъде по-висока, когато първоначалното разкъсване настъпи в областта на фундуса на матката.Поради риска за майката и плода от повторна руптура на матката, повечето акушер-гинеколози препоръчват повторно раждане с цезарово сечение между 36 и 37 гестационна седмици — преди започване на раждането [1,9,11,10].

За жени с 1 предишно цезарово сечение е общоприето, че оптималното време за раждане чрез планово цезарово сечение е през 39-та гестационна седмица, докато за жени с 2 и повече предишни раждане с цезарово сечение, оптималното време за раждане остава спорно. Ретроспективно кохортно проучване проведено в Канда за период от 7 години при жени с поне две предишни раждания чрез ЦС родили след 36 6/7 сравнява резултатите за майчината заболеваемост и смъртност, както и неблагоприятните неонатални резултати.

В проучването са включени общо 26 522 жени .Установява се ,че рискът за майката е сходен при планово раждане в 37 0/7 до 38 6/7 гестационна седмица в сравнение с елективното раждане в 39 0/7 до 39 6/7 седмици от бременността. При новороденото плановото раждане през 37-та гестационна седмица значително повишава честотата на комбинирания неблагоприятен изход, отколкото при продължаваща бременност (коригиран коефициент на риск, 1,68; 95% доверителен интервал, 1,39–2,01), но е сравним с плановото раждане при 38 0/7 до 39 6/7 гестационна седмица и очаквано лечение. Рискът от непланирано цезарово сечение се е увеличил от 6,5% преди 38-та гестационна седмица на 21,7% преди 39-та гестационна седмица и до 32,6% преди 40-та гестационна седмица.В заключение при жени с две и повече раждания чрез цезарово сечение, елективното раждане в 38 0/7 до 38 6/7 седмици от бременността вероятно представлява оптималния баланс между неонаталния и майчиния риск, като същевременно намалява вероятността от непланирано цезарово сечение [12] .

Системен обзор и метаанализ на случайте на вагинално раждане след две предходни цезарови сечения показва ,че риска от маточна руптура е 1,36%, процента на перипарталната хистеректомия е 0,55%, на кръвопреливане 2,01% и смърт на плода 0,09%.В резултат от проучването са публикувани данни за успеваемост в 71,1% на вагинално раждане след две ЦС, при честота на маточната руптура- 1,36% [13].

За период от 30 години в Канада е проведено мащабно проучване на рисковите фактори асоциирани с руптура на матката и маточната дехисценция.От 169 356 раждания при 174 случая се диагностицира нарушена цялост на матката.При 29 от тях е намерена руптура, а при останалите 145 случая дехисценция. Резултатите от това проучване показват ,че руптурата на матката е свързана с преждевременни раждания, постпартална хеморагия хистеректомия и раждане на мъртъв плод. Не се установява връзка между руптурата на матката и възрастта на майката, гестационната възраст, началото на раждането, спонтанното или изкуствено разкъсване на мембраните, употребата на окситоцин, вида на разреза на матката и теглото при раждане [14].

В специализиран център в град Каунас Литва е проведено ретроспективно едноцентрово проучване. Анализирани са 51 525 раждания за 15 годишен период. Регистрирани са общо 35 (0,06%) симптоматични разкъсвания на матката. Честотата на руптура на матката след предишно цезарово сечение е 44,4 на 10 000 раждания. Най-значимите рискови фактори за руптура на матката включват наличие на маточни цикатрикси, епидурална анестезия и

стимулиране на раждането при пациенти с цикатрикс на матката след цезарово сечение. Най-честият клиничен признак е остра коремна болка при раждане 18 (51%). Докладвани са шест интранатални смъртни случая (17%) и една хистеректомия (2,8%)извършена поради руптура на матката.Не са описани смъртни случаи при майката. Неонаталната смъртност достига 22% сред комплетните разкъсвания. Средната кръвозагуба е 1415 mL,като 4 (11%) пациенти се нуждаят от кръвопреливане [15]. Най - ранен индикатор за руптура на матката са промените в CTG (продължителна, персистираща фетална брадикардия).

Най-често идентифицираният симптом е остра коремна болка, която е докладвана от приблизително половината от случаите. Маточните цикатрикси след предишно ЦС и индуцирането на раждането с помощта на простагландини са най-важните рискови фактори за руптура на матката. Според литературата, вероятността от руптура на матката се увеличава <12 или <24 месеца след понесено ЦС, стимулиране на раждането с окситоцин,патологично предлежание на плода, хидрамнион, абнормна плацентация(особено placenta increta и placenta percreta), заболявания на съединителната тъкан, аденомиоза, травма, аномалии на матката,както и намалена дебелина на маточния цикотрикс при ултразвуково изследване (по-малко от 2,8 mm). Според литературен източник еднослойният маточен шев трябва да се избягва при пациенти, които биха могли да обмислят бъдещо вагинално раждане след цезарово сечение, тъй като той носи повече от два пъти по-голям риск от руптура на матката, отколкото двуслойното възстановяване на матката[18].

Маточната руптура се свързва и с оперативната хистероскопията, при която е отстранен маточен септум, както и лапароскопска миомектомия. Различни проучвания с големи проби показват противоположни резултати поради статистически значим ефект върху по-високата честота на руптура на матката, когато теглото на новороденото е повече от 3500 g [15,16,17].

СЗО препоръчва всички бременни жени да имат писмен план за раждане, за справяне с усложненията при раждане и за управление на проблемите в непосредствения послеродов период [19]. Кралският колеж по акушерство и гинекология (Обединеното кралство) препоръчва бременните жени с едно раждане чрез ЦС да се консултират със здравни специалисти от 12 гестационна седмица нататък за дискусии относно следващия им начин на раждане и други въпроси, свързани с антенаталните грижи [20]. В България Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) е разработила програма „Майчино здравеопазване” за бъдещи майки. Програмата има за цел наблюдение върху протичането на нормална бременност или бременност с риск, както и ранно откриване на заболявания и усложнения у бъдещата майка и плода. Тя обхваща профилактични прегледи за периода от диагностициране на бременността до 42-я ден след раждането.

Ключовите фактори, които забавят достъпа до антенатални грижи са лошите познания за репродуктивното здраве, неуспех на контрацепцията, липса на помощ във връзка с антенаталните грижи,както и опит от предишни бременности.Увеличаването на паритета, пребиваването в селските райони, ниският социално-икономически статус и голямото разстояние от здравно заведение са отрицателно свързани със степента на използване и ранното започване на антенаталните грижи. В Адис Абеба, Етиопия, късното начало но антенатални грижи сред бременни жени е свързано с ниско образователно ниво, нисък статус на доходи, непланирана бременност, липса на информация за антенатални грижи и цената на антенатлните грижи.В Непал късното начало за антенатални грижи се свързва с

ниско ниво на образование, по-ниско социално -икономически статус, религиозен произход и регион [21,22].

В заключение, защо представяме клиничния случай?
Въпреки добрия достъп до услуги за антенатална грижа за повечето жени и редовното обучение на здравните работници по акушерство и гинекология, много бременни с понесено едно и повече цезарови сечения (CS) не се явяват или се регистрират късно. Проблемът с късната регистрация за антенатални грижи от бременни с понесено ЦС трябва да бъде разгледан холистично на индивидуално, семейно, общностно и на ниво система на здравеопазване. Предродилните грижи трябва да включват категоризиране на пациентите според нивата на риск, за да се определи нивото на медицински специалист, който да се грижи за пациента, и вида на здравното заведение, което предоставя грижите. Това ще подобри управлението на животозастрашаваща патология възникнала по време на бременността, раждането и послеродовия период, която се асоциира с висока честота на майчина и перинатална заболеваемост и смъртност като руптурата на матката след раждане чрез Цезарово сечение.

ИЗТОЧНИЦИ

1. **Togioka BM, Tonismae T.** (2022) Uterine Rupture.Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.Jan.
2. **Al-Zirqi I, Stray-Pedersen B, Forsén L, Daltveit AK, Vangen S.** (2016) Uterine rupture: trends over 40 years. BJOG. Apr;(123(5):780-7).
3. **Toppenberg KS, Block WA.** (2002) Uterine rupture: what family physicians need to know. Am Fam Physician. Sep (01;66(5):823-8).
4. **Димитров А.и колектив,Акушерство МИ Арсо** (2014):363 ISBN:978-954-9301-99-1
5. **Verber IG, Pearce JM, New LC, Hamilton PA, Davies EG** (1989) Prolllonged rupture of the fetal membranes and neonatal outcome. J Perinat Med; 17:469–76.
6. **Ibishi, V. A., & Isjanovska, R. D.** (2015). Prelabour Rupture of Membranes: Mode of Delivery and Outcome. Open access Macedonian journal of medical sciences, 3(2), 237–240.
7. **Kunze M, Hart JE, Lynch AM, Gibbs RS** (2011). Intrapartum management of premature rupture of membranes: effect on cesarean delivery rate. Obstet Gynecol. 2011 Dec;118(6):1247-1254
8. **Eslamian, L., and M. Asadi**.(2002) "The cesarean section rate in cases with PROM." Acta Medica Iranica 40.2.
9. **Chauhan SP, Martin JN, Henrichs CE, Morrison JC, Magann EF** (2003**)**. Maternal and perinatal complications with uterine rupture in 142,075 patients who attempted vaginal birth after cesarean delivery: A review of the literature. Am J Obstet Gynecol. Aug;189(2):408-17.
10. **Usta IM, Hamdi MA, Musa AA, Nassar AH**. (2007) Pregnancy outcome in patients with previous uterine rupture. Acta Obstet Gynecol Scand;86(2)
11. **Larrea NA, Metz TD**. (2018) Pregnancy After Uterine Rupture. Obstet Gynecol.Jan;131(1):135-137.
12. **Shinar S, Walsh L, Roberts N, et al**.(2022) Timing of cesarean delivery in women with ≥2 previous cesarean deliveries. Am J Obstet Gynecol;226:110.e1-10.

13. **Tahseen S, Griffiths M.** (2010) Vaginal birth after two caesarean sections (VBAC-2)-a systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC-2 versus VBAC-1 and repeat (third) caesarean sections. BJOG. Jan;117(1):5-19.
14. **Figueiró-Filho EA, Gomez JM, Farine D.** (2021) Risk Factors Associated with Uterine Rupture and Dehiscence: A Cross-Sectional Canadian Study. Rev Bras Ginecol Obstet. 2021 Nov;43(11):820-825. English.
15. **Savukyne E, Bykovaite-Stankeviciene R, Machtejeviene E, Nadisauskiene R, Maciuleviciene R.** (2020) Symptomatic Uterine Rupture: A Fifteen Year Review. Medicina (Kaunas). 2020;56(11):574. Published Oct 29.
16. **Tanosa V., Toney Z. A** (2019) Uterine scar rupture—Prediction, prevention, diagnosis, and management. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.;59:115–131.
17. **Uccella S., Cromi A., Bogani G., Zaffaroni E., Ghezzi F.** (2011) Spontaneous prelabor uterine rupture in a primigravida: A case report and review of the literature. Am. J. Obstet. Gynecol; 205 :e 6–e8.
18. **Bujold E., Goyet M., Marcoux S., Brassard N., Cormier B., Hamilton E., Abdous B., Sidi E.A., Kinch R., Miner L., et al.** (2010) The role of uterine closure in the risk of uterine rupture. Obstet Gynecol. ;116:43–50.
19. **Lincetto O, Mothebesoane-Anoh S, Gomez P, Munjanja S. Antenatal care. In: Lord D, Wake R, Elder L, Grear K, A. A, editors**. (2012) Opportunities for Africa's Newborns. Cape Town: Mills Litho, 2012; p. 250.
20. **Gupta JK, Smith GCS, Chodankar RR** (2015). Birth after previous caesarean birth green-top guideline no. 45, October 2015. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists;
21. **Gebrekidan K, Worku A.**(2017) Factors associated with late ANC initiation among pregnant women in select public health centers of Addis Ababa, Ethiopia: Unmatched case–control study design. Pragmatic Observational Res.;8:223–230.
22. **Paudel YR, Jha T, Mehata S.**(2017) Timing of first antenatal care (ANC) and inequalities in early initiation of ANC in Nepal. Front Public Hea

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ОЦЕНКА НА КЛИНИЧНИТЕ И ХИСТЕРОСКОПСКИТЕ ПРИЗНАЦИ НА МАЛИГНЕНОСТ НА ЕНДОМЕТРИАЛНИТЕ ПОЛИПИ - ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Камен Ямаков[1,2];Екатерина Учикова [1,2];
Гита Ямакова-Владова [1,2]; Крум Владов[1,2]

1 Клиника по акушерство и гинекология,
УМБАЛ "Свети Георги" ЕАД Пловдив, България
2 Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет,
Медицински университет Пловдив, България

EVALUATION OF CLINICAL AND HYSTEROSCOPIC SIGNS OF MALIGNANCY OF ENDOMETRIAL POLYPS LITERATURE REVIEW

Kamen Yamakov[1,2];Ekaterina Uchikova[1,2];
Gita Yamakova-Vladova [1,2]; Krum Vladov[1,2]
1 Clinic of Obstetrics and Gynecology,
University Hospital "St. George" EAD Plovdiv, Bulgaria
2 Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Резюме

Още през 1869 година Pantolioni описва първата хистероскопия в английския журнал „The Medical Press“, при която чрез вдлъбнато огледало отразяващо светлина от свещ и 12 мм тръбичка, успява да открие вътрематочен полип. От тогава до днес ,темата за вътрематочната патология и ендоскопските методи за диагностиката и лечението й вълнуват редица изследователи, гинеколози и онколози[1].

Полипите на ендометриума са едно от най-честите гинекологични заболявания над 20% в общата популация. Представляват локално бенигнено хиперпластично разрастване на ендометриални жлези и строма, което образува проминенция от повърхността на ендометриума към маточната кухина. Разпространени са по-често при жени след менопауза в сравнение с пременопауза. При ендометриални полипи съществува риск от безплодие, абнормно генитално кървене и развитие на злокачествено заболяване. Следователно, ранното идентифициране на тази вътрематочна патология със създаването на подходящ план за лечение е от голямо значение. Прегледът на литературата представя съвременните аспекти в оценката на клиничните и хистероскопски признаци на малигненост на ендометриалните полипи,което ще послужи като основа за алгоритъм на поведение при този вид патология.

Целта на обзора е да обобщи натрупаните познания за оценка признаците на малигненост на ендометриалните полипи с акцент върху клиничните аспекти(рискови фактори, клинична картина), ултразвуковата характеристика и хистероскопските белези. Литературният обзор представя задълбочения интерес на автора, който продължава и доразвива традициите в хистероскопията положени от проф. Тотю Пиперков през 1985г., доц.Георги Грозданов и доц.Радко Тержуманов при Катедра по акушерство и гинекология към Медицински факултет на Медицински университет - Пловдив.

Методи: Търсене в големи бази данни като PubMed на оригинални статии и проучвания за злокачесвена трансформация на ендометриалните полипи и оценка на клиничните и хистероскопски признаци на малигненост.

Резултати: Намерени са над 600 публикации за период от 2012г .до наши дни по темата, което илюстрира повишения интерес към малигнения потенциал на ендометриалните полипи.

Изводи: В заключение, познаването на рисковите фактори, клиничните и хистероскопски признаци на малигненост на ендометриалните полипи от специалисти и изследователи би могло да послужи като основа за разработване на алгоритъм на поведение при този вид патология.

Ключови думи: ендометриален полип, клинични и хистероскопски признаци, оценка на малигненост

Abstract

As early as 1869, Pantolioni described the first hysteroscopy in the English journal „The Medical Press“, in which he was able to detect an intrauterine polyp through a concave mirror reflecting candle light and a 12 mm tube. From then until today, the topic of intrauterine pathology and endoscopic methods for its diagnosis and treatment has excited a number of researchers, gynecologists and oncologists [1].

Endometrial polyps are one of the most common gynecological diseases, over 20% in the general population. They are a local benign hyperplastic growth of endometrial glands and stroma, which forms a prominence from the surface of the endometrium to the uterine cavity. They are more common in postmenopausal women than in premenopausal women. With endometrial polyps, there is a risk of infertility, abnormal uterine bleeding and the development of malignancy. Therefore, early identification of this intrauterine pathology with the establishment of an appropriate treatment plan is of great importance. The literature review presents the current aspects in the assessment of clinical and hysteroscopic signs of malignancy of endometrial polyps, which will serve as a basis for an algorithm of management in this type of pathology.

The aim of the review is to summarize the accumulated knowledge for assessing the signs of malignancy of endometrial polyps with an emphasis on clinical aspects (risk factors, clinical picture) ultrasound characteristics and hysteroscopic signs. The literature review presents the deep interest of the author, who continues and develops the traditions in hysteroscopy laid by Prof. Totyu Piperkov in 1985, Assoc. Prof. Georgi Grozdanov and Assoc. Prof. Radko Terzhumanov at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical Faculty of Medical University - Plovdiv.

Methods: Search large databases such as PubMed for original articles and studies on malignant transformation of endometrial polyps and evaluation of clinical and hysteroscopic signs of malignancy.

Results: More than 600 publications were found for the period from 2012 to the present day on the topic, which illustrates the increased interest in the malignant potential of endometrial polyps.

Conclusions: In conclusion, knowledge of risk factors, clinical and hysteroscopic signs of malignancy of endometrial polyps by specialists and researchers could serve as a basis for developing an algorithm of behavior in this type of pathology.

Key words: endometrial polyp, clinical and hysteroscopic signs, evaluation of malignancy

ВЪВЕДЕНИЕ

Морфологичното разнообразие на ендометриалните полипи (ЕП) е отражение на ендометриума, от който те възникват. Това обуславя и хистологичните вариации- от атрофични до хиперпластични, премалигнени и злокачествени. Полипите на ендометриума могат да бъдат единични или множествени и да варират според размера си от милиметри до няколко сантиметра[1,2].

Голямата част от ЕП са доброкачествени, но малигнената трансформация се среща при някои жени със съпътсващи рискови фактори като напредналата възраст, захарен диабет, артериална хипертония, затлъстяване, абнормно генитално кървене и употреба на тамоксифен[3,4,1].

Като клинични признаци на малигненост се очертават размера на ендометриалния полип, установен чрез тазова ултрасонография, повече от 10 мм, постменопаузалният статус на пациентките и наличие на неправилно маточно кървене[6,7].

Диагностичната панорамна хистероскопия с последваща полипектомия се счита за стандарт в диагностиката и лечението на ендометриалните полипи. Все още не са формулирани ясни, конкретни хистероскопски установими белези на малигненост[2,7].

Чрез направения анализ на голям брой предимно ретроспективни проучвания се оцениха хистероскопските признаци на малигненост ,които включват повърхностни неравности с или без некроза, съдов атипизъм - хиперваскуларизация и белезникаво удебелени зони по повърхността на полипите с наличие на улцерации[7].

Прегледът на литературата представя съвременните аспекти в оценката на клиничните и хистероскопски признаци на малигненост на ендометриалните полипи.

ДИСКУСИЯ

Според Scott , злокачествената трансфорамция на ендометриалния полип се дефинира като наличие на малигнени клетки, ограничени по повърхността на полипа, и ендометриум около основата му без малигнени промени[3,4].

Рисковите фактори за малигнена трансформация на ендометриалните полипи са напредналата възраст, затлъстяване, хипертония, захарен диабет, неправилно маточно кървене или употреба на тамоксифен [3,4,5].

Метаболитните аномалии като затлъстяване (BMI>30), захарен диабет тип 2, артериална хипертония и дислипидемия играят важна роля в анормалната пролиферация на ендометриума и са водещи рискови фактори за рак на ендометриума тип I. В проучване на Kaya S, Kaya B, et al. през 2019г. се наблюдава и значителна връзка между инсулиновата резистентност и доброкачествените ендометриални патологии. Превенцията и лечението на затлъстяването като ключов рисков фактор за развитие на инсулинова резистентност може

да намали не само честотата на злокачествени ендометриални патологии, но и честотата на доброкачествени патологии със злокачествена трансформация[3,8].

Продължителната употребата на тамоксифен и наличието на неправилно маточно кървене са известни рискови фактори за рак на ендометриума при лекувани с тамоксифен жени. Lee M. et al. установяват ,че при всички жени съществува повишен риск от развитие на ендометриални полипи в резултат на употребата на тамоксифен, а при пациенти с рак на гърдата в пременопауза, лекувани с тамоксифен, абнормното маточно кървене, повишена дебелина на ендометриума и последващата химиотерапия са свързани с появата на рак на ендометриума [9].

През 2005 година е публикувано голямо проучване сред пет възрастови групи при 513 случая с идентифициран ендометриален полип.То потвърждава предишни констатации, че полипите на ендометриума са най-разпространени в перименопаузалната възрастова група и доказва,че честотата на злокачествените ендометриалните полипи нараства с възрастта и достига статистическа значимост при жени над 65 години. [10,11]

Като клинични признаци на малигненост редица автори посочват размера на ендометриалния полип, установен чрез тазова ултрасонография.

Проучванията потвърждават , че по-големите полипи имат повишен риск от злокачествена трансформация. Различни са граничните стойности ,които са препоръчани от тези проучвания.Те включват ≥15 mm, ≥18 mm, ≥19,5 mm и ≥30 mm.Според ретроспективно Канадско проучване публикувано през 2010 година диаметър на полипа, по-голям от 10 мм, може да увеличи риска от премалигнени и злокачествени промени в ендометриалните полипи[3,12] Ben-Arie A и сътр. през 2004г публикуват данни от проучване върху 430 пациентки и посочват ,че полипи по-големи от 15 мм са свързани с премалигнени и злокачествени промени[21].

По-голямо проучване в Турция от 2014 година при 328 жени в постменопауза с анормално маточно кървене и удебелен ендометриум подложени на оперативна хистероскопия поради откриване на ендометриални полипи потвърждава, че при полипи по-големи от 11.5 мм, диагностична точност за премалигнени и малигнени промени е 83,2%. Размерът на полипа от 19,5 mm. има диагностична точност от 94,8 % [13].

Смята се, че интралезионните кистозни пространства при ултразвук представляват разширените жлези на ендометриалните полипи хистологично и могат да бъдат облицовани с атрофичен, неактивен или пролиферативен ендометриум. В проучване на фокални ендометриални лезии при жени в пременопауза и постменопауза, 58,6% от доброкачествените полипи са имали интралезионни кистозни пространства . При постменопаузалните полипи разпространението на интралезионните кистозни пространства е дори по-високо – 72,4% [3,14] Доплеровата сонография може да помогне при определянето на характерния образ на единичния хранещ съд на ендометриалните полипи за разлика от множеството съдове, наблюдавани при хиперплазия и злокачествени лезии с чувствителност 89% и специфичност от 87% [16,20].

Неправилното маточно кървене е най-честият симптом на ендометриалните полипи, срещащи се при приблизително 68% от жените преди и след менопауза с това състояние. Кървенето може да бъде поради стромална конгестия в полипа, водеща до венозна стаза и апикална некроза. Анормалното маточно кървене се увеличава с възрастта: кървенето при жени в пременопауза се наблюдава с 6% по-рядко, отколкото след менопауза. Тази находка може да бъде и в резултат на пристрастия при подбора, тъй като жените в постменопауза са по-склонни да бъдат изследвани, когато се представят с вагинално кървене.

Driesler и сътр. отбелязват, че размерът на полипа, броят на полипите и анатомичното местоположение на полипа не корелира със симптомите на кървене.

Маточното кървене след менопауза и менструалните нарушения са значими клинични симптоми при 44% след и при 82% от жените в пременопауза [16,17,18,19].

Хистероскопията има по-висока точност в сравнение с останалите образни методи, позволява насочено вземане на биопсия,както и отстраняване на ендометриалните полипи.Резултатите от лечението с хистероскопска полипектомия са задоволителни, независимо от менопаузалния статус, размера и броя на полипите [16,22].

Хистероскопските признаци на малигненост са повърхностни неравности с или без некроза, съдов атипизъм - хиперваскуларизация и белезникаво удебелени зони по повърхността на полипите с наличие на улцерации.

В периода януари 2012 г. до декември 2016 г. е проведено мащабно ретроспективно проучване (Chiayi Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan) при жени, понесли хистероскопия поради неправилно вагинално кървене, установени ехографски вътрематочнои лезии, рецидивиращи спонтанни аборти или безплодие.

В това проучване изследователите анализират три основни характеристики на малигненост при ендометриалните полипи. Хиперваскуларизацията и неправилната повърхност на полипа са значими предиктори за рак на ендометриума. Хистероскопските находки като улцерозни промени са най-силно свързани с диагнозата на злокачествени полипи, с чувствителност, специфичност, отрицателни (NPV) и положителни (PPV) прогностични стойности съответно от 64,0%, 100%, 94,5% и 100%.

От анализираните 179 пациентки с ендометриални полипи (35 са били изключени от проучването по различни причини, като неясен образ, активно профузно кървене или субмукозни миоми) 154 са били с бенигнени полипи и 25 с полипи с малигнени промени. По-голямата част от тези пациенти (72%, 18/25) хистероскопски са диагностицирани с ендометриални полипи с хипер-васкуларизация (деформирани образувания или съдова атипия по повърхността на полипите), 64% (16/25) са имали улцерозни промени по полипите, 56,3% (9/16) са имали фокални промени в основата на полипите, а други са имали жълтеникави язвени участъци по върха на полипите или по цялата повърхност на полипа. Допълнително 6/25 (24%) от пациентките са имали полипи с неравна повърхност.

Вероятността от ендометриален рак е значително повишена при жени с хистероскопски находки на ендометриални полипи с хипер-васкуларизация, улцерации, и полипи с неравна повърхност , с PPVs вариращи от 50.0% за полипи с неравна повърхност до 100% за полипи с улцерации. В заключение жените с хистероскопски находки на ендометриални полипи с хиперваскуларни, улцеративни и полипи с неправилни повърхности имат висока вероятност от рак на ендометриума. За изключването на малигнен процес се препоръчва биопсия и хистопатологично изследване[23].

Най-актуалното проучване върху предикторите на малигненост е публикувано през април 2022 год. Patrizi L, Ticconi C, Borelli B. и сътрудници провеждат мащабно ретроспективно проучване върху 1020 жени, 403 в пременопауза и 617 в постменопауза, които са претърпели оперативна хистероскопия поради ендометриални аномалии, диагностицирани чрез трансвагинален ултразвук (TVS) и/или офис хистероскопия. Размерът на ендометриалния полип(и) се определя от най-големия диаметър на лезията, измерен чрез TVS, след като диагнозата е потвърдена при хистероскопия. Наличието на множество ендометриални полипи се оценява окончателно по време на оперативна хистероскопия.

В проучването се разглеждат споменатите рискови фактори и признаци на малигненост както следва: жени със серумни нива на FSH > 30 IU/l, на възраст над 45 години с аменорея поне 12 месеца, са определени като постменопауза ; артериална хипертония и захарен диабет, ако приемат редовно лекарства за контрол на заболяването ;анормално маточно кървене (AUB): Всяко вагинално кървене при жени в постменопауза. При жени в пременопауза AUB се определя, съгласно класификацията на FIGO от 2011 г., като остро периодично тежко кървене или необичайно маточно кървене, което е присъствало през по-голямата част от последните шест месеца, или междуменструално кървене; редовна употреба на тамоксифен за лечение на ER + рак на гърдата;удебелен ендометриум при TVS: дебелината на ендометриума (ET) се счита за патологична, ако е ≥ 4 mm при жени в постменопауза ; ET се счита за патологична при жени в пременопауза, ако е 8 mm в пролиферативната и 16 mm в секреторната фаза на цикъла.

Хистероскопските признаците на малигненост на полипите са определени и от Ianieri et al. Критериите използвани за определяне на признаците на малигненост на полипите са неправилна повърхност; наличие на некротични и/или хеморагични зони; повишена плътност на съдовете; разширяване и изкривяване на съдовете; свиване на съдовете; лесно кървене при докосване [24,25,26,27,28,29].

Резултатите от проучването потвърждават, че жените след менопауза са имали значително по-висок риск от премалигнена и злокачествена хистопатологична диагноза, отколкото в пременопауза. Като цяло са изследвани 33 ендометриални полипа с окончателна хистологична диагноза на премалигнени/злокачествени лезии, 10 (30,3%) от които са с хистероскопски признаци на малигненост.

Чрез това проучване се определят най-значимите асоциации с премалигненост и злокачественост на ендометриалните полипи - BMI, захарен диабет, AUB в постменопаузата, общ размер на полипа, хистероскопските признаци на малигненост, постменопаузаленият статус и възрастта на пациентката[24].

В заключение, познаването на рисковите фактори, клиничните и хистероскопски признаци на малигненост на ендометриалните полипи от клиницисти и изследователи би могло да послужи като основа за разработване на алгоритъм на поведение при този вид патология с цел намаляване на честотата на ендометриалния карцином .

ИЗТОЧНИЦИ

1. **Пиперков Т.,Попова М.,Грозданов Г**. (1985г),,Хистероскопия,Медицина и физкултура,София (1-4)

2. **Тержуманов Р.,Милчев Н.** (2004) . , Диагностична панорамна хистероскопия с атлас , Пловдив,(28-36)

3. **Wong M, Thanatsis N, Nardelli F, Amin T, Jurkovic D**. (2021) Risk of Pre-Malignancy or Malignancy in Postmenopausal Endometrial Polyps: A CHAID Decision Tree Analysis. *Diagnostics*. (11(6):1094.)

4. **Scott, R.B.** (1953) The elusive endometrial polyp. Obstet Gynecol. 1, (212–218)

5. **Sasaki, L.M.P.; Andrade, K.R.C.; Figueiredo, A.; Wanderley, M.D.S.; Pereira, M.G.(** 2018), Factors Associated with Malignancy in Hyster-oscopically Resected Endometrial Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Minim. Invasive Gynecol. (25, 777–785).

6. **Andía Ortiz, D., Gorostiaga Ruiz-Garma, A., Villegas Guisasola, I.** ***et al*** (2008). Outcomes of endometrial-polyp treatment with hysteroscopy in operating room. *Gynecol Surg* **5,** 35–39 (2008)

7. **Ngo YG, Fu HC, Chu LC, Tseng CW, Chen CY, Lee CY, Ou YC.** (2020) Specific hysteroscopic findings can efficiently distinguish the differences between malignant and benign endometrial polyps. Taiwan J Obstet Gynecol Jan;(59(1):85-90.)

8. **Kaya S, Kaya B, Keskin HL, Kayhan Tetik B, Yavuz FA**. (2019) Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? J Obstet GynaecolFeb;(39(2):176-183.)

9. **Lee M, Piao J, Jeon MJ. (**2020) Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. Yonsei Med J.Apr;(61(4):317-322.)

10. **Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W**. (2005) Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. World J Surg Oncol. Feb (9;3(1):8)

11. **Sherman ME**.(2000) Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol. 2000 Mar;(13(3):295-308)

12. **Wang JH, Zhao J, Lin J.** (2010) Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. J Minim Invasive Gynecol. Jan-Feb;(17(1):53-8).

13. **Cavkaytar S, Kokanali MK, Ceran U, Topcu HO, Sirvan L, Doganay M.** (2014) Roles of sonography and hysteroscopy in the detection of premalignant and malignant polyps in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. Asian Pac J Cancer Prev.(;15(13):5355-8).

14. **Baldwin MT, Dudiak KM, Gorman B, Marks CA**.(1999) Focal intracavitary masses recognized with the hyperechoic line sign at endovaginal US and characterized with hysterosonography. Radiographics. Jul-Aug;(19(4):927-35).

15. **Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, Simeone JF.**(1994) Endometrial polyps, hyperplasia, and carcinoma in postmenopausal women: differentiation with endovaginal sonography. Radiology. Jun;(191(3):755-8.)

16. **Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F.(**2019) Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. SAGE Open Med. May 2;7:2050312119848247.

17. **Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J.** (2011) Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. Sep-Oct;(18(5):569-81)

18. **Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G.** (2009) Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. Ultrasound Obstet Gynecol. Jan;(33(1):102-8)

19. **Cohen MA, Sauer MV, Keltz M, Lindheim SR.** (1999) Utilizing routine sonohysterography to detect intrauterine pathology before initiating hormone replacement therapy. Menopause. Spring;(6(1):68-70)

20. **Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I**.(2002) Evaluation of endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol. Apr;(186(4):669-74.)

21. **Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, Dgani R, Hagay Z**.(2004) The malignant potential of endometrial polyps. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Aug (10;115(2):206-10)

22. **Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jørgensen H, Langebrekke A, Istre O**. (2006) Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2007 Mar-Apr;(14(2):189-94)

23. **Ngo YG, Fu HC, Chu LC, Tseng CW, Chen CY, Lee CY, Ou YC.** (2020**)** Specific hysteroscopic findings can efficiently distinguish the differences between malignant and benign endometrial polyps. Taiwan J Obstet Gynecol. Jan;(59(1):85-90)

24. **Patrizi L, Ticconi C, Borelli B, Finocchiaro S, Chiaramonte C, Sesti F, Mauriello A, Exacoustos C, Casadei L.** (2022) Clinical significance of endometrial abnormalities: an observational study on 1020 women undergoing hysteroscopic surgery. BMC Womens Health. Apr (7;22(1):106.)

25. **Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS.** (2011**)** FIGO classification system (PALM.COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non gravid women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet. (;113(1):3–13.)

26. **ACOG Committee Opinion No. 734**: (2018) The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. Obstet Gynecol.(131(5):e124–9.)

27. **Park YR, Lee SW, Kim Y, Bae IY, Kim HK, Choe J, et al.** (2019)Endometrial thicjness cut-off value by transvaginal ultrasonography for screening of endometrial pathology in premenopausal and postmenopausal women. Obstet Gynecol Sci. (;62(6):445–53.)

28. **Ianieri MM, Staniscia T, Pontrelli G, Di Spiezio SA, Manzi FS, Recchi M, et al.(2016)** A new hysteroscopic risk scoring system for diagnosing endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. J Minim Invasive Gynecol. (;23(5):712–8.)

29. **Lastra RR, McCluccage WG, Ellenson LH. Benign diseases of endometrium. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors**.(2019) Blaustein's pathology of the female genital tract. 7th ed. Switzerland: Springer Nature; (p. 404–5).

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

БАЛАНИТ И БАЛАНОПОСТИТ ПРИ ДЕЦА И ПОДРАСТВАЩИ

Младен Дойков
Клиника по Урология, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив, България
Катедра по „Урология и Обща Медицина“, Медицински Факултет, Медицински Университет – Пловдив, България

BALANITIS AND BALANOPOSTHITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Mladen Doykov
Urology Clinic, University Hospital „Kaspela“, Plovdiv, Bulgaria
Department of “Urology and General Medicine”, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract
Balanoposthitis describes inflammation of the glans penis and the foreskin (prepuce) in uncircumcised males. Balanitis refers to the inflammation of the glans penis alone. Posthitis is inflammation of the prepuce alone. These terms are sometimes used interchangeably and inappropriately in clinical practice and in the literature. Balanoposthitis occurs only in uncircumcised males, with the rare exception of a circumcised boy with a large preputial remnant. Acute balanitis and balanoposthitis may be classified into infectious, irritant, and traumatic causes. Common symptoms in patients with balanitis and balanoposthitis include pain, genital itching and irritation, groin rash, and dysuria. Balanoposthitis is also characterized by penile, but not urethral, discharge. In infants, penile inflammation may be the cause of excessive crying. Inability to void occurs rarely but warrants urgent attention. The treatment is mainly conservative and consists of ointments and antibiotics for a couple of days.

Key words
Balanitis, Balanoposthitis, Children, Adolescents, Treatment

Въведение
Баланопоститът се дефинира като възпаление на главичката на половия член и кожната гънка (препуциума) при необрязани мъже. Баланитът се отнася само до възпаление на главичката на пениса, докато постита е възпаление само на препуциума. Баланопоститът по правило се среща само при необрязани мъже. Тези термини понякога се използват неподходящо като взаимозаменяеми както в клиничната практика, така и в литературата [Van Howe,2007].

Епидемиология
Баланопоститът засяга мъже от всички възрасти и етноси по целия свят. В Япония, при около 1 процент от над 600 необрязани момчета се е диагностицирал баланопостит

вследствие на рутинни медицински прегеледи [Kayaba, 1996]. Най-много от случаите се наблюдават при малки деца. Други проучвания потвърждават, че баланопоститът се среща често при деца на възраст между две и пет години [Fergusson,1988, Cold,1999]. Изследвания от Китай и Япония на необрязани момчета в училищна възраст, спазващи правилна хигиена, откриват разпространение при по-малко от 1 на 1000 пациенти. [Imamura,1997, Hsieh,2006].
Друг доклад идентифицира баланопостит при 11% необрязани пациенти, препратени от личния си лекар за урологичен преглед или лечение [Edwards,1996]. Инфекциозният баланопостит се наблюдава сравнително често сред пациентите, насочени към специализирани клиники за лечение на заболявания на пикочно-половата система. В допълнение, макар и рядко допринасяща причина е травма от манипулация върху препуциума [Edwards,1996, Birley,1993, Abdullah,1992].
Редица проучвания са насочени към разпространението на баланит в педиатричната популация, [Van Howe,2007, Fergusson,1988, Herzog,1986]. Резултатите са противоречиви по отношение на това дали необрязаните или обрязаните момчета имат по-голяма честота на възпаление на пениса през живота си. Въпреки това, изглежда, че обрязаните бебета са изложени на по-голям риск от възпаление на главичката на пениса, особено във връзка с дерматит от памперси. [Van Howe,2007].

Анатомия
При необрязания мъж препуциумът нормално покрива главичката на пениса още при самото раждане. Функцията на препуциума е физическа и имунологична защита на главичката и външния уретрален отвор.
Няколко проучвания за развитието на препуциума установяват, че приблизително половината от необрязаните момчета имат напълно прибиращ се препуциум на възраст до 10 години. До 17-годишна възраст в 95 до 99 % от мъжете препуциумът се отдръпва напълно.
Защитната полза от препуциума се губи след обрязване и предразполага детето към повишен риск от инфекция [Fleiss,1998]. Тази опасност от локална инфекция може да бъде отстранена напълно с лесна за осъществяване хигиена.

Причини
Причините за остър баланит и баланопостит могат да бъдат класифицирани като инфекциозни, иритативни и травматични.

Инфекциозни фактори
При необрязания мъж, областта между главичката и вътрешния лист на препуциума е влажна. Физиологичните секрети от меатуса, простатата и пикочния мехур се събират в препуциалното пространство. Тези секрети осигуряват защитна бариера за уретралния меатус и главичката на пениса [Wakatsuki,2005]. Тази естествена бариера може да бъде нарушена от голямо количество смегма, изсушаване от прекомерно почистване или травма. Компрометираната защитата може да доведе до вторична инфекция. В тази ситуация причинителят може да възникне от свръхрастеж на организми, които обикновено се намират в областта на слабините или от патогени, въведени чрез сексуален контакт [Edwards, 1996].
Сексуалната активност, съпътстващите хронични заболявания и имунодефицитът повишават риска от инфекциозен баланопостит [Wakatsuki,2005, Manian,1987, Drivsholm,2005].
Обратно, обрязаните деца са най-склонни към инфекция преди да се обучат на рутинните хигиенни навици когато меатусът и главичката на пениса са директно изложени на кандидозна инфекция. По-късно в живота на човека липсата на препуциум изглежда има защитен ефект срещу инфекция [Van Howe,2007].

Иритативни фактори
Иритативният баланопостит често е резултат от лоша хигиена с натрупване на смегма [Vohra,1992]. Смегма е колекцията от десквамирани плоски епителни клетки, бета-холестанол и дълговерижни мастни киселини [Cold,1999]. Когато натрупването на смегма причинява дразнене и подуване на главичката и вътрешната част на препуциума, този тип иритативен баланопостит се нарича неспецифичен баланопостит [Leslie.2006].
Иритативният контактен дерматит често е резултат от прекомерно почистване на препуциума и/или пениса със сапун и може да доведе до повтарящ се или персистиращ баланит или баланопостит [Birley,1993]. Лубрикантите също могат до доведат до подобен проблем.

Травматични фактори
Придърпването на препуциума със сила (получава се доста често при забелване) може да причини сериозен дискомфорт на детето. Избягването на почистване след манипулацията, поради болка или друга причина, създава условия за развитие на баланопостит. В допълнение, травмата може да стане огнище за инфекциозен баланопостит. Този механизъм е широко разпространен при малки деца, чиито родители щадят децата си след тази процедура [Hoppa,2006, Kanegaye,1993].

Лекарствен обрив
Лекарствени обриви на главичката и/или препуциума може да бъде предизвикани от различни лекарства, най-често антибактериални сулфонамиди, тетрациклини, нестероидни противовъзпалителни средства, ацетаминофен, фенолфталеин, барбитурати и други [Thankappan,1991, Ozkaya-Bayazit,2003]. Тези обриви обикновено се появяват при повторно въвеждане на медикамента и отзвучават, след като бъде спрян.

Клинична характеристика
Най-честите симптоми при пациенти с баланит и баланопостит включват болка, генитален сърбеж и дразнене, обрив в слабините и дизурия [Edwards,2008, Escala,1989]. При кърмачетата и малките деца възпалението на пениса може да бъде причина за прекомерен плач и невъзможност за уриниране.

Най-честите предразполагащи фактори са:
● Хигиена – лошата хигиена на гениталиите е свързана с неспецифичен баланопостит [Leslie,2006].
● Употреба на дразнещи агенти – прекалено агресивното почистване със сапун и вода може да доведе до иритативен контактен баланит или баланопостит, особено при пациенти с атопичен дерматит [Birley,1993]. Сексуално активните юноши могат да развият баланит или баланопостит, причинени от контактна алергия към латексови презервативи или лубриканти.
● Употреба на лекарства – пациентите с доскорошна употреба на антибиотици са изложени на по-голям риск от кандидозен баланит или баланопостит [Andreassi,2014].
● Скорошна или настояща стрептококова инфекция е важна причина за баланопостит при подрастващи в училищна възраст.
● Минали заболявания – деца или юноши с анамнеза за диабет, ХИВ, злокачествено заболяване или всякакви други имуносупресивни състояния са изложени на по-висок риск от инфекции, включително баланит или баланопостит [Manian,1987, Drivsholm,2005].
● Пациенти с анамнеза за артрит, могат да имат баланит като компонент на реактивния артрит. Предишна анамнеза за баланопостит увеличава риска от възпалителна фимоза и необходимостта от насочване към уролог.

● Фамилна анамнеза – екземата и псориазисът могат да предразположат към баланит или баланопостит и представляват кожни състояния, които могат да причинят други генитални лезии.

При физикален преглед най-честите генитални находки включват [Edwards,2008]:

1. Баланопостит
• Препуциален оток, чувствителност и еритема
• Ексудат
• Неприятна миризма
• Белези между главичката и препуциума
• Лимфаденопатия или лимфаденит
• При пациенти с хронично заболяване - стеноза на меатуса и фимоза

2. Баланит
• Подуване, чувствителност и еритема на главичката на пениса, меатуса и/или корпуса на пениса
• Лимфаденопатия или лимфаденит

От съществено значние е и външният вид на гениталиите, който може да посочи причинителя при някои видове инфекциозен баланопостит:
● Стрептококовият баланопостит се характеризира с огненочервена повърхност и влажен, блестящ трансудат или ексудат под препуциума във връзка със съществуваща или скорошна стрептококова инфекция от група А на друго място. Макар и много рядко стрептококовият баланопостит може да придружава перианална стрептококова болест и гутатен псориазис [Wakatsuki,2005, Patrizi,1994].
● Анаеробният баланопостит се проявява с повърхностни ерозии, субпрепуциален секрет с неприятна миризма, препуциален оток и ингвинален аденит [Ewards,1996, Cree,1982].
● Кандидозният баланопостит е свързан с генерализирана еритема, ерозирани папули и белезникаво течение. Общият преглед на кожата може да разкрие сателитни лезии и други характеристики на кандидозна инфекция. Понякога може да има везикуларни лезии [Edwards,1996]. Кърмачетата с кандидозен баланит се представят с еритематозни петна със сателитни папули и пустули по главичката или корпуса на пениса.
● Макар и да не е особено характерна, tinea versicolor може също да обхване пениса или препуциума при по-големи деца и юноши и да се появи като петна и тънки плаки, които могат да бъдат хипопигментирани, хиперпигментирани или леко еритематозни. При хора със светла кожа хиперпигментираният tinea versicolor често е светлокафяв [Aridogan,2011].
● Некротизиращият баланопостит, придружен от генитални язви, предполага инфекция с вируса на херпес симплекс.

Лечение
При лечението се цели освобождаване на главичката на половия член от препуциума и отстраняване на секретите чрез промивки с леки дезинфекционни разтвори. При тежка, неподдаваща се на дилатация фимоза, се извършва оперативна интервенция, целяща откриване на главичката на половия член. Локалните бани с дезинфекционни средства показват отлични резултати и водят до овладяване на процеса. Промивката задължително се прави при оголена главичка като след това задължително се връща препуциума за профилактика на парафимоза. След банята локално могат да се приложат антибактериални, антимикотични или кортикостероидни унгвенти в зависимост от

предватително идентифицираните чрез посявка на секрета причинители.

Заключение

Баланитът и баланопоститът са често срещани заболявания при необрязани деца и подрастващи. Основните причини са липсата на изградени хигиенни навици, инфекции и ползването на дразнещи агенти като сапуни и душгелове. Превенцията започва в ранна детска възраст, като най-голямо участие в нея трябва да заемат родителите. Лечението при леките и неусложнени случаи е консервативно, а при по-тежките, особено при наличие на срастване на препуциума и образуване на склеротичен пръстен е необходимо оперативно лечение.

Библиография

1. Van Howe RS. Neonatal circumcision and penile inflammation in young boys. Clin Pediatr (Phila) 2007; 46:329.
2. Kayaba H, Tamura H, Kitajima S, et al. Analysis of shape and retractability of the prepuce in 603 Japanese boys. J Urol 1996; 156:1813.
3. Fergusson DM, Lawton JM, Shannon FT. Neonatal circumcision and penile problems: an 8-year longitudinal study. Pediatrics 1988; 81:537.
4. Cold CJ, Taylor JR. The prepuce. BJU Int 1999; 83 Suppl 1:34.
5. Imamura E. Phimosis of infants and young children in Japan. Acta Paediatr Jpn 1997; 39:403.
6. Hsieh TF, Chang CH, Chang SS. Foreskin development before adolescence in 2149 schoolboys. Int J Urol 2006; 13:968.
7. Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review. Genitourin Med 1996; 72:155.
8. Birley HD, Walker MM, Luzzi GA, et al. Clinical features and management of recurrent balanitis; association with atopy and genital washing. Genitourin Med 1993; 69:400.
9. Abdullah AN, Drake SM, Wade AA, Walzman M. Balanitis (balanoposthitis) in patients attending a department of genitourinary medicine. Int J STD AIDS 1992; 3:128.
10. Herzog LW, Alvarez SR. The frequency of foreskin problems in uncircumcised children. Am J Dis Child 1986; 140:254.
11. Fleiss PM, Hodges FM, Van Howe RS. Immunological functions of the human prepuce. Sex Transm Infect 1998; 74:364.
12. Wakatsuki A. [Clinical experience of streptococcal balanoposthitis in 47 healthy adult males]. Hinyokika Kiyo 2005; 51:737.
13. Manian FA, Alford RH. Nosocomial infectious balanoposthitis in neutropenic patients. South Med J 1987; 80:909.
14. Drivsholm T, de Fine Olivarius N, Nielsen AB, Siersma V. Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. Diabetologia 2005; 48:210.
15. Aridogan IA, Izol V, Ilkit M. Superficial fungal infections of the male genitalia: a review. Crit Rev Microbiol 2011; 37:237.
16. Vohra S, Badlani G. Balanitis and balanoposthitis. Urol Clin North Am 1992; 19:143.
17. Cree GE, Willis AT, Phillips KD, Brazier JS. Anaerobic balanoposthitis. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 284:859.
18. Leslie JA, Cain MP. Pediatric urologic emergencies and urgencies. Pediatr Clin North Am 2006; 53:513.
19. Hoppa EC, Wiley JF 2nd. Bathing suit mesh entrapment: an unusual case of penile injury. Pediatr Emerg Care 2006; 22:813.

20. Kanegaye JT, Schonfeld N. Penile zipper entrapment: a simple and less threatening approach using mineral oil. Pediatr Emerg Care 1993; 9:90.
21. Thankappan TP, Zachariah J. Drug-specific clinical pattern in fixed drug eruptions. Int J Dermatol 1991; 30:867.
22. Ozkaya-Bayazit E. Specific site involvement in fixed drug eruption. J Am Acad Dermatol 2003; 49:1003.
23. 2001 National guideline on the management of balanitis. Edwards S. http://www.bashh.org/guidelines/2002/balanitis_0901b.pdf (Accessed on February 14, 2008).
24. Escala JM, Rickwood AM. Balanitis. Br J Urol 1989; 63:196.
25. Andreassi L, Bilenchi R. Non-infectious inflammatory genital lesions. Clin Dermatol 2014; 32:307.
26. Patrizi A, Costa AM, Fiorillo L, Neri I. Perianal streptococcal dermatitis associated with guttate psoriasis and/or balanoposthitis: a study of five cases. Pediatr Dermatol 1994; 11:168.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ЕЛАСТОГРАФИЯ НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА – ТЕХНИКА, ПРЕДИМСТВА И ПРИЛОЖЕНИЕ

Младен Дойков
Клиника по Урология, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив, България
Катедра по „Урология и Обща Медицина“, Медицински Факултет, Медицински Университет – Пловдив, България

PROSTATE GLAND ULTRASOUND ELASTOGRAPHY – TECHNIQUE, BENEFITS AND APPLICATION

Mladen Doykov
Urology Clinic, University Hospital „Kaspela“, Plovdiv, Bulgaria
Department of “Urology and General Medicine”, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract
Prostate cancer is the cancer exhibiting the highest incidence rate and it appears as the second cause of cancer death in men, after lung cancer. Prostate cancer is difficult to detect, and the treatment efficacy remains limited despite the increase use of biological tests like PSA, the development of new imaging modalities, and the use of invasive procedures such as biopsy. Ultrasound elastography is a novel imaging technique capable of mapping tissue stiffness of the prostate. Two elastography techniques have been developed based on different principles: first, quasi-static (or strain) technique, and second, shear wave technique. Prostate elastography provides high sensitivity and should become an additional method of imaging the prostate, comple-menting the conventional transrectal ultrasound and MRI.

Key words
Prostate cancer, Elastography, Prostate biopsy, Strain elastography, Shear wave elastography

Въведение

Карциномът на простатната жлеза е все по-значим проблем за общественото здраве. Това заболяване се явява втората причина за смърт от малигнени новообразувания при мъжете. В САЩ през 2012 година са регистрирани около 790 000 случая, като 241 740 са новооткрити [American Cancer Society,2012]. Във Франция броят на новите случаи е изчислен на около 71 000 през 2011 година, със сериозно нарастване от около 8,5% за всяка година в периода между 2000 година и 2005 година. Това е в резултат на комбиниране на застаряването на

населението, подобряването на диагностичните техники и увеличената употреба на ПСА за скрининг на простатния карцином [Haute Autorité de santé,2012]. Подобрението в диагностиката, дължащо се най-вече на напредъка на техниките за образна диагностика и по-добрата ефикасност на лечението, доведе до лек, но за сметка на това постоянен спад в смъртността от това заболяване. Индивидуалният годишен скрининг се основава на изследване на ПСА и дигитален ректален преглед, последван от ехографско изследване на простатата. Необходимо е да се отбележи обаче, че откриването и охарактеризирането на простатните възли с помощта на ултразвук, все още представлява предизвикателство за уролога [Ahmed, 2012]

Скрининг за рак на простатата

Целта на систематичния скрининг е да се открие клинично значим рак в ранен стадий, като по този начин се подобри прогнозата на заболяването. Ограниченията на скрининга произтичат от липсата на достатъчно ефективен тест за определяне на мъже с висок риск от простатен карцином. Скринингът може да се отнася до цяла популация въз основа на възрастта (систематичен скрининг), или до целева популация, която се счита за високорискова. Скринингът се счита за организиран, когато се отнася до цялото активно набирано население, или индивидуален, когато населението е набирано при търсене на лечение.

Индивидуален скрининг за рак на простатата може да се предложи на мъже над 50 години без предразположение, след разкриване на ползите и рисковете за пациента. При пациенти с висок риск (фамилна анамнеза, афро-американски произход) скринингът може да започне дори по-рано, около 40-годишна възраст. Индивидуалният скрининг за рак на простатата се основава на дигитално ректално туширане и кръвно изследване – ПСА.

Необходимо е да се отбележи, че повишаването на стойностите на ПСА не винаги е специфично за рак на простатата и може да бъде свързано с хиперплазия на простатата, остър или хроничен простатит или травма на простатата (причинена от цистоскопия, резекция и биопсия). Нещо повече, има вероятност за развитие на рак на простатата при стойности на ПСА в референтни граници. Това представлява сериозно предизвикателство пред уролога.

Диагностициране на рак на простатата

Може да се подозира рак на простатата, ако нивото на ПСА е повишено. След това е необходимо да се извършват допълнителни изследвания, които в повечето случаи означават дигитално ректално туширане комбинирано с трансректална биопсия под ултразвук контрол. Биопсията на простатата позволява да се оцени правилно тумора (брой и пространствена дисперсия на положителните ядра, дължина на тумора във всяка положителна проба) и неговата агресивност (резултат по Gleason, инвазия на капсулата или невроваскуларните снопове) [Kelloff,2009].

Скринингът чрез ПСА обаче категорично довежда до значителен брой ненужни биопсии при пациенти без рак. Фалшиво отрицателната биопсия на простатата също е възможна като нейната честота варира от 17 до 21% [Mian,2002; Singh,2004]. Много уролози са изправени пред дилема, когато пациентите имат завишени стойности на ПСА и отрицателен резултат от бипсията: кога трябва да се спре и кога да се продължи с извършване на нова биопсия [Djavan,2007]?

Ядрено-магнитният резонанс наскоро даде интересни резултати по отношение на откриване и локализиране на простатния карцином [Girouin,2007; Villers,2006; Fütterer,2006; Lemaitre,2009; Lim,2009]. Мултипараметърният ЯМР, комбиниращ T2-претеглени образи и функционални последователности, се превърна в основен метод за откриване и стадиране на тумора, особено при кандидати за радикална простатектомия. Въпреки това, ефективността на този вид образно изследване варира в зависимост от това коя комбинация

от положителни характеристики е избрана за диагностициране на рак между T2-претеглена последователност, дифузионна последователност, динамична последователност, усилена с контраст и понякога спектро-ЯМР [Cheikh,2009; Vargas,2012].
Ако чувствителността на мултипараметричния ЯМР е висока, неговата специфичност остава ниска, защото се влияе от съпътстващите доброкачествени хиперпластични възли на простатата. Освен това, докато чувствителността му е висока за рак на простатата с голям и висок сбор от точки по Gleason, тя остава ниска за откриване на малки лезии с ограничен резултат по Gleason (6) [Turkbey,2012; Dickinson,2013]. Количествените подходи, по-специално с усилени с контраст дифузионни и динамични последователности, вероятно биха могли да помогнат за стандартизиране на интерпретацията на изображенията и за дефиниране на прагове за разграничаване на агресивни тумори [Ocak,2007]. Освен това е трудно да се вземе решение за най-добрия начин за комбиниране на резултатите от тези различни подходи, особено когато те са в опозиция [Ocak,2007; Norberg,1997].

Конвенционалните изображения от ехография посредством трансректален трансдюсер имат ограничена чувствителност и специфичност между 40 до 50% за откриване на рак на простатата и не се подобряват значително от използването на доплер [Rifkin,1990; Beerlage,2001; Langer,2009].
Ултразвукът с контраст все още е в процес на оценка и може да повиши чувствителността на биопсията на простатата [Pallwein,2007; Tang,2007; Kundavaram,2012].

Карциномът на простатата е твърда лезия и тази характеристика играе основна роля по време на дигиталното ректално туширане [Zhai,2010; Hoyt,2008]. Следователно техника, способна да картографира еластичността на тъканите, би била полезна при откриване и локализиране на ракови зони в простатата. Разработени са две техники за ултразвукова еластография, базирани на различни подходи: първата включва използването на квазистатичния метод, а втората използва техниката на преходната напречна вълна [Gennisson,2013].

Квазистатична (компресионна) еластография
При компресия меките тъкани са склонни да проявяват по-високо напрежение (деформация), от по-твърдите зони. Квазистатичната (или компресионна) ултразвукова еластография на простатата е базирана на анализа на тъканната деформация в дадена област, резултат от предизвикване на механично напрежение (компресия на тъканта от самия трансректален трансдюсер); тогава се предполага, че деформацията е еднаква по пространство и интензитет [Aigner,2010; Pallwein,2007; Salomon,2008; Zhang,2012; Giurgiu,2011; Dudea,2011]. Между сондата и ректалната стена може да се постави балон, пълен с вода, за да се подобри хомогенността на деформацията [Tsutsumi,2010]. Сравняването на образите, преди и след компресията, дава цветна карта на локалната тъканна деформация или напрежение, наречена еластограма. Тъканната твърдост се оценява чрез визуализиране на разликите в напрежението между съседните зони. Затова не е наличен количествен анализ на еластичността.
Цветовата скала за твърдост се разпределя автоматично от най-ниското към най-високото напрежение, намиращо се в равнината на изображението, и затова размерът и позицията на зоната на твърдост могат да предизвикат известна променливост.

Интерпретация
Квазистатичната еластография изисква леки компресии и декомпресии, които се индуцират от трансректалната сонда. За осигуряване на подходяща скорост и налягане може да помогне индексът за качество. Твърдите тъкани проявяват намалено напрежение, докато меките тъкани имат повишено напрежение. Хипоехогенните твърди лезии са силно подозрителни за злокачествено заболяване.

Напречновълнова еластография (SWE)
За разлика от квазистатичната еластография, SWE не изисква компресия на ректалната стена, за да произведе еластограми. Тя се основава на измерването на скоростта на напречната вълна, разпространяваща се през тъканите [Bercoff,2004].
Тази техника осигурява количествена карта на еластичните свойства на меките тъкани в реално време, показвана или в килопаскал, или в метър в секунда. Основният принцип на напречновълновата еластография се основава на две последователни стъпки: първо, от ректалния трансдюсер в простатата се индуцира дистанционно напречна вълна с използване силата на акустичната радиация на фокусиран ултразвуков лъч, и второ, разпространението на напречната вълна се улавя чрез изобразяване на простатата. Модулът на напречност (твърдостта) се получава чрез измерване на скоростта на разпространение на напречната вълна. Скоростта на напречната вълна (в метър в секунда) или модулът на Йънг (в килопаскал) е цветно кодиран за всеки пиксел и се показва като наслагване върху изображението в В-режим.

Интерпретация
Оптималните условия включват максимално проникване и настройка на подходяща скала (70 до 90 kPa). За всяка равнина трансдюсерът се поддържа в статично положение в продължение на 2 до 4 секунди до стабилизиране на сигналите. Твърдите тъкани са кодирани в червено, докато меките тъкани се появяват в синьо. Хипоехогенните твърди лезии са подозрителни за злокачествено заболяване. След това се изчисляват стойностите на еластичността (средно, стандартно отклонение, минимално и максимално) за всяка зона на интерес.
При млади пациенти без заболяване на простатата цялата простата показва подобен мек вид със стойности на еластичност под 30 kPa. При доброкачествена простатна хиперплазия периферната зона остава мека и хомогенна, докато централната и преходната зона стават хетерогенни и твърди, с повишени стойности (особено при наличие на макрокалцификации). Типичните доброкачествени възли в периферната зона са меки (< 35 kPa), докато раковите възли са по-твърди (> 35 kPa).

Изпълнение на еластография при откриване и характеризиране на рак на простатата
Няколко проучвания предоставят значими доказателства, че еластографията дава полезна допълнителна информация към конвенционалните трансректални ехографски методи за откриване на карцином на простатата. Идентифицирани са три различни приложения: първо, характеризиране на анормални зони, открити чрез образна диагностика в В-режим, цветен доплер или ЯМР; второ, откриване на лезии, които не се наблюдават с никаква образна техника; и трето, насочване на биопсия.
Напречновълновата еластография позволява непрекъсващо сканиране на простатата от основата до върха за откриване на твърди области и съотношение на твърдост между възлите и съседната простатна тъкан.
Повечето проучвания съобщават за значително подобрение в идентифицирането на рак на простатата с квазистатична еластография, включително насочване за тънкоиглена биопсия [Correas,2012]. Все още има някои противоречия и няколко скорошни проучвания съобщават за невъзможност за разграничаване на рак на простатата от хроничен простатит [Barr,2012] и че квазистатичната еластография е по-малко точна от рандомизираните биопсии за идентифициране на рак на простатата [Tsutsumi,2007].

Напречновълновата еластография е по-нова техника и към днешна дата има малко статии проучващи темата. В два независими доклада е установено, че най-добрата гранична стойност на твърдостта за разграничаване на доброкачествени от злокачествени лезии е 35 и 37 kPa [Nelson,2007; Kamoi,2008]. И в двете проучвания най-ниската ефективност на SWE

по отношение на чувствителност, специфичност, положителни и отрицателни прогнозни стойности са били съответно 63, 91, 69,4 и 91%.
Коефициентът на еластичност на напречната вълна се представя по-добре, вероятно защото отчита повишената твърдост на периферната зона от калцификати и хроничен простатит. Съотношенията между възела и съседната периферна тъкан на жлезата за доброкачествени и злокачествени лезии са съответно 1,5 0,9 и 4,0 1,9 ($p < 0,002$), [Nelson,2007].
Еластографията на простатата може да се препоръча за повишаване на диагностичната увереност при откриването на рак на простатата (характеризиране на фокална анормална област, откриване на твърда област, която не се наблюдава при други техники за изобразяване) и за увеличаване на положителната прогнозна честота на тънкоиглената биопсия.

Практически съвети за провеждане на простатна еластография
Не се изисква специфична подготовка нито за квазистатична, нито за SWE.
Еластографията се провежда след пълно, висококачествено трансректално ехографско изследване в напречната и сагиталната равнина, за измерване на обема на простатата, идентифициране на подозрителни зони в периферната жлезна тъкан и анализ на пери-простатното пространство (включително семенните мехурчета).
Еластографията на простатата се препоръчва само ако лекарят има подходящия опит и е преминал обучение със системата.

Ограничения и артефакти
И двете техники на еластография имат ограничения. За квазистатичната техника те включват липсата на еднаква компресия върху цялата жлеза, проблемите с проникването особено при големи простатни жлези, артефактите, дължащи се на приплъзване на равнина на компресия, която може да се появи в до 32% от изображенията [Correas,2012]. Този артефакт се намалява с тренировка и поставяне на балон.
Напречновълновата еластография също има редица ограничения, включително минималното налягане, приложено към трансдюсера, бавната скорост на кадрите (едно изображение в секунда), ограничения размер (обхваща се само половината от простатната жлеза).

Необходимо е да се отбележи, че и двете техники са обект на едни и същи ограничения, защото: не всички видове рак на простатата се манифестират с твърди зони и не всички твърди лезии непременно са ракови (калцификати, фиброза и др.). Информацията за еластичността винаги трябва да се комбинира с резултатите от трансректалния ултразвук и с резултатите от други техники за изобразяване като ЯМР.

Заключение
Ултразвуковата еластография внася допълнителна информация за откриване на простатен карцином и подобрява насочването на тънкоиглената биопсия. Еластографията осигурява по-голяма чувствителност за откриване на рак и показва висока отрицателна прогностична стойност, като гарантира, че малко ракови заболявания в периферната зона на простатата могат да бъдат пропуснати. Еластографията трябва да се превърне в допълнителен метод за изследване на простатата, за да допълни традиционните трансректални ултразвукови изследвания и ЯМР. По-ранното откриване на злокачественото новообразувание на простатната жлеза и по-правилната преценка на неговата агресивност си остават определящи за лечението, продължителността и качеството на живот на пациентите.

Библиография

[1] American Cancer Society. 2012 Estimates for Cancer Incidence. American Cancer Society; 2012.
[2] HAS. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? Haute Autorité de santé; 2012 http://www.has- sante.fr/portail/jcms/c 1238318/fr/cancer-de-la-prostate- identification-des-facteurs-de-risque-et-pertinence-dun- depistage-par-dosage-de-lantigene-specifique-de-la-prostate- psa-de-populations-dhommes-a-haut-risque
[3] Ahmed HU, Arya M, Freeman A, Emberton M. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? The lancet oncology 2012;13(11):e509—17.
[4] Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS, Prostate Cancer Imaging Working Group. Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. AJR Am J Roentgenol 2009;192(6):1455—70.
[5] Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncoso P, Baba- ian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. Urology 2002;60(5):836—40.
[6] Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Predictors of prostate cancer after ini- tial negative systematic 12 core biopsy. J Urol 2004;171(5): 1850—4.
[7] Djavan B, Remzi M, Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying. Urol Clin North America 2003;30(2):253—62, viii.
[8] Girouin N, Mège-Lechevallier F, Tonina Senes A, Bissery A, Rabilloud M, Maréchal JM, et al. Prostate dynamic contrast- enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable? Eur Radiol 2007;17(6):1498—509.
[9] Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaitre L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. J Urol 2006;176(6 Pt 1):2432—7.
[10] Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. Radiology 2006;241(2):449—58.
[11] Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, Bouyé S, Leroy X, Biserte J, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. Eur Radiol 2009;19(2):470—80.
[12] Lim HK, Kim JK, Kim KA, Cho KS. Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection—a multireader study. Radiology 2009;250(1):145—51.
[13] Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in local- izing prostate cancer before repeat biopsy. Eur Radiol 2009;19(3):770—8.
[14] Vargas HA, Akin O, Shukla-Dave A, Zhang J, Zakian KL, Zheng J, et al. Performance characteristics of MR imaging in the evalua- tion of clinically low-risk prostate cancer: a prospective study. Radiology 2012;265(2):478—87.
[15] Turkbey B, Choyke PL. Multiparametric MRI and prostate cancer diagnosis and risk stratification. Curr Opin Urol 2012;22(4):310—5.
[16] Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Fut- terer JJ, et al. Scoring systems used for the interpretation and reporting of multiparametric MRI for prostate cancer detection, localization, and characterization: could standardization lead to improved utilization of imaging within the diagnostic pathway? J Magn Reson Imaging 2013;37(1):48—58.
[17] Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Albert PS, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. AJR Am J Roentgenol 2007;189(4):849.
[18] Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch

C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. Urology 1997;50(4):562—6.
[19] Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. New Engl J Med 1990;323(10):621—6.
[20] Beerlage HP, Aarnink RG, Ruijter ET, Witjes JA, Wijkstra H, Van De Kaa CA, et al. Correlation of transrectal ultrasound, computer analysis of transrectal ultrasound and histopathology of radical prostatectomy specimen. Prostate Cancer Prostatic Dis 2001;4(1):56—62.
[21] Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate cancer detection with multi- parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. J Magn Reson Imaging 2009;30(2):327—34.
[22] Pallwein L, Mitterberger M, Gradl J, Aigner F, Horninger W, Strasser H, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound and elastography in imaging of prostate cancer. Curr Opin Urol 2007;17(1):39—47.
[23] Tang J, Yang JC, Li Y, Li J, Shi H. Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography. J Ultrasound Med 2007;26(12):1671—9.
[24] Kundavaram CR, Halpern EJ, Trabulsi EJ. Value of contrast- enhanced ultrasonography in prostate cancer. Curr Opin Urol 2012;22(4):303—9.
[25] Zhai L, Madden J, Foo WC, Mouraviev V, Polascik TJ, Palmeri ML, et al. Characterizing stiffness of human prostates using acous- tic radiation force. Ultrasonic imaging 2010;32(4):201—13.
[26] Hoyt K, Castaneda B, Zhang M, Nigwekar P, di Sant'agnese PA, Joseph JV, et al. Tissue elasticity properties as biomarkers for prostate cancer. Cancer Biomark 2008;4(4—5):213—25.
[27] Gennisson J-L, et al. Ultrasound elastography: Prin- ciples and techniques. Diagn Intervent Imaging 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.022.
[28] Aigner F, Pallwein L, Junker D, Schäfer G, Mikuz G, Pedross F, et al. Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific anti- gen 1.25 ng/mL or greater and 4.00 ng/mL or less. J Urol 2010;184(3):913—7.
[29] Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Pinggera G, Horninger W, Bartsch G, et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. BJU Int 2007;100(1):42—6.
[30] Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FK, Budäus L, Schlomm T, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step sec- tion pathological analysis after radical prostatectomy. Eur Urol 2008;54(6):1354—62.
[31] Zhang Y, Tang J, Li YM, Fei X, Lv FQ, He EH, et al. Differ- entiation of prostate cancer from benign lesions using strain index of transrectal real-time tissue elastography. Eur J Radiol 2012;81(5):857—62.
[32] Giurgiu CR, Manea C, Crisan N, Bungardean C, Coman I, Dudea SM. Real-time sonoelastography in the diagnosis of prostate cancer. Med Ultrason 2011;13(1):5—9.
[33] Dudea SM, Giurgiu CR, Dumitriu D, Chiorean A, Ciurea A, Botar-Jid C, et al. Value of ultrasound elastography in the diag- nosis and management of prostate carcinoma. Med Ultrason 2011;13(1):45—53.
[34] Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, Endo T, Kan- dori S, Shimokama T, et al. Real-time balloon inflation elastography for prostate cancer detection and initial eval- uation of clinicopathologic analysis. AJR Am J Roentgenol 2010;194(6):W471—6.
[35] Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2004;51(4):396—409.

[36] Correas JM, Khairoune A, Tissier AM, Vassiliu V, Eiss D, Hélénon O. Trans-rectal quantitative shear wave elastography: appli- cation to prostate cancer a feasibility study. In: European Congress of Radiology. 2012.
[37] Barr RG, Memo R, Schaub CR. Shear wave ultrasound elas- tography of the prostate: initial results. Ultrasound quarterly 2012;28(1):13—20.
[38] Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, et al. The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. Int J Clin Oncol 2007;12(4): 250—5.
[39] Nelson ED, Slotoroff CB, Gomella LG, Halpern EJ. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. Urology 2007;70(6):1136—40.
[40] Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, Ukimura O, Mizutani Y, Kawauchi A, et al. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. Ultrasound Med Biol 2008;34(7):1025—32.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

КАРЦИНОМ НА ПИКОЧНИЯТ МЕХУР – ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕЗУЛТАТИ

Младен Дойков
Клиника по Урология, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив, България
Катедра по „Урология и Обща Медицина“, Медицински Факултет, Медицински Университет – Пловдив, България

URINARY BLADDER CANCER – SURGICAL TREATMENT AND OUTCOMES

Mladen Doykov
Urology Clinic, University Hospital „Kaspela“, Plovdiv, Bulgaria
Department of “Urology and General Medicine”, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract
The clinical spectrum of urothelial bladder cancer ranges from non-muscle-invasive to metastatic disease at presentation. The most important treatment-related issues include the identification of those who can be adequately managed without total cystectomy, those who need radical cystectomy, and those who require a combined modality approach that may include chemotherapy and/or radiation therapy. Radical cystectomy is the treatment of choice for nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer and remains the standard by which other treatments are judged. It also has a role in carefully selected patients with non-muscle-invasive disease as well as in patients with locally advanced or metastatic bladder cancer who achieve a major clinical response to cisplatin-based chemotherapy. Radical cystectomy can be performed open or with one of the minimally invasive techniques (laparoscopic or robotic). The goal of minimally invasive radical cystectomy is to reproduce the oncologic results of an open procedure while minimizing surgical complications and postoperative recovery time. The techniques of minimally invasive radical cystectomy continue to evolve.

Key words
Bladder cancer, Indications, Surgical treatment, Outcomes

Въведение

Клиничният спектър на уротелният карцином на пикочния мехур варира от немускулно инвазивен до метастатично заболяване, при първоначалното откриване на болестта. Най-важните насоки, свързани с лечението, изискват правилно стадиране на болестта. При някои пациенти лечението чрез трансуретрална резекция може да бъде адекватно и напълно достатъчно. При други, радикална цистектомия е единственият вариант за лечение, а при трети – едиственият вариант е комбинирания подход, при който след радикална цистектомия се преминава към адювантна химио- и/или лъчетерапия.

Показания

Немускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур

● Въпреки че стандартният подход за високостепенен немускулно инвазивен рак на пикочния мехур (Ta, T1, Tis) е трансуретрална резекция, последвана от интравезикална имуно- или химиотерапия, радикалната цистектомия може да е добра алтернатива за високорискови пациенти с постоянно рецидивиращо заболяване.

● Други, по-рядко срещани, но широко дискутабилни индикации за радикална цистектомия при пациенти без мускулно-инвазивен рак на пикочния мехур включват:

1. Дифузен, умеренодиференциран рак на пикочния мехур в стадии Ta, който не се поддава на цялостна трансуретрална резекция.
2. Нискодиференциран карцином на пикочния мехур, при който няма данни за лимфни или далечни метастази.

Мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур

● Радикалната цистектомия е показана за пациенти в стадии T2 до T4a, M0. При тези пациенти след консултация с онколог обикновено се назначава неадювантна химиотерапия, но не и лъчетерапия.

● Спасяваща (селвиджна) радикална цистектомия може да бъде показана за първоначално неоперабилни пациенти (клиничен стадий T4b и/или обемен клиничен стадий N1 до N3), които са преминали през химио- и/или лъчетерапия с благоприятен отговор от онкологичната терапия.

Хирургична техника

Радикалната цистектомия включва отстраняване на целия пикочния мехур заедно със съседни органи, които са с най-висок риск от туморна инвазия в комбинация с регионалните тазови лимфни възли [Chang,2017].

Цистектомия - операцията може да се извърши с отворен или лапароскопски достъп, като в последните години, особено в модерните унивеститетски болници, успешно се въведе робот-асистирания лапароскопски достъп. Уретерите се идентифицират на тазовия ръб и се мобилизират надолу до пикочния мехур. Терминална част на уретера може да бъде изпратена за хистологичен анализ, за да се изключи карцином in situ. След това пикочният мехур постепенно се освобождава от околните структури, започвайки отзад, продължавайки странично и след това отпред, включително трансекция на уретрата.

Необходимостта от премахване на органи, съседни на пикочния мехур, се различава коренно при мъжете и жените.

Мъже - стандартната радикална цистектомия обикновено включва отстраняване на пикочния мехур, простатната жлеза, семенните мехурчета, регионалните лимфни възли, а при необходимост и засегнатата част на уретрата. При този тип операция увреждането на невроваскуларните снопове, може да доведе до проблеми с еректилната функция на пациента, което се явява крайно сериозно постоперативно усложнение особено за сексулано активните млади мъже.

Описани са четири техники за запазване на невроваскуларния сноп при мъжете:

● Запазване на простатата и семенните мехурчета
● Запазване на капсулата на простатата
● Запазване на семенното мехурче
● Запазване на нервите

В систематичен преглед от 2017 година тези четири техники са свързани с превъзходна следоперативна потентност, като няма значимо предимство на нито една от техните спрямо другата [Hernández,2017, Jacobs,2015, Colombo,2017]. Ето защо изборът на конкретна техника може да бъде според предпочитанията и възможностите на уролога.

Въпреки това, запазващата нервите цистектомия изисква дисекция близо до пикочния мехур, излагайки пациентите на рисковете от положителни резекционни линии

[Laukhtina,2021]. Именно заради това, пациентите подложени на щадяща нервите цистектомия трябва да бъдат внимателно подбрани въз основа на следните критерии [Witjes,2021]:
● Заболяване, ограничено в пикочния мехур
● Липса на инвазия на тумора към простатната жлеза, простатната уретра и шийката на пикочния мехур

Еректилна функция, напълно достатъчна за осъществяването на полов акт, се съобщава при 31 до 50 процента от пациентите в рамките на една до две години след нервосъхраняваща цистектомия. Все пак повечето от пациентите се нуждаят от прием на инхибитори на фосфодиестераза-5, като силденафил, варденафил или тадалафил [Schoenberg,1996, Kessler ,2004, Zippe,2004].

Жени - стандартната радикална цистектомия, известна още като предна екзентерация, включва отстраняване на пикочния мехур, цялата уретра, матката, яйчниците, горните 2/3 от влагалищната стена, както и всички лимфни възли в басейна на малкия таз. Като се има предвид, че засягането на женските репродуктивни органи не е често [Bree,2021], при жените спокойно могат да се прилагат техники за запазване на тазовите органи, за да се запазят невроваскуларния сноп, вагината, матката и/или яйчниците [Witjes,2021].
Систематичен преглед от 2017 година на жени, подложени на радикална цистектомия с ортотопична реконструкция на мехура показва, че подходът съхраняващ тазовите органи, е онкологично стабилен и функционално превъзхожда стандартната техника, макар и на базата на нискокачествени ретроспективни доказателства [Veskimäe,2017].
Жените, подложени на такава процедура, трябва да имат [Witjes,2021]:
● Заболяване, ограничено в пикочния мехур;
● Липса на инвазия на тумора към уретрата и шийката на пикочния мехур.

Необходимо е да се отбележи, че жените с фамилна анамнеза за рак на гърдата или яйчниците трябва да бъдат подложени на двустранна салпингоофоректомия.
При радикална цистектомия всички пациенти трябва да бъдат подложени най-малко на стандартна двустранна тазова лимфаденектомия, която включва външни и вътрешни илиачни и обтураторни възли, с отстраняване на минимум 12 броя лимфни възли [Amin,2017].
Някои научни публикации сочат, че разширената дисекция на лимфни възли може да бъде от полза по време на радикална цистектомия [Perera,2018, Bruins,2014]. Тя включва пресакралните и общите илиачни лимфни възли до бифуркацията на аортата и може да включва отстраняване на ретроперитонеалния лимфен възел проксимално от бифуркацията на аортата до нивото на долната мезентериална артерия (свръхразширена дисекция).
Въпреки това, рандомизирано проучване от 2019 година на разширена спрямо стандартна дисекция на тазови лимфни възли, не успява да покаже значително влияние на първата върху преживяемостта без рецидив при 401 пациенти с T1-4aN0M0 уротелен карцином на пикочния мехур, без предварителна химиотерапия [Gschwend,2019]. Тук трябва да се отбележи, че въздействието на това проучване върху съвременната клинична практика е ограничено заради изключването на неоадювантната химиотерапия и относително ниската употреба на адювантна химиотерапия за отговарящи на условията пациенти (58 от 205 или само 28 процента).
Отстраняването на пикочния мехур изисква пренасочване на уринарния поток(деривация на урината), което може да бъде континентно или инконтинентно. Изборът за отклоняване на урина се основава на предпочитанията на пациента и уролога и може да бъде повлиян от степента на карцинома и други фактори, свързани с пациента. Тези възможности и въпросите, свързани с избора на подход при оперативното лечение трябва задълбочено да се обсъждат с всеки един пациент преди операцията.

Оперативни подходи

Радикалната цистектомия може да се извърши с отворен хирургичен достъп или с една от минимално инвазивните техники (лапароскопска или роботизирана). Целта на минимално инвазивната радикална цистектомия е да се постигнат онкологичните резултати от отворена процедура, като се минимизират хирургичните усложнения и времето за работа и се скъси следоперативното възстановяване. Техниките за минимално инвазивно отстраняване на пикочния мехур продължават да се развиват с всеки изминал ден. Изборът на подход при опративното лечение трябва да бъде строго индивидуален, като се основава освен на характеристиките на пациента и тумора, така и опита на уролога.

1.Класическа (отворена) радикална цистектомия - традиционно радикалната цистектомия се извършва с отворен подход, който позволява широка ексцизия на пикочния мехур, разширена лимфна дисекция и пълно отклоняване на урината.

2.Лапароскопска радикална цистектомия - лапароскопията е използвана за първи път за отстраняване на пикочния мехур през 1992 година [Parra,1992], а впоследствие успешно преминва към роботизиран интракорпорален подход, включващ разширена лимфна дисекция и напълно интракорпорално отклоняване на урината.

3.Робот-асистирана радикална цистектомия - роботизираната радикална цистектомия еволюира от изцяло лапароскопския подход и допълнително го разшири, като нейната популярност непрекъснато нараства сред уролозите, които са сертифицирани за работа с този вид високотехнологична апаратура. Роботизираната технология подпомага сложната лапароскопска хирургия благодарение на триизмерна визуализация, наличие на „китки“ и гъвкави инструменти, които значително улесняват интракорпоралното зашиване. Според данните от Националната извадка за болнични пациенти (2008 - 2014 година), използването на радикална цистектомия, подпомагана от робот, се е увеличило от 12,2% през 2011 г. на 22,8% през 2014 г. [Harb-De la Rosa,2020].

В клиниката по Урология при УМБАЛ „Каспела“ град Пловдив, асистираната от робот радикална цистектомия включва 40 процента от всички радикални цистектомии от месец Януари 2021 година до сега. Незначителни усложнения са наблюдавани при 46 процента, а големи усложнения са настъпили при 3% процента от пациентите и то само при тези понесли ортотопично заместване. Средният брой на отстранените лимфни възли е 22, средното оперативно време е 378 минути, а средната кръвозагуба е 200 мililитра.

Резултати

Пациентите с мускулноинвазивен карцином на пикочния мехур обикновено са по-възрастни и често имат значителни съпътстващи заболявания. Средната възраст в големите серии варира от 63 до 67 години, като приблизително 5 процента са на възраст над 80 години [Desai,2017]. Освен това, 34 до 50 процента се класифицират като пациенти с висок периоперативен риск въз основа на резултат от III или повече по скалата на Американската асоциация по анестезиология.

Подобренията в профилактиката, хирургичните техники и периоперативните грижи значително са намалили заболеваемостта и смъртността след радикална цистектомия [Cookson,2003].

Честотата на усложненията и смъртността изглежда са свързани с възрастта и съпътстващите заболявания на пациента, както и с индивидуалните качества на уролога и възможностите на лечебното заведение [Takada,2012].

Най-честите причини за сериозни усложнения включват сърдечно-съдови заболявания, септични усложнения от изтичане на урина, дехисценция на рани, белодробна емболия и кръвоизлив [Jerlström,2014].

Прогностични фактори за преживяемост

1.Туморният стадий е сред най-важните фактори за прогнозиране както на рецидив, така и на преживяемост след радикална цистектомия. [Knap,2004]:

• Приблизително 50 до 60 процента от пациентите с инвазивен рак на пикочния мехур (клиничен стадий от T2 до T4a) имат ограничено в органа заболяване без засягане на лимфни възли (патологичен стадий pTis до pT2, pN0). В 75 до 85 процента от случаите в тази група се отчита дългосрочна преживяемост.
• В 20 до 30 процента от случаите, локалната инвазия на карцинома в перивезикалната мастна тъкан (pT3a/b) и/или съседните органи (pT4a) е налице в пробата от трайния препарат, като инвазия в лимфните възли не се намира (N0). Дългосрочната преживяемост при тези пациенти е приблизително от 45 до 55 процента.
• При 20 до 30 процента от пациентите се идентифицират метастази в регионални лимфни възли (pN1 до pN3) като това определено е свързано със значително по-лоша прогноза. Въпреки това, преживяемостта на пациентите с положителни лимфни възли зависи също и от T стадия. Като пример, пациентите с pT2N1 имат над 50% вероятност за петгодишна преживяемост.

2.Неадювантна и/или адювантна терапия – неадювантната химиотерапия води до по-нисък риск от рецидив и подобряване на общата преживяемост в сравнение само с оперативно лечение. За пациенти, които получават неадювантна химиотерапия, степента на остатъчно локално заболяване след адювантна химиотерапия също е силно свързана с преживяемостта, като при тези пациенти прогнозата е най-благоприятна.
Пациенти, при които не е прилагана неадювантна химиотерапия, е разумно включването на адювантна химиотерапия въз основа на риска от рецидив и прогнозата.

3.Хирургични фактори – постигането на отрицателна резекционна линия и отстраняването на достатъчен брой лимфни възли се свързват с подобрена преживяемост [Tilki,2010].
• Отрицателна резекционна линия – мета-анализ от 2017 година на 36 проучвания свързва положителната резекционна линия с по-лоша преживяемост след радикална цистектомия по повод карцином на пикочния мехур [Herr,2004].
• Брой на лимфните възли – отстраняването на повече от 10 лимфни възли е свързано с повишена обща преживяемост [Hong,2017].
• Опит на оператора – опитът на уролога и големината на лечебното заведение дават значимо предимство в получените резултати особено при робот-асистираните лапароскопски цистектомии [Hollenbeck,2008].

4.Туморни фактори:
• Лимфоваскуларна инвазия – лимфната или съдовата инвазия е независим предиктор за прогресия на тумора на пикочния мехур в няколко кохорти [Wilson,2015].
• Молекулни маркери – молекулните маркери, като p53, p21, p16 са независими предиктори за преживяемост след цистектомия в няколко серии [Fleischmann,2005]. Множество проучвания предполагат, че панелите от такива маркери могат да бъдат по-добри при прогнозиране на рецидив и/или преживяемостта след първоначално лечение [Youssef,2015]. Въпреки това, тези маркери изискват допълнително валидиране, преди да могат да бъдат приети за рутинна употреба [Mitra,2009].

Заключение
Хирургичното лечение остава “златен стандарт” в борбата с карцинома на пикочния мехур. От изключително значение за крайния резултат е навременното и правилно стадиране на болестта. Значителния напредък на оперативните методи през последните години и мултимодалната терапия подобряват все повече прогнозата и качеството на живот на пациентите с това заболяване. Тук съществена роля имама робот-асистирана лапароскопска хирургия, която във все повече урологични центрове напълно измести класическият метод за радикално премахване на пикочния мехур. Комбинираното лечение с неадювантна и/или

адювантна химио- и лъчетерапия заема все по-голяма роля в лечението на това заболяване, особено ако при първичното установяване на болестта тя е в по-напреднал стадий.

Библиография

1. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. J Urol 2017; 198:552.
2. Laukhtina E, Rajwa P, Mori K, et al. Accuracy of Frozen Section Analysis of Urethral and Ureteral Margins During Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. Eur Urol Focus 2021.
3. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. Eur Urol 2021; 79:82.
4. Hernández V, Espinos EL, Dunn J, et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. Urol Oncol 2017; 35:539.e17.
5. Jacobs BL, Daignault S, Lee CT, et al. Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. J Urol 2015; 193:64.
6. Colombo R, Pellucchi F, Moschini M, et al. Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. World J Urol 2015; 33:1389.
7. Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, et al. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. J Urol 1996; 155:490.
8. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. J Urol 2004; 172:1323.
9. Zippe CD, Raina R, Massanyi EZ, et al. Sexual function after male radical cystectomy in a sexually active population. Urology 2004; 64:682.
10. Bree KK, Hensley PJ, Westerman ME, et al. Contemporary Rates of Gynecologic Organ Involvement in Females with Muscle Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Review of Women Undergoing Radical Cystectomy following Neoadjuvant Chemotherapy. J Urol 2021; 206:577.
11. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. BJU Int 2017; 120:12.
12. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB, Edge S, Greene F, et al (Eds), Springer International Publishing, 2017.
13. Perera M, McGrath S, Sengupta S, et al. Pelvic lymph node dissection during radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. Nat Rev Urol 2018; 15:686.
14. Bruins HM, Veskimae E, Hernandez V, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Eur Urol 2014; 66:1065.
15. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. Eur Urol 2019; 75:604.
16. Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA. Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder. J Urol 1992; 148:1140.

17. Harb-De la Rosa A, Garcia-Castaneda J, Hsu CH, et al. Perioperative outcomes of open vs. robotic radical cystectomy: a nationwide comparative analysis (2008-2014). Cent European J Urol 2020; 73:427.
18. Desai MM, Simone G, de Castro Abreu AL, et al. Robotic Intracorporeal Continent Cutaneous Diversion. J Urol 2017.
19. Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. J Urol 2003; 169:101.
20. Takada N, Abe T, Shinohara N, et al. Peri-operative morbidity and mortality related to radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study in Japan. BJU Int 2012; 110:E756.
21. Jerlström T, Gårdmark T, Carringer M, et al. Urinary bladder cancer treated with radical cystectomy: perioperative parameters and early complications prospectively registered in a national population-based database. Scand J Urol 2014; 48:334.
22. Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. Scand J Urol Nephrol 2004; 38:153.
23. Tilki D, Svatek RS, Novara G, et al. Stage pT0 at radical cystectomy confers improved survival: an international study of 4,430 patients. J Urol 2010; 184:888.
24. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol 2004; 22:2781.
25. Hong X, Li T, Ling F, et al. Impact of surgical margin status on the outcome of bladder cancer treated by radical cystectomy: a meta-analysis. Oncotarget 2017; 8:17258.
26. Hollenbeck BK, Ye Z, Wong SL, et al. Hospital lymph node counts and survival after radical cystectomy. Cancer 2008; 112:806.
27. Wilson TG, Guru K, Rosen RC, et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol 2015; 67:363.
28. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. J Clin Oncol 2005; 23:2358.
29. Youssef RF, von Rundstedt FC, Kapur P, et al. Utility of biomarkers in the prediction of oncologic outcome after radical cystectomy for squamous cell carcinoma. J Urol 2015; 193:451.
30. Mitra AP, Pagliarulo V, Yang D, et al. Generation of a concise gene panel for outcome prediction in urinary bladder cancer. J Clin Oncol 2009; 27:3929.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ПАЦИЕНТИ С LUTS ПО ВРЕМЕ НА ПАНДЕМИЯТА COVID 19 - НАЙ-ЧЕСТАТА ДИАГНОЗА – ДПХ

Димитър Калинов

Катедра по урология и обща медицина,
Медицински университет Пловдив

PATIENTS WITH LUTS DURING THE COVID 19 PANDEMIC - THE MOST COMMON DIAGNOSIS – BPH

Dimitar Kalinov

Department of Urology and General Medicine,
Medical University of Plovdiv

Резюме

Кризата с COVID-19 засегна драстично начина, по който практикуваме медицина и това се отрази особено в общата медицинска практика. Пандемията наложи значителни предизвикателства не само пред световните здравни индустрии, но също така промени поведението на пациентите, които по принцип сами индуцират търсене, по отношение на неспешни здравни състояния. Мониторингът и лечението на пациенти с ДПХ в общата практика и свързаните с тях елективни процедури също бяха засегнати. Последните проучвания показват, че лекарите се адаптират към средата на COVID-19, променяйки методите за оценка и лечение на пациенти с ДПХ или забавяне на процедурите. Според скорошни публикувани проучвания основните причини за намаления приоритет на лечението на ДПХ са: (1) Предложени насоки за COVID-19 от СЗО; (2) Риск от вирусно предаване: проучванията показват известен риск от вирусно предаване при ендоскопска хирургия на ДПХ. (3) Отказ на пациенти от хоспитализация поради страх от заразяване със SARS-COV-2. (4) Ограничени възможности за посещение на личния лекар за консултация. Резултатите от нашите целеви въпроси ще помогнат да се разкрият в детайли проблемите и да се предложат практически решения за преодоляване на отлагането на необходимото наблюдение и лечение в общата практика. Общопрактикуващите лекари трябва да се адаптират към средата на COVID-19, променяйки подхода, наблюдението и лечението на пациента, за да преодолеят отлагането и да постигнат оптимални терапевтични резултати.

Ключови думи: Общопрактикуващи лекари, ДПХ, COVID-19, поведение на пациенти

Abstract

The COVID-19 crisis has dramatically affected the way we practice medicine, and this has particularly affected general medical practice. The pandemic has imposed significant challenges not only on the global healthcare industries, but has also changed patient behavior, which is generally self-inducing demand, for non-emergency health conditions. Monitoring and management of patients with BPH in general practice and associated elective procedures were also affected. Recent studies have shown that physicians are adapting to the COVID-19 environment, changing the way they evaluate and treat patients with BPH or delaying procedures.According to recent published studies, the main reasons for the reduced priority of BPH treatment are: (1) Proposed WHO guidelines for COVID-19; (2) Risk of viral transmission: studies have shown some risk of viral transmission in endoscopic BPH surgery. (3) Refusal of patients from hospitalization due to fear of contracting SARS-COV-2. (4) Limited opportunities to visit the GP for consultation. The results of our targeted questions will help to reveal the problems in detail and suggest practical solutions to overcome the delay of necessary monitoring and treatment in general practice.General practitioners must adapt to the COVID-19 environment, changing patient approach, monitoring and treatment to overcome procrastination and achieve optimal therapeutic outcomes.

Въведение

Симптомите на долните пикочни пътища (LUTS) са термин, който обхваща разнообразни симптоми, които се появяват по време на съхранение, уриниране или след уриниране, категоризирани от Международното общество за континенция.[1] LUTS са често срещани при възрастни мъже и често се свързват с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДПХ).[2] Разпространението на ДХП се увеличава значително с възрастта. При публикувани проучвания след аутопсия се наблюдава, че хистологичното разпространение на заболяването също се увеличава с възрастта. [3]

След първоначалното си откриване в Ухан, Китай, новият тежък остър респираторен синдром коронавирус (SARS-CoV-2) се разпространи по целия свят, а последователната коронавирусна болест 2019 (COVID-19) беше обявена за пандемия от Световната здравна организация (СЗО) малко след това. [4] Кризата с COVID-19 засегна драстично начина, по който практикуваме медицина и това се отрази особено в общата медицинска практика. Пандемията наложи значителни предизвикателства не само пред световните здравни индустрии, но също така промени поведението на пациентите, които по принцип сами индуцират търсене, по отношение на неспешни здравни състояния. Мониторингът и лечението на пациенти с ДПХ в общата практика и свързаните с тях елективни процедури също бяха засегнати. Тъй като пандемията все още е в ранна фаза и много симптоми все още не са напълно описани, внимателното клинично наблюдение е от първостепенно значение. [5]

Изследователите Rocco et al изтъкнаха значението на ранното разпознаване на симптомите от уролозите за правилно сортиране на пациенти и за предотвратяване на пропускането на възможна инфекция SARS-CoV-2 поради припокриване на COVID-19 и класически урологични симптоми. Според тях треската и повишената честота на уриниране трябва да се считат за важни симптоми, припокриващи се с уросепсис при диференциалната диагноза на COVID-19 в амбулаторните грижи и спешните отделения. [6] Като се има

предвид, че пандемията от COVID-19 засяга повече по-възрастните пациенти и пациентите от мъжки пол, очевидно е, че възрастното мъжко население с LUTS ще бъде сериозно засегнато от тази пандемия. Според нашия преглед на литературата има много малко проучвания, които да оценяват въздействието на заболяването COVID-19 върху LUTS при пациенти с диагноза ДПХ. Малко са и проучванията, изследващи потенциала на ДПХ прогресията като усложнение на инфекцията SARS-CoV-2 на този етап.

В проучване на (Hossam Nabeeh et al, 2021) са установили, че има значително увеличение на IPSS (средно ± SD 26,62 ± 5,77) в сравнение с IPSS преди инфекцията (13,42 ± 4,32. P < ,001), и статистически значима промяна в IPSS при изписване и неговата стойност на 1 месец. Също така, IPSS 3 месеца след изписването значително намалява в сравнение с нивото му на 1 месец. Те са установили също, че качеството на живот на пациентите се влошава. Същото проучване показва, че 13 пациенти са били катетеризирани поради остро задържане на урина, а 15 пациенти са се нуждаели от ТУРП, след като са били излекувани от COVID-19. Девет пациенти са приети в реанимация с тежко респираторно заболяване, които имат по-висок IPSS от тези, които са приети в отделението. [7]

Казаното в горните редове, показва актуалността на въпросите свързани с пациенти с LUTS по време на пандемията Covid 19 и възможността променяйки подхода, наблюдението и лечението на пациента в общата практика, да се преодолее на първо място отлагането на лечението и да постигнат оптимални терапевтични резултати. Изхождаме от тезата, че проблемът се корени в липсата на колаборация между различните здравни звена в здравната система, конкретно в този случай между уролозите и ОПЛ, особено сега по време на пандемията Covid 19. Смятаме, че резултатите от нашите целеви въпроси ще помогнат да се разкрият в детайли проблемите и да се предложат практически решения за преодоляване на отлагането на необходимото наблюдение и лечение в общата практика.

Цел: Да се оцени възможността Общопрактикуващите лекари (ОПЛ) да се адаптират към средата на COVID-19, променяйки подхода, наблюдението и лечението на възрастните пациенти със симптоми на LUTS, за да преодолеят отлагането на лечението на ДПХ и да постигнат оптимални терапевтични резултати.

Методи: Библиографско проучване - провеждане на систематично търсене на научна литература от доказани изчерпателни и точни научни медицински бази данни за различните аспекти (медицински, социални и др.) на влиянието на (COVID-19) върху развитието на симптомите на (LUTS) и доброкачествена хиперплазия на простатата.

Задачи:

1. Да се направи оценка на ефекта от коронавирусната болест 2019 (COVID-19) върху симптомите на долните пикочни пътища (LUTS) на пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДПХ).
2. Да се анализира възможността на ОПЛ за разпознаване на симптомите на LUTS и ДПХ при пациенти с COVID-19.

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

Открити са 59 научни статии и доклади изследващи връзката между COVID-19 и обостряне на симптомите на LUTS. След автоматично търсене и изключване на дублиращи се публикации извършихме ръчно пресяване на публикации, което ни позволи да идентифицираме 24 литературни източника, включени в този преглед.

Резултати и обсъждане: Продължаващата пандемия на COVID-19 кара все повече изследователи да обръщат внимание на влиянието на заболяването върху различните други медицински проблеми, които имат пациентите. В тази връзка трябва да отбележа, че ДПХ има високо разпространение и е по-често при по-възрастните мъже, които са повече предразположени и към COVID-19. Това е причината да предлагаме по-внимателно наблюдение на по-възрастни пациенти, които са по-податливи и на двете заболявания.

Като цяло ДХП и свързаните с него LUTS напредват бавно за дълъг период от време. Доказано е, че шанс за представяне с остра задръжка на урина (AUR) е мъж, диагностициран с умерен до тежък LUTS 0,6–1,8% годишно, със сходен риск от развитие инфекции и камъни в пикочния мехур [8,9]. Следователно това предлага обосновка за проследяване на прогресията на симптомите на пациенти с ДХП и LUTS по време на COVID-19 пандемия. Наблюдението на пациенти с остра задръжка на урина до голяма степен се състои от няколко аспекта. В проучването препоръчваме използването на наличните въпросници като IPSS за идентифициране на степента на безпокойство при пациентите [10]. Тъй като повишеното серумно ниво на PSA е едно от най-доказаните предиктори на епизоди на AUR при пациенти с ДХП, проверка серумния PSA по време и след пандемия при възрастни пациенти, засегнати от COVID-19, изглежда разумна [11].

Към момента проучванията, изследващи потенциала на прогресията на ДПХ като усложнение на инфекцията със SARS-CoV-2 са много оскъдни. Въпреки това, нашият преглед на литературата показа, че различни механизми като изменение на сигнала на ACE2, свързани с AR механизми, възпаление и метаболитно разстройство могат да доведат до влошаване на свързаната с ДПХ LUTS и нейните усложнения (напр. AUR) по време на и след протичането на инфекцията с SARS-CoV-2.

Според различни автори лечението на ДПХ е не само сериозен медицински, но и голям социален проблем. [12]. При 95% от мъжете на възраст от 55 до 74 години обемът на простатната жлеза надвишава 20 см^3, увеличавайки се с възрастта. Това налага по-често и ефективно наблюдение на тези пациенти, особено ако има доказателства за утежняване на симптомите на LUTS и прогресия на ДПХ, вследствие на COVID-19.

Проучванията на научните доклади върху характеристиките на SARS-CoV-2 очертаха, че вирусът се свързва с ACE2 рецептора, който се експресира в много човешки тъкани, като белите дробове, бъбреците, простатата и панкреаса, и инфектира целевата тъкан. По този начин съществува нарастваща загриженост относно възможността за засягане на споменатите органи като мишени на SARS-CoV-2 [13]. Доказано е, че сериновата протеаза TMPRSS2 е необходима за праймиране на протеина на вирусния шип и ко-експресията на TMPRSS2 и ACE2 е от решаващо значение за навлизането в клетката. Нещо повече, предполага се, че когато вирусът се свърже с ACE2 рецептора чрез неговия спайк протеин, това води до понижаване на ACE2 [14]. Предвид факта, че ACE2, който е компонент на системата ACE2/Mas, противодейства на пролиферативните и възпалителните ефекти на Ang-II чрез контролиране и инхибиране на инфекция и възпаление, може да се заключи, че инфекцията със SARS-CoV-2 и последващото понижено

регулиране на ACE2 може да доведе до влошаване на предварително диагностицирано ДПХ. Следователно, намалената експресия на ACE2 и последващата загуба на функция на ACE2 в клетъчните мембрани на простатната тъкан, поради вирусна инвазия, могат да бъдат отключващи сигнали за прогресия на ДПХ. [15,16,17,18]. Това подчертава спешната необходимост от бъдещи проучвания за изследване на възможността за прогресия на ДХП в резултат на COVID-19, както и очертаването на ключовата роля на ОПЛ за ранното откриване на симптомите на LUTS при пациенти с COVID-19. Също така дава възможност да се приложат препоръки за навременна предварителна диагноза на първично медицинско ниво. Необходимо е, като се вземат предвид най-ценните доказателства от литературни източници, да се разработят мерки за адаптация на ОПЛ към средата на COVID-19, променяйки подхода, наблюдението и лечението на пациентите с LUTS и ДПХ, за да преодолеят отлагането и да постигнат оптимални терапевтични резултати.

Изводи:

След провеждане на проучването се установи, че доброкачествената хиперплазия на простатата (ДПХ) се счита за възможно съпътстващо състояние на COVID-19, поради високото разпространение на основните съпътстващи заболявания (сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет и метаболитен синдром) при по-възрастни мъже с ДПХ. Нова поява на диабет, сърдечно-съдови усложнения и метаболитни нарушения могат да доведат до развитие на ДХП като следствие от инфекция със SARS-CoV-2. Предполага се връзка между развитието на ДПХ и хронично възпаление. Това възпаление може да бъде предизвикано от етиологии като бактериална или вирусна инфекция [19,20]. Освен това е доказано, че възпалителният процес в простатата може да доведе до освобождаване на собствени антигени, да предизвика автоимунен отговор и впоследствие да причини увреждане на тъканите. Проучване показа, че стромални възли, съдържащи забележителен брой B- и T-клетъчни лимфоцити, са открити в проби от пациенти с ДПХ, докато тези възли не са открити в нормални простати. Theyer и др. изследваха характеристиката на левкоцитите при ДПХ и установиха значително увеличение на CD45 + левкоцитите, включително макрофаги, B-клетъчни и T-клетъчни лимфоцити присъстваха главно в интерстициума. Освен това възпалителните медиатори изглежда играят основна роля в прогресията и тежестта на ДПХ и LUTS [21,22]. Има доказателства, че пътят на ядрен фактор-капа B (NF-κB) се активира при пациенти с ДХП и е тясно свързан с тежестта на заболяването. По-специално, системното възпаление може да допринесе за иритативни симптоми, свързани с LUTS, особено при мъже с наднормено тегло [23,24,25,26]. В резултат на това натрупването на доказателства предполага потенциалната роля на възпалителните медиатори и инфилтрираните възпалителни клетки в прогресията и тежестта на ДПХ.

Друг извод до който достигнахме е, че ОПЛ е първият лекар, към когото се обръщат пациентите с COVID-19. Те са медицинските лица, запознати най-добре със заболяванията на своите пациенти и поради тази причина е необходимо общопрактикуващият лекар активно да стимулира и провежда скрининг на мъжете над 50 години. Използвайки различни модели и подходи в консултацията, особено доверието, общопрактикуващите лекари са в най-добра позиция да съветват мъжете, които знаят, че имат заболяването в рода си, да направят първия си преглед още щом прехвърлят 40 г., с цел ранно откриване на симптомите на LUTS и ДПХ, така че да се обърне специално внимание относно възможността COVID-19 да доведе до обостряне на симптомите на ДПХ и влошаване на диагностицираното преди това състояние.

Библиография:

1.Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. Standardisation sub-committee of the international continence society the standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *J Neurourol Urodyn*. 2002; 21: 167- 178.Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar
2. McNicholas T, Kirby R. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms. *J Am Family Phys*. 2012; 86: 359- 360.PubMedWeb of Science®Google Scholar
3. Langan RC. Benign prostatic hyperplasia. *J Prim Care*. 2019; 46: 223- 23CrossrefPubMedWeb of Science®Google Scholar
4.World Health Organization. *Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Reports*. Geneva: World Health Organization; 2020.Google Scholar
5.Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061- 1069. CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
6. Sighinolfi MC, Rocco B, Mussini C. COVID-19: importance of the awareness of the clinical syndrome by urologists. *J Eur Urol*. 2020; 78(1): e40- e41.CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
7.Hossam Nabeeh,Ali Ibrahim, Mona Talaat,Tarek M Abdelbaky, Impact of COVID-19 pandemic on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia and predictors of urine retention in such patients, First published: 26 August 2021, https://doi.org/10.1111/luts.12407
8. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349:2387–98. doi: 10.1056/NEJMoa030656. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, Glickman S, Cox C, Anderson R, et al. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. The PLESS Study Group. *Eur Urol.* 2000;37:528–36. doi: 10.1159/000020189. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2017;197:S189–97. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.071. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Roehrborn CG. Acute urinary retention: risks and management. *Rev Urol.* 2005;7:S31–41. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Adamowicz J, Juszczak K, Drewa T. May patients receiving 5-alpha-reductase inhibitors be in higher risk of COVID-19 complications? *Med Hypotheses.* 2020;140:109751. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109751. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13.Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12:1–5. doi: 10.1038/s41368-019-0067-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14.Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioRxiv. 2020. 10.1101/2020.02.03.931766.
15.Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271–80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12:1–5. doi: 10.1038/s41368-019-0067-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Foo KT. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol.* 2017;4:152–7. doi: 10.1016/j.ajur.2017.06.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population. *Rev Urol.* 2005;7:S3–S12. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19.Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review. *Gerontology.* 2019;65:458–64. doi: 10.1159/000496289. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Chughtai B, Lee R, Te A, Kaplan S. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol.* 2011;13:147–50. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21.Theyer G, Kramer G, Assmann I, Sherwood E, Preinfalk W, Marberger M, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest.* 1992;66:96. [PubMed] [Google Scholar]
22. Bushman WA, Jerde TJ. The role of prostate inflammation and fibrosis in lower urinary tract symptoms. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2016;311:F817–21. doi: 10.1152/ajprenal.00602.2015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23.Austin DC, Strand DW, Love HL, Franco OE, Jang A, Grabowska MM, et al. NF-κB and androgen receptor variant expression correlate with human BPH progression. *Prostate.* 2016;76:491–511. doi: 10.1002/pros.23140. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Freedland SJ, Aronson WJ. Invited commentary: lower urinary tract symptoms and inflammation−weighing the evidence. *Am J Epidemiol.* 2009;169:1291–5. doi: 10.1093/aje/kwp084. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Doykov M. Methods of treatment for symptoms of benign prostatic hyperplasia, Medical Magazine. 2020;78:48-52
26.Doykov M. Treatment of benign prostatic hyperplasia, Scientific works of the union of scientist in Bulgaria-Plovdiv. 2020;XXIV:154-160

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ПАЦИЕНТИ С ДПХ ПО ВРЕМЕ НА КРИЗАТА С КОВИД 19 - НАБОЛЕЛИ ВЪПРОСИ

Димитър Калинов
Катедра по урология и обща медицина,
Медицински университет Пловдив

PATIENTS WITH BPH DURING THE COVID-19 CRISIS - BURNING QUESTIONS

Dimitar Kalinov
Department of Urology and General Medicine,
Medical University of Plovdiv

Резюме

Кризата COVID-19 повлия драстично на обема и възможностите за лечение на различни заболявания в световен мащаб. В ранните месеци от началото на пандемията COVID-19 наложи значителни промени и предизвикателства върху здравните индустрии по света, засягайки урологични избираеми процедури за лечение на симптоми на долните пикочни пътища и процедури като доброкачествена хиперплазия на простатата (ДПХ).

Последните изследвания показват, че лекарите се адаптират към средата на COVID-19 с промени в методите за лечение на ДПХ или отлагане на процедурите. В проучване направено през 2020г. сред 2494 уролози от 76 държави, ДПХ е позициониран като един от най-ниските приоритети на неонкологичните процедури. Това означава, че 80% от анкетираните уролози отлагат процедурите за ДПХ, докато пандемията приключи. [1] Според друго проучване се изчислява, че приблизително 2,5 милиона урологични доброкачествени операции са отменени по време на пика на кризата от COVID-19. Следователно, след пандемията, ако страните увеличат хирургичния си обем с 20%, тогава ще е необходима почти една година (45 седмици), за да се нормализира броят на операциите. [2]

Основните причини за понижен приоритет на лечението на ДПХ са следните: Предложени насоки за COVID-19 от СЗО; Риск от вирусно предаване – според проучванията съществува известен риск от вирусно предаване при ДПХ ендоскопски операции поради наличието на SARS-CoV-2 в кръвта, изпражненията и урината. Съществува потенциален риск от пръски и аерозоли по време на процедурата. Това показва, че лечението на пациенти с нисък приоритет може да увеличи риска от ненужно предаване на COVID-19. [3] Трябва да се отбележи, че отлагането на лечението на ДПХ по време на COVID-19. се наложи и по желание на пациентите, които отказват да посещават ЛЗ от страх да не се заразят, както и поради тяхната невъзможност да посетят ОПЛ за консултация.

Дали тези промени ще стават стандартна практика, след като пандемията отшуми, остава под въпрос. Отвориха се обаче нови врати за лазерно лечение на пациенти с ДПХ. Лазерното лечение може лесно да бъде възприето от хирургични центрове и други амбулаторни заведения, които не са фокусирани върху пациенти с COVID-19.

Ключови думи: ДПХ, COVID-19, отлагане на лечението.пациенти

Abstract

The COVID-19 crisis has drastically affected the volume and treatment options for various diseases worldwide. In the early months since the start of the pandemic, COVID-19 has imposed significant changes and challenges on healthcare industries around the world, affecting urological elective procedures for the treatment of lower urinary tract symptoms and procedures such as benign prostatic hyperplasia (BPH).

Recent research shows that doctors are adapting to the COVID-19 environment with changes in BPH treatment methods or postponing procedures. In a study conducted in 2020 among 2494 urologists from 76 countries, BPH was positioned as one of the lowest priorities of non-oncology procedures. This means that 80% of urologists surveyed are postponing BPH procedures until the pandemic is over. 1 Another study estimated that approximately 2.5 million urological benign surgeries were canceled during the peak of the COVID-19 crisis. Therefore, after the pandemic, if countries increase their surgical volume by 20%, then it will take almost a year (45 weeks) to normalize the number of operations. 2

The main reasons for de-prioritization of BPH treatment are as follows: Proposed guidelines for COVID-19 by WHO; Risk of viral transmission – studies show that there is some risk of viral transmission in BPH endoscopic surgeries due to the presence of SARS-CoV-2 in blood, stool and urine. There is a potential risk of splashes and aerosols during the procedure. This indicates that treating low-priority patients may increase the risk of unnecessary transmission of COVID-19. 3 It should be noted that postponing BPH treatment during COVID-19. it was also necessary at the request of the patients who refuse to visit the GP for fear of getting infected, as well as due to their inability to visit the GP for consultation.

Whether these changes will become standard practice once the pandemic subsides remains open to question. However, new doors have opened for laser treatment of patients with BPH. Laser treatment can be easily adopted by surgery centers and other outpatient facilities that are not focused on patients with COVID-19.

Въведение

Избухването на продължаващата глобална коронавирусна болест от 2019 г. (COVID-19), причинена от остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) за първи път е идентифициран в края на 2019 г. в Ухан, Китай. От тогава светът е изправен пред голяма глобална катастрофа. Животозастрашаващата пандемия се оказа предизвикателство за преодоляване [1]. В началото се оказа, че най-честата проява на новия коронавирус е пневмония [2], но след натрупване на опит и знания за заболяването се оказа, че вирусът може да се прояви със симптоми извън дихателните пътища, включително

храносмилателния тракт симптоми като гадене, повръщане и разстройство[3]. Стана ясно, че коронавирусът може да засегне всеки един от органите в човешкото тяло и да даде отражение върху вече травмирани или заболели органи. Благодарение на изолацията, карантината и страха от зараза с Ковид 19, голяма част от населението спря да посещава здравни заведения и дори личния си лекар. Това също се отразява негативно върху развитието и лечението на много други заболявания в човешкия организъм. Този проблем засегна и голяма част от мъжете с Доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ).

Заболяването ДПХ е хистологична диагноза, определена като прекомерен растеж на епителните и стромални клетки, разположени в преходната зона на простатата жлеза. ДХП е най-честата причина за доброкачествено уголемяване на простата, доброкачествена простатна обструкция и запушване на изхода на пикочния мехур при възрастни мъже [7,8,9,22]. Симптомите на долните пикочни пътища (LUTS) се считат за следствие с широк спектър от етиологии като ДХП и непростатични състояния, включително дисфункция на пикочния мехур [4, 5,23].

Проучванията след появата на Ковид 19 показват, че мъжете са по-податливи на инфекция с SARS-CoV-2 и по-възрастната популация изглежда са склонни да развият по-тежки случаи на COVID-19. Те са по-податливи впоследствие и на хоспитализация [6,7]. Освен това значителен брой пациенти с COVID-19 са асимптоматични носители [8, 9]. По този начин може да се предположи, че голяма група по-възрастни мъже, пациенти диагностицирани с COVID-19, включително тежки случаи може да имат ДХП като съпътстващо състояние и това състояние може да се влоши допълнително вследствие на коронавирусната инфекция. [10]

Друг голям проблем, който се очертава в последните проучвания показва, че лекарите се адаптират към средата на COVID-19 с промени в методите за лечение на ДПХ или отлагане на процедурите.

Цел на настоящата статия е да очертае основните наболели въпроси за пациентите страдащи от ДПХ, вследствие на пандемията от Ковид 19.

Във връзка с така формулираната цел се оформиха няколко основни **задачи:** 1)Да се проучат източниците, насочили изследванията си по тази тематика; 2) Да се анализират данните от изследванията; 3) Да се потърси възможно решение на наболелите проблеми на пациентите с ДПХ по време на пандемията.

Стратегия за търсене и критерии за подбор

Цялостно търсене в литературата беше проведено до 10 август 2022 г. с помощта на международни бази данни, включително PubMed, Embase, Web of Science, в съответствие с препоръките от предпочитаните отчетни елементи за систематични прегледи и насоки за мета анализи (PRISMA) [11]. Всички източници бяха на английски език и нямаше ограничение за размер на извадката. Разгледаха се публикувани доклади за опит със SARS-CoV-2. Установи се, че те са се увеличили значително през последните месеци, но повечето доклади, свързани с проблеми с простатата при мъжете се ограничават до малки кохортни проучвания и доклади за определени случаи. Всички автори признават че броят на публикациите за новия SARSCoV-2 нараства с експоненциална скорост и може да има пристрастие към докладване на положителни констатации. Използвани за търсене в различни бази данни бяха следните фрази: „Тежък остър респираторен синдром “, „SARS-CoV-2“, „коронавирус“, „COVID-19“, „Доброкачествена простатна хиперплазия“,

„възпаление“, „„ симптоми на долните пикочни пътища “,доброкачествено увеличение на простатата“„„ международно оценка на симптомите на простатата, „простатен специфичен антиген“.

Търсенето разкри 159 ръкописа, след като бяха премахнати дубликати и неподходящи статии. Петдесет и девет ръкописа са свързани с простатната жлеза и коронавирусите. След изключване на неподходящите статии и доклади 52 ръкописа бяха включени в прегледа въз основа на уместност и нови данни.

Резултати и обсъждане

Като един от най- големите проблеми в лечението на ДПХ, вследствие на пандемията Ковид 19 се оказа отлагането на прегледите на пациентите във времето. В проучване направено през 2020г. сред 2494 уролози от 76 държави, ДПХ е позиционираи като един от най-ниските приоритети на неонкологичните процедури. Това означава, че 80% от анкетираните уролози отлагат процедурите за ДПХ, докато пандемията приключи) [12]. Според друго проучване се изчислява, че приблизително 2,5 милиона урологични доброкачествени операции са отменени по време на пика на кризата от COVID-19. Следователно, след пандемията, ако страните увеличат хирургичния си обем с 20%, тогава ще е необходима почти една година (45 седмици), за да се нормализира броят на операциите.) [13]. Към днешна дата виждаме, че пандемията все още не е приключила и очакването за нейния край е в необозримо бъдеще. В България проблем се оказва и ниската ваксинация сред населението и основно при мъжете на възраст над 50 години. При тази ситуация е необходимо да се предприемат мерки за по-добро лечение на пациентите с ДПХ, както и за превенция на заболяването.

Установи се, че основните причини за понижен приоритет на лечението на ДПХ са следните: Предложени насоки за COVID-19 от СЗО; Риск от вирусно предаване – според проучванията съществува известен риск от вирусно предаване при ДПХ ендоскопски операции поради наличието на SARS-CoV-2 в кръвта, изпражненията и урината. Съществува потенциален риск от пръски и аерозоли по време на процедурата. Това показва, че лечението на пациенти с нисък приоритет може да увеличи риска от ненужно предаване на COVID-19. [14]. Трябва да се отбележи, че отлагането на лечението на ДПХ по време на COVID-19. се наложи и по желание на пациентите, които отказват да посещават лечебно заведение от страх да не се заразят, както и поради тяхната невъзможност да посетят ОПЛ за консултация.

Изводи

На този етап се установи, че няма проучвания, изследващи потенциала на ДПХ прогресия като усложнение на инфекцията с SARS-CoV-2.

Само няколко проучвания предлагат ДХП управление по време на пандемията на SARS-CoV-2. Въпреки това, нашият преглед на литературата показа, че различни механизми като промяна на сигнализирането на ACE2, механизми, свързани с AR, възпаление и метаболитни нарушения може да доведе до влошаване на свързаните с ДХП и неговите усложнения (напр. AUR) над и след курса на инфекция с SARS-CoV-2. [15, 16].

Като цяло инфекцията SARS-CoV-2 все още е неразгадано предизвикателство за човешкото същество. По-дълбокото проучване относно възможността COVID-19 да води до обостряне на симптомите на ДХП и влошаване на предварително диагностицираното състояние на пациента може да помогне на учените и клиницистите да откриват нови механизми на инфекция на това заболяване в допълнение към по-доброто му управление.

Пандемията, причинена от новия коронавирус, представлява изключителен сценарий в съвременната медицина, който влияе на много аспекти в ежедневното здравеопазване. Тъй като ДПХ има високо разпространение и е по-често при по - възрастните мъже, които са по-предразположени към заразяване с COVID-19, предлагаме по-внимателно наблюдение на тези пациенти, които са по-податливи и на двете заболявания, свързани с ДХП, а също и инфекция с COVID-19 по време на тази пандемия.

Възможно е повишаване на възпалението в прогресията на симптомите на ДХП, вторични след SARS-CoV-2 инфекция. Според проучванията е възможна връзка между развитието на ДХП и заразяването с Ковид 19. Това възпаление може да бъде предизвикано от етиологията на бактериална или вирусна инфекция [17, 18, 19]. Като начало бактериалната или вирусна инфекция може да доведе до локализирано възпаление на простатата и впоследствие до производство на различни възпалителни цитокини като IL-6, IL-8, IL10, [20,21].

В заключение ще подчертая, че все още не е ясно промените по управлението на ДПХ, дали ще стават стандартна практика и след като пандемията отшуми. Отвориха се обаче нови врати за лазерно лечение на пациенти с ДПХ. Лазерното лечение може лесно да бъде възприето от хирургични центрове и други амбулаторни заведения, които не са фокусирани върху пациенти с COVID-19.

Като основен наболял въпрос в този момент остава отлагането на прегледите на пациентите с ДПХ във времето, предвид ситуацията с пандемията, която през тази година се разрази и в летните месеци. Това налага от една страна специалистите да търсят начини за по- добро управление и превенция на заболяването, а от друга страна дава възможен коридор на изследователите за допълнителни проучвания относно потенциалния механизъм на инфекция със SARS-CoV-2 да се отрази в прогресията на ДПХ.

Библиография:

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–733. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. https: //coronavirus. jhu. edu/ map. html;2021. Accessed June 13, 2021
3. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol.* 2006;176:119–124. [PubMed] [Google Scholar]
4. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2002;167:1723–1726. [PubMed] [Google Scholar]
5. Gravas S, Fournier G, Oya M, et al. Prioritising urological surgery in the COVID-19 era: a global reflection on guidelines. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1104–1110.

6. COVIDSurg Collaborative. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *Br J Surg*. 2020;10.1002/bjs.11746.
7. Pinto AMA, González MS. Endourology and benign prostatic hyperplasia in COVID-19 pandemic. *Int Braz J Urol.* 2020;46(Suppl 1):34–38.
8. Devana SK, Chaudhary K, Sharma AP, et al. Changing urological practice during COVID-19. *Indian J Urol.* 2020;36(3):153–158.
9. Carneiro A, Wroclawski ML, Nahar B, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the urologist's clinical practice in Brazil: a managment guideline proposal for low- and middle-income countries during the crisis period. *Int Braz J Urol.* 2020;46(4):501–510.
10. Kerget B, Kerget F, Koçak AO, et al. Are Serum interleukin 6 and surfactant protein D levels associated with the clinical course of COVID-19? *Lung.* 2020;198(5):777–784. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Jansen JP, Mulrow C. Research and reporting methods the PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions : checklist and explanations. Ann Intern Med. 2015;161(11):777–84. [Crossref], [Google Scholar]
12. Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2010; 5: 212–8 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Metzler I, Bayne D, Chang H, Jalloh M, Sharlip I. Challenges facing the urologist in low- and middle-income countries. *World J Urol* 2020: 1–8 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Bhowmick NA, Oft J, Dorff T, et al. COVID-19 and androgen-targeted therapy for prostate cancer patients. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27:R281–R292. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271–280. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Bhowmick NA, Oft J, Dorff T, et al. COVID-19 and androgen-targeted therapy for prostate cancer patients. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27:R281–R292. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Di Vincenzo A, Busetto L, Vettor R, Rossato M. Prostate specific antigen in COVID-19 patients. *Andrology.* 2021;9(4):1042. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Cao W, Li T COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 30(5), 367–369 (2020). [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]• Proposes the trajectories of biomarkers in patients with coronavirus disease (COVID-19) with or without interventions.
19. Gaythorpe K, Imai N, Cuomo-Dannenburg G et al. 'Symptom progression of COVID-19'. (2020). https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/77344 [Google Scholar]
20. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F., Li G., Li Y., Xing L., Peng L., Wei J., Cao M., Zheng H., Wu W., Zou R., Li D., Xu Z., Wang H., Zhang M., Zhang Z., Liu L., Liu Y. MedRxiv; 2020. Exuberant Elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 Infection Is Associated with Disease Severity and Fatal Outcome. [CrossRef] [Google Scholar]
21. Duarte SAC, Pereira JG, Iscaife A, Leite KRM, Antunes AA. Is prostate infarction and acute urinary retention a possible complication of severe COVID-19 infection? *Pathology.* 2020;52:818–821. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Doykov M. Methods of treatment for symptoms of benign prostatic hyperplasia, Medical Magazine. 2020;78:48-52
23. Doykov M. Treatment of benign prostatic hyperplasia, Scientific works of the union of scientist in Bulgaria-Plovdiv. 2020;XXIV:154-160

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

КОВИД-19 И МЪЖКО РЕПРОДУКТИВНО ЗДРАВЕ

Тодор Горанов

Катедра по Урология и Обща медицина, Факултет по Медицина, Медицински Университет Пловдив

Abstract:

After 2 years of the Covid-19 pandemic, even after it was overcomed, a large number of publications reported affection of the male reproductive potential. Despite convincing progress, there is still a lack of sufficiently reliable methods for early diagnosis of organ damage, as well as for effective treatment of the disease. Covid-19 has multi-organ involvement, which also includes the testicles. There are different hypotheses about the testicular involvement and the reduction of the fertility potential during and after Covid-19 infection: direct inflammation of the testicles (viral orchitis), reduction of testosterone levels, cytotoxicity induced by the medications used for treatment of the infection. For these reasons, further research into the mechanisms of involvement, diagnosis and treatment is warranted.

Keywords: Covid-19, male fertility, general practice, prevention

Въведение

Семейството Коронавируси включва няколко генерации (от алфа до делта) с топизъм към различни тъкани и потенциално патогенни към различни животински видове, включително и хора (Ashour, 2020).След повече от 2 години пандемия от Ковид-19, дори и след овладяване й, голям брой публикации съобщават за засягане на мъжкия репродуктивен потенциал. Въпреки убедителния напредък, все още липсват достатъчно достоверни методи за ранна диагностика на органните поражения, както и за ефективно лечение на заболяването. Ковид-19 е с полиорганно засягане, което включва и тестисите. Според данните, 19% от мъжете с Ковид-19 имат оплаквания, свързани с тестисите, които предполагат вирусен орхит (Jose, 2020).Съществуват различни хипотези за засягането на тестисите и намаляването на фертилния потенциал по време на и след преболедуване от Ковид-19 : директно възпаление на тестисите (вирусен орхит), намаляване на нивата на тестостерона, цитотоксичност индуцирана от препаратите за лечение на инфекцията. Поради тези причини се налага допълнително изследване на механизмите на засягане, диагностика и лечение.

Материали и методи

Представено е част от проучване за мъжкото репродуктивно здраве в общата практика, включващо библиографски преглед и анкетен метод, включително и по време на COVID-19 пандемията.

Резултати

Някои много важни за общата практика въпроси са очертани в това изследване: (1) До каква степен общопрактикуващите лекари са запознати с механизмите на въздействието на SARS-COV-2 върху мъжката репродуктивна система (особено нарушенията на сперматогенезата), различни клинични представяния, признаци и симптоми на COVID-19 и евентуално развитие на орхит или тумори, причинени от SARS-CoV-2. (2) До каква степен и как пациентите са информирани за възможни бъдещи репродуктивни проблеми, свързани със SARS-COV-2 и COVID-19. (3) Комуникационни затруднения при разговор с пациенти за тези чувствителни проблеми. (4) Предложения за профилактика и опазване на мъжкото репродуктивно здраве в общата практика. Авторът предлагат и кратък образователен курс за общопрактикуващи лекари по този важен въпрос.

Търсенето и анализът на научни публикации доказа, че мъжете са по-засегнати от SARS-COV-2, отколкото жените. Има по-ниска заболеваемост и смъртност, свързани с COVID-19, сред жените в сравнение с мъжете (известно е, че естрогенът регулира както вродения, така и адаптивния имунитет, в резултат на това се спира репликацията на вируса от бързата имунна защита). Инфекцията е не само по-тежка при мъжете, но съпътстващите заболявания, за които е известно, че са рискови фактори за тежка инфекция, също са по-чести при мъжете. Те включват хипертония, тютюнопушене, консумация на алкохол и др.

Прегледът на литературата не откри материали, фокусирани върху проблемите на мъжкия фертилитет в общата практика по време на пандемията. Освен това има много статии във вестниците и в интернет, които информират мъжете за възможно отрицателно въздействие върху репродуктивното здраве, но не дават точни твърдения.

Болестта COVID-19 засяга предимно белите дробове, но увреждa и други органи: сърце, мозък, бъбреци, черен дроб и тестиси. Механизмът на въздействие върху тестисите предстои да бъде проучен допълнително. До настоящият момент е установено, че вирусът засяга прицелните клетки чрез ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2). Този рецептор може да бъде открит във всички засегнати органи, както и в тестисите, което предполага потенциално засягане на мъжката репродуктивна система. Ефективното навлизане на SARS-CoV-2 в клетките гостоприемници зависи не само от наличието на ACE2 рецептори, но и от трансмембранната протеаза серин 2 (TMPRSS2), която разцепва S протеина на човешките коронавируси върху мембраната, като ги подготвя за навлизане на вируса в клетките.(Hoffmann, 2020) Както ACE 2, така и TMPRSS2 се експресират в изоблие в сперматогонии, клетки на Лайдиг и клетки на Сертоли, осигурявайки потенциален път за навлизане. (Ling Ma, 2020)

Има няколко хипотези за увреждането на тестисите по време на инфекция с Covid-19. Първите предполагат директна инвазия на органа по описания път и директно възпаление на тъканта на тестисите (вирусен орхит). В състояние на виремия, вирусите могат да навлезнат в мъжкия репродуктиивен тракт, поради факта, че кръвно-тестикуларната бариера не е в достатъчно добро състояние, за да ги изолира.(Li, 2012). Множество вируси като: Зика, Ебола. Марбург, ХИВ, партотитни вируси, се откриват в тестисите и семенната течност (Salam, 2017). Хистопатологичните находки показват възпалителни инфилтрации и натрупване на имуноглобулин-G (IgG), особено в семинеферния епител, интерстициума, дегенерирани зародишни клетки и клетки на Сертоли, водещи до директно увреждане и апоптоза.

Втората хипотеза е свързана с понижените нива на тестостерон. Според проучвания пациенти с понижено ниво на тестостерон, повишени нива на LH и FSH са отрицателен предиктор за прогресия на заболяването. Серумното повишение на LH при пациенти от мъжки пол с COVID-19 може евентуално да инхибира хипоталамо-хипофизно-тестикуларната ос и може би да обясни първичното увреждане на Лайдиговите клетки. COVID-19 може да предизвика остър мъжки хипогонадизъм, който се проявява клинично с намаляване на нивата на тестостерон. При съпоставка на мъже, в репродуктивна възраст, с клинично изявен Ковид-19 спрямо не заболели такива, се установява, че нивата на LH са сигнификантно завишени, докато съотношенията T/LH и FSH/LH са изключително намалени при мъже с активна инфекция.

Третата хипотеза е свързана с COVID-19 асоциирана треска. Добре известно е, че тестисите се нуждаят от по-ниска от телесната температура за производството на сперма. Хипервъзпалително състояние с персистираща треска допринася за намалени спермални параметри като подвижност и концентрация.

Друга хипотеза включва лекарствата, използвани по протокол за лечение на Covid.Интерферон-α, рибавирин, хлорохин фосфат се препоръчват за лечение, но те водят до понижени нива на тестостерон и намалена сперматогенеза. Глюкокортикоидите и свързаният с тях психологически стрес също водят до дисфункция на тестисите.

По настоящем много други хипотези ще бъдат тествани, за да се установи какъв е ефектът от инфекцията с COVID-19 върху мъжкия фертилитет и има ли дълготраен отрицателен ефект.

Заключение

Изследователите правят всичко възможно, за да открият патологичните промени, които възникват от вирусната инфекция, механизмите, водещи до намалена фертилност и дали тези ефекти са дълготрайни. Трябва да се предприемат специални мерки насочени за общата практика за предотвратяване, откриване и лечение на проблеми с репродуктивното здраве на мъжете, свързани със SARS-COV-2 и COVID-19.

Библиография

1. **José, F.G** et al - SARS-CoV-2 infection: implications for sexual and reproductive health. A position statement of the Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA) , Revista Internacional de Andrología
   Volume 18, Issue 3, July–September 2020, Pages 117-123

2. **Hoffmann M**., H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger, T. Herrler, S. Erichsen, *et al.* - SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor Cell., 181 (2020), pp. 271-280

3. **Ci Song**, Yan Wang, Weiqin Li, Bicheng Hu, - Detection of 2019 novel coronavirus in semen and testicular biopsy specimen of COVID-19 patients, https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20042333

4. **Ling Ma**, Wen Xie, Danyang Li1 , Lei Shi1 , Yanhong Mao1 , Yao Xiong1 , Yuanzhen Zhang, Ming Zhang - Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single centerbased study , https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267
5. **Salam AP**, Horby PW. The Breadth of Viruses in Human Semen. Send to Emerg Infect Dis. 2017 Nov;23(11):1922-1924. doi: 10.3201/eid2311.171049.

6. **Li N**, Wang T, Han D. Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis. Front Immunol, 2012, 3:152. http://dx.doi.org/10.3389/ fimmu. 2012.00152

7. **Ashour HM**, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA (2020) Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. Pathogens 9(3):186. https://doi.org/10.3390/pathogens9030186

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ДИНАМИЧНА БЪБРЕЧНА СЦИНТИГРАФИЯ С 99mTc-DTPA ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПОДКОВООБРАЗЕН БЪБРЕК.

Албена Ботушанова, Никола Георгиев
Катедра клинична онкология, МУ Пловдив,
Секция нуклеарна медицина и лъчетерапия

RENAL DYNAMIC SCINTIGRAPHY WITH 99mTc-DTPA IN PATIENTS WITH HORSESHOE LIKE KIDNEYS

Albena Botushanova, Nikola Georgiev
Department of Clinical Oncology, Medical University, Plovdiv

Abstract

Horseshoe like kidneys belong to the inherited abnormalities of the kidneys. They can be connected either with their upper parts or more frequently with their lower parts, while the connection between them can be connective or kidney tissue. Often one of the kidneys shows changes in size and structure.

The aim of the study is to evaluate the function of the horseshoe like kidneys with renal dynamic scintigraphy with 99mTc – DTPA.

Materials and methods

A retrospective study of the renal dynamic scintigraphies between 2013 to 2019 year was done. Out of 1436 renal scintigraphic examinations 8 patients with horseshoe like kidneys were found- 3 men and 6 women with age ranges from 26 to 77 years. In all of them the diagnosis horseshoe like kidney was found for the first time due to the scintigraphic examination. The scintigraphy was done on a gamma – camera Siemens according to a predefined protocol with quantitative measurements in two phases: perfusion and secretion-excretion. 222 MBq/70kg /99mTc – DTPA was injected as bolus at the very beginning a quality assessment and quantitative determinations of T max, T ½, relative function of each kidney and glomerular filtration rate /GFR/ were done.

Results

In 5 /62.5%/ of the patients a smaller size left kidney was seen. In 2 /25 %/ patients kidneys were with preserved equal size. In all patients kidneys were connected with their lower parts and the connection was kidney tissue in 4 /50%/ of the patients and connective tissue in the rest 4 /50 %/. In 1 patient /12.5%/ GFR was suppressed. Structural changes in the kidneys with reduced secretion and excretion were seen in 7 /87.5%/ patients. In 1 /12.5%/ patient only reduced excretion was seen.

Conclusions

We establish a small rate of horseshoe like kidneys in our randomly selected patients. Renal dynamic scintigraphy with 99mTc - DTPA can be helpful for both the diagnosis and the evaluation of the function of the horseshoe like kidneys.

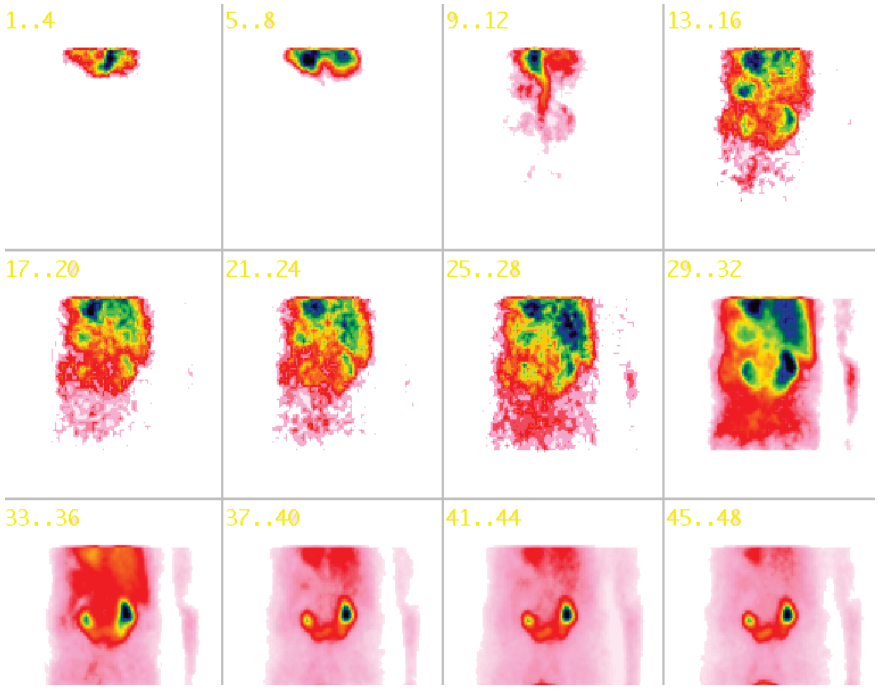
Към вродените аномалии на бъбреците се причислява и подковообразния бъбрек. От някои автори се означава като сраснали бъбреци, което може да бъде в горните полюси и най-често в долните. Мостът свързващ долните полюси е паренхиматозен или фиброзен. Нерядко и единият от бъбреците показва промени, които могат да засегнат големината и структурата му.

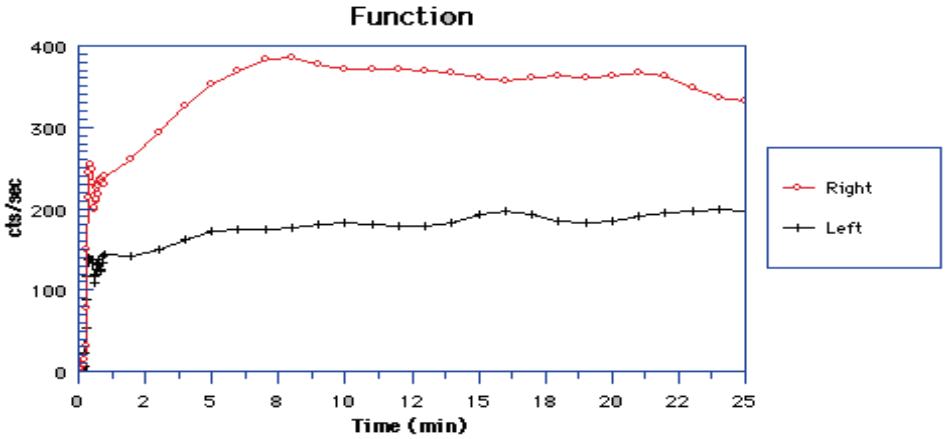
Подковообразният бъбрек е най-често срещаната бъбречна аномалия с честота приблизително 1 на 400.(1) Хидронефрозата, уролитиазата и инфекциите са трите най-често срещани клинични усложнения на подковообразния бъбрек.(2) Стазата на урината е общият етиопатогенетичен фактор на тези усложнения. Има висока честота на хидронефрозата при подковообразният бъбрек в сравнение с нормалните бъбреци (съответно 65 и 7 %) и 63% имат двустранно участие. Аномалната структура на бъбреците благоприятства запушването на пикочните пътища.(3) Разграничаването на обструктивни от необструктивните състояние е от съществено значение за точната диагноза и ефективна терапия. Динамичната гама-камерна сцинтиграфия на бъбреците с 99мTcDTPA се оказва надежден, неинвазивен тест за диагностициране на обструкция на горните пикочни пътища .(4), (5)

Целта на настоящето проучване е да се направи точна преценка за функцията на подковообразният бъбрек с помощта на динамична гама-камерна сцинтиграфия на бъбреците с 99мTcDTPA.

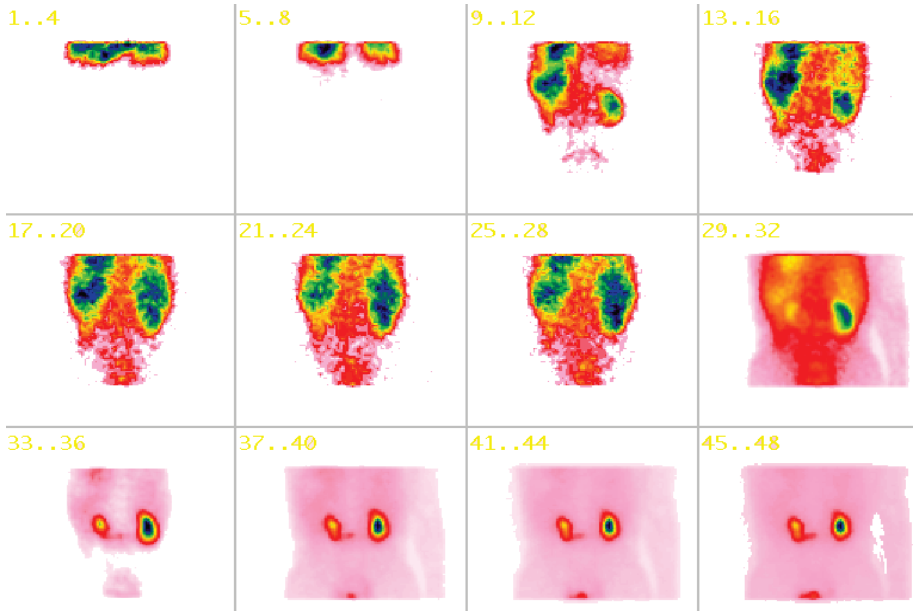
Материал и методи: Осъществено е ретроспективно проучване на бъбречните сцинтиграфски изследвания за периода от 2013-2019 година. От 1436 бъбречни сцинтиграфски изследвния се установиха бъбреци с подковообразна форма при 8 пациент. От тях 3-ма мъже и 6 жени на възраст от 26 до 77години. При всички от тях подковообразния бъбрек се установява за първи път при проведеното сцинтиграфско изследване на бъбреците. Сцинтиграфското изследване е проведено на гама - камера Siemens по протокол с количествени измервания в две фази: перфузионна и секреторно-екскреторна с количествени определения. На всеки пациент се инжектира болусно 222/70kg 99mTc – DTPA в момента на стартиране на програмата. При обработка на сцинтиграфските образи се извърши качествена оценка и количествено определяне на следните показатели: T max, T1/2 , обща GFR и релативно участие на всеки бъбрек.

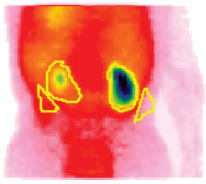
Резултати: При 5 –ма болни се регистрира по-малък ляв бъбрек. При двама пациенти бъбреците са със запазени размери. При всички пациенти бъбреците са свързани в областта на долните полюси, като мостът е паренхимен при 4-ма болни и фиброзен при останалите 4-ма пациенти. ГФ е под нормата само при 1 пациент. Структурни промени в паренхима на бъбреците със смутени секреторни, екскреторни функции и дренаж се регистрират при 7 болни. В 1 от случаите има забавена екскреция и дренаж.





Фиг. 1 В паренхимна фаза се визуализират двата бъбрека с нормално местоположение и свързани с паренхимен мост в каудалните полюси - подковообразен бъбрек. Нефрограмата на десния бъбрек е с Тмах на 6-та мин, без Т1/2. Лявата нефрограма е без Тмах и Т1/2 с леко покачваш се ход. Сцинтиграфски данни за смутени екскреторни функции на десен бъбрек по типа на частична пречка в дренажа. Ляв бъбрек - смутени филтрационни и екскреторни функции.



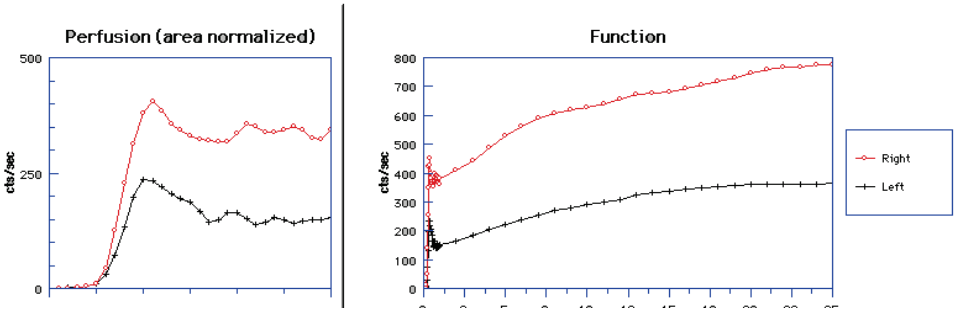


Composite

1‘ 00“ - 5‘ 00“

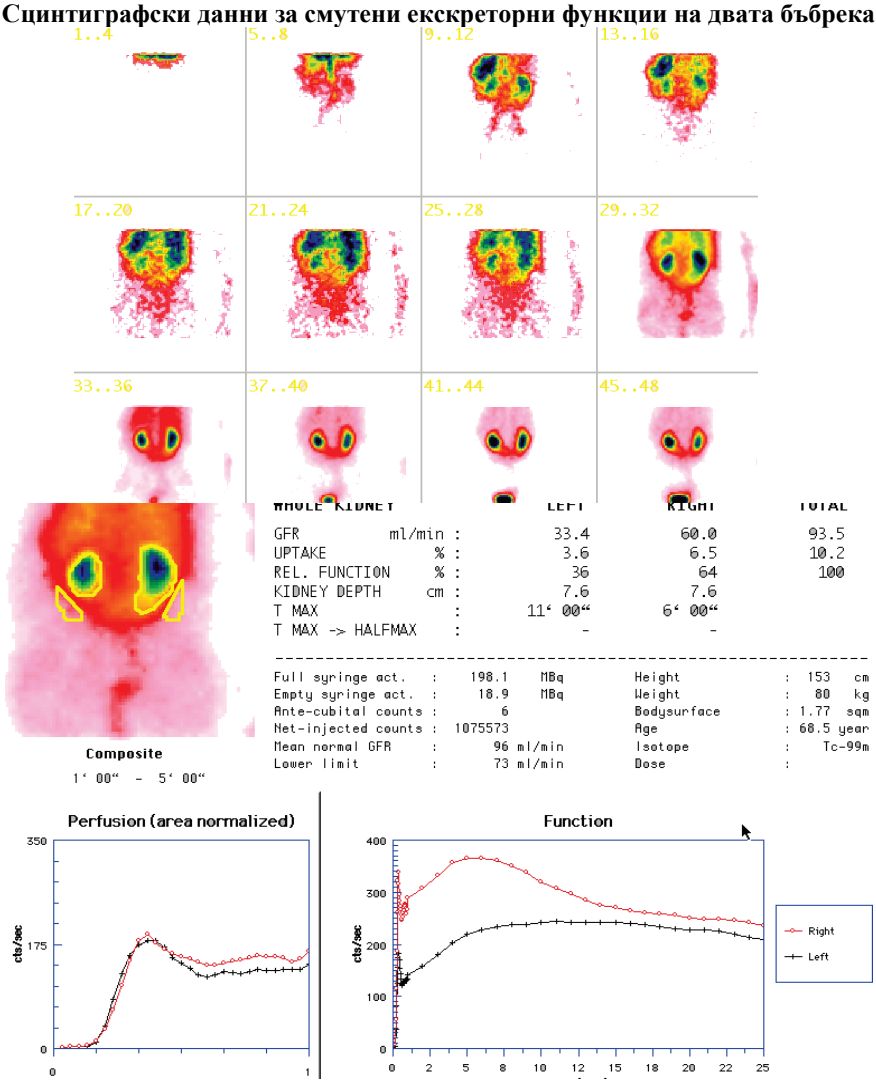
WHOLE KIDNEY		LEFT	RIGHT	TOTAL
GFR	ml/min :	23.3	56.0	79.4
UPTAKE	% :	2.5	6.1	8.7
REL. FUNCTION	% :	29	71	100
KIDNEY DEPTH	cm :	6.0	6.0	
T MAX	:	25‘ 00“	24‘ 00“	
T MAX -> HALFMAX	:	-	-	

Full syringe act.	: 198.0 MBq		Height	: 184	cm
Empty syringe act.	: 16.8 MBq		Weight	: 74	kg
Ante-cubital counts	: 25		Bodysurface	: 1.96	sqm
Net-injected counts	: 1087686		Age	: 44.3	year
Mean normal GFR	: 104	ml/min	Isotope	:	Tc-99m
Lower limit	: 80	ml/min	Dose	:	



Фиг.2 В паренхимна фаза се визуализират двата бъбрека с нормално местоположение и свързани с фиброзен мост в каудалните полюси - подковообразен

бъбрек. Нефрограмите на двата бъбрека са без Тмах и Т1/2 – от обтурационен тип. Сцинтиграфски данни за смутени екскреторни функции на двата бъбрека.



Фиг.3 В паренхимна фаза се визуализират двата бъбрека с нормално местоположение и свързани с фиброзен мост в каудалните полюси - подковообразен бъбрек. Нефрограмата на десния бъбрек е с Тмах на 5-та мин, без Т1/2. Лявата нефрограма е с Тмах на 5-та мин и без Т1/2 с платовиден ход. Сцинтиграфски данни за леко забавени екскреторни функции на десен бъбрек. Ляв бъбрек - забавени екскреторни функции по типа на частична пречка в дренажа.

Дискусия: Подковообразният бъбрек е една аномалия на сливането на бъбреците. В нашето проучване бъбреците при всички пациенти се свързват в долния полюс както с паренхимен мост(50%) и с фиброзен мост(50%). При всички пациенти се регистрираха структурни и функционални промени.

Заключение: Считаме че, динамичната сцинтиграфия на бъбреците с 99мТс DTPA дава възможност, както за откриването на бъбреците с подковообразна форма, така и за точна преценка на функцията му.

Библиография

1. Kolln CP, Boatman DL, Schmidt JD, Flocks RH. Horseshoe kidney: A review fo 105 patients. J Urol 1972;107:203-4.
2.Pitts WR, Muecke EC. Horseshoe kidneys: A 40-year esperience. J Urol 1975;103:743-6.
3. Shimkus EM, Mekhanna I. Hydronephrosis in a horseshoe kidney. Urol Nefrol 1993;3:48-51.
4. O'Reilly P, Aurell M, Britton k, Kletter K, Rosenthal L, Testa T. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus committee on Diuresis Renography, J Nucl Med 1996;37:1872-6.
5. Steiner D, Steiss JO, Klett R, Miller J, Bauer R, Weidner W, *et al*. The value of renal scintigraphy during controlled diuresis in children with hydronephrosis. Eur J Nuclear Med 1999;26:18-21.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

РЕДКИ ФОРМИ НА АНГИОЕДЕМ В АЛЕРГОЛОГИЯТА

Петър Паскалев[1,2]; Светлан Дерменджиев[1,2,3]; Николета Димитрова[1,4]; Михаил Мазнев[1,3]; Николета Дойчева[2]

1Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински Университет-Пловдив

2Отделение по професионални болести, вкл. дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

3Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

4Отделение по фтизиатрия, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

RARE FORMS OF ANGIOEDEMA IN ALLERGOLOGY

Petar Paskalev[1,2]; Svetlan Dermendzhiev[1,2,3]; Nikoleta Dimitrova[1,4]; Mihail Maznev[1,3]; Nikoleta Doycheva[2]

1Section of Occupational Diseases and Toxicology, Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University-Plovdiv

2Department of Occupational Diseases with Clinical Allergology activity, University Hospital "Saint George" EAD-Plovdiv

3Clinic of Clinical Toxicology, University Hospital "Saint George" EAD-Plovdiv

4Department of Phthisiatrics, University Hospital “Saint George” EAD-Plovdiv

Abstract

Episodic angioedema with eosinophilia (EAE) and hereditary angioedema (HAE) are rare conditions in immunopathology and allergology, a fraction of the vast differential diagnosis of angioneurotic edema. Their clinical significance is determined by the diverse symptoms, which in particular cases could be life-threatening, and by the negative impact on patients’ quality of life. The laboratory methods of examination are of high importance for the precise diagnosis of rare forms of angioedema. Alongside the effective and opportune treatment, the key role of prophylaxis in the complex approach to angioedema is emphasized, as the priority is to ensure physical and psychic well-being of the affected individuals. The systematic review of the literary data, made by our team, aims to increase the cognizance amongst medical specialists about rare forms of angioedema, to improve the diagnostic-therapeutic algorithm in these diseases and to encourage conduction of more thorough and comprehensive research on the topic. The interdisciplinary collaboration and the establishment of publicly available registries for rare forms of angioedema are important steps in optimizing the patient-centered care.

Keywords

angioedema, rare diseases, diagnostic-therapeutic algorithms, prophylaxis

Въведение

Епизодичният ангиоедем с еозинофилия (ЕАЕ), известен още като синдром на Gleich, представлява рядко срещано състояние, характеризиращо се с рецидивиращи епизоди на уртикария, фебрилитет, ангиоедем, покачване на тегло и изразена еозинофилия, които настъпват през интервал от 3-4 седмици и могат да отшумят спонтанно чрез диурезата, без необходимост от терапия. Често бива причисляван към групата на идиопатичните хипереозинофилни синдроми (HES) [Khoury, 2015]. ЕАЕ е описан за първи път от Gleich през 1984 г. Болшинството случаи са докладвани в САЩ, Европа и Япония [Liu, 2017]. Точната етиология все още не е ясна, но изглежда, че еозинофилите и някои аномалии в цитокиновата хомеостаза играят ключова роля в патогенезата на заболяването. Описано е циклично повишаване на серумния интерлевкин-5, настъпващо преди увеличаването на еозинофилния брой [Mormile, 2021]. Известни са близо 100 случая на ЕАЕ [Basso, 2021].

Наследственият ангиоедем (НАЕ) е автозомно-доминантно заболяване, причинено от липсващ или дисфункционален С1-инхибиторен протеин. Различават се НАЕ с дефицит на С1-инхибитора (тип 1), НАЕ с нарушена функция на С1-инхибитора (тип 2) и НАЕ с нормален С1-инхибитор. Приблизителната честота на разпространение е 1 на 50 000 [Abdulkarim, 2022]. НАЕ се дефинира като рядко генетично заболяване с рецидивиращи епизоди на локализиран брадикинин-медииран оток на дълбоките тъкани на кожата, дихателните пътища и стомашно-чревния тракт, който може да бъде животозастрашаващ [Proper, 2020]. Отокът е несърбящ, неоставящ „трапчинка“, подкожен или субмукозен. Обикновено се засягат крайниците или гастроинтестиналният тракт (остра коремна болка, гадене, повръщане), но могат да бъдат въвлечени и лицето, орофаринксът, ларинксът (ларингеалният едем е най-големият риск за живота), пикочно-половата система [Azmy, 2020]. Мутации в SERPING1 (генът, кодиращ С1-естеразния инхибитор) са отговорни за повечето случаи на болестта. Такива, обаче, не се наблюдават при НАЕ с нормални ниво и активност на С1-инхибитора (nC1-INH-HAE). Последният може да бъде предизвикан от мутации в шест различни гена: фактор XII (F12), плазминоген (PLG), ангиопоетин 1 (ANGPT1), кининоген 1 (KNG1), миоферлин (MYOF) и хепаран сулфат-глюкозамин 3-О-сулфотрансфераза 6 (HS3ST6) [Santacroce, 2021].

Материали и методи

За изготвяне на настоящия преглед по темата са използвани публикации в реферирани и индексирани в международни бази данни (Scopus, Webb of Science) списания и издания в областта на имунологията, алергологията и дерматологията, оригинални клинични случаи и резултати от клинични проучвания, консенсусни становища и информация от актуални гайдлайни (EAACI, BSACI и др.). Приложени са различни клинико-лабораторни методи като част от диагностично-терапевтичния алгоритъм при ангионевротичен оток.

Обсъждане

Изглежда, че епизодичният ангиоедем с еозинофилия (ЕАЕ) се среща по-често при жени, като няма специфична възрастова група за начало на заболяването (средна възраст на начало – 34.75 години, като може да варира от 2 до 45 години) [Mormile, 2021]. За диагностициране на хипереозинофилните синдроми, към които спада синдромът на Gleich, е необходимо откриване на кръвна еозинофилия, надвишаваща 1.5 x 10^9 еозинофили/L при поне две отделни изследвания или доказателство за явна тъканна еозинофилия, асоциирана с клинични симптоми и изразена кръвна еозинофилия, както и изключване на вторични причини за еозинофилия [Butterfield, 2021]. Кортикостероидите са основното средство за лечение при ЕАЕ [Haber, 2020]. Въпреки че пациентите обикновено отговарят добре на кортикостероидната терапия, тези с абнормен Т-клетъчен фенотип имат по-кратко време до последващо обостряне [Abisror, 2019]. Постигнат е благоприятен отговор и след прилагане на някои терапевтични опции, позволяващи редукция или преустановяване на

кортикостероидното лечение, включващи интравенозен имуноглобулин, Ритуксимаб, Меполизумаб или Иматиниб [Butterfield, 2021].
Мъжете и жените се засягат еднакво от наследствен ангиоедем (НАЕ) тип 1 и тип 2, въпреки че при жените се наблюдават по-тежки атаки. НАЕ с нормални нива на С1-инхибитора се среща предимно при жени. При приблизително 40% от хората първият епизод на заболяването настъпва преди 5-годишна възраст, а при 75% - преди 15-годишна възраст. 5% от възрастните носители на НАЕ са безсимптомни. НАЕ е причина за 15 000-30 000 посещения годишно в спешните отделения в САЩ [Frank, 2018]. Критериите, необходими за поставяне на диагноза НАЕ, са: анамнеза за рецидивиращ ангиоедем при липсата на съпътстваща уртикария и без съпътстваща употреба на медикаменти, за които е известно, че предизвикват ангиоедем; ниско (под 50% от нормата) антигенно/количествено ниво (НАЕ тип 1) или функционално ниво (НАЕ тип 2) на С1-инхибитора; ниско ниво на С4 (изходно или по време на ангиоедемна атака). При nC1-INH-НАЕ нивата на С4 и С1-инхибитора (антигенно и функционално) са в норма [Busse, 2021]. При НАЕ тип 1 и тип 2, средство на избор за „терапия при нужда“ са Икатибант (брадикинин В2-рецепторен антагонист), Екалантид (каликреинов инхибитор) и интравенозен С1-инхибитор (добит от човешка плазма или рекомбинантен). За „краткосрочна профилактика“ се препоръчва употребата на интравенозен добит от човешка плазма С1-инхибитор. За „дългосрочна профилактика“ (т.е. превенция от атаки на НАЕ) могат да се използват добит от човешка плазма С1-инхибитор чрез подкожна апликация (средство на избор), Ланаделумаб (човешко моноклонално антитяло, насочено срещу плазмения каликреин), Беротралстат (каликреинов инхибитор) [Maurer, 2022]. НАЕ представлява значително бреме за пациентите, като може да доведе до високи нива на тревожност и депресия и до нарушения в продуктивността [Mendivil, 2021]. В България, за периода 2013-2018 г., са регистрирани 68 случая на тип 1 и 12 случая на тип 2. Фамилиите, засегнати от НАЕ, са общо 26 [Staevska, 2021].

Изводи

Провеждането на по-обстойни и целенасочени проучвания относно редките форми на ангиоедем ще доведе до осъвременяване на базата данни за тези заболявания, до оптимизиране на диагностично-терапевтичните мероприятия и до по-голяма информираност сред медицинските специалисти. Извършването на задълбочен анализ по отношение на възможните патогенетични механизми при редките форми на ангиоедем ще подпомогне внедряването на по-надеждни, ефективни и безопасни медикаменти в терапевтичните схеми. Лабораторните методи на изследване заемат ключова роля в пълноценното диагностициране на тези състояния. Клиничната картина на гореспоменатите заболявания налага правилното им интерпретиране и отдиференциране, включително от състояния в спешната медицина, интерна и хирургия. Прилагането на иновативни терапевтични и профилактични подходи при наследствения ангиоедем ще доведе до повишаване качеството на живот на страдащите от тази рядка болест пациенти. Подчертава се важността и ефикасността на дългосрочната профилактика при наследствен ангиоедем с оглед предотвратяване появата на рекурентни пристъпи (ангиоедемни атаки) и осигуряване на физическо и психическо благополучие при пациентите.

Заключение

Необходимостта от по-детайлно познаване на редките форми на ангиоедем се основава на клиничната им значимост и включването им в широката диференциална диагноза на ангионевротичния оток. Максималното оптимизиране на диагностично-терапевтичния подход, извеждането на дългосрочната профилактика на преден план и подобряването на качеството на живот са изключително важни мерки предвид потенциалната тежест на наследствения ангиоедем в животозастрашаващ аспект. Здравната просвета сред различни медицински специалисти, интердисциплинарната колаборация и създаването на

общодостъпни световни и национални регистри за редките форми на ангиоедем са полезни стъпки в осигуряването на комплексни грижи за пациентите.

Литература

Abdulkarim, A., & Craig, T. J. (2022). Hereditary Angioedema. [Internet]. In StatPearls. StatPearls Publishing. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482266/

Abisror, N., Mekinian, A., Dechartres, A., Groh, M., Berezne, A., Noel, N., et al (2019). Abnormal T-cell phenotype in episodic angioedema with hypereosinophilia (Gleich's syndrome): frequency, clinical implication and prognosis. Journal of the American Academy of Dermatology, S0190-9622(19)30196-3. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.001

Azmy, V., Brooks, J. P., & Hsu, F. I. (2020). Clinical presentation of hereditary angioedema. Allergy and asthma proceedings, 41(Suppl 1), S18–S21. https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200065

Basso, J. R., Bizinoto, L., Limone, G. A., Enokihara, M., Espirito-Santo Filho, K. D., Fonseca, A., et al (2021). Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich's syndrome) associated with urticarial vasculitis: a coincidence or a novel clinical entity?. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas, 54(6), e10745. https://doi.org/10.1590/1414-431X202010745

Busse, P. J., Christiansen, S. C., Riedl, M. A., Banerji, A., Bernstein, J. A., Castaldo, A. J., et al (2021). US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. The journal of allergy and clinical immunology. In practice, 9(1), 132–150.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046

Butterfield J. H. (2021). Successful Long-Term Control of the Syndrome of Episodic Angioedema With Eosinophilia (Gleich Syndrome) With Low-Dose Imatinib Mesylate and Prednisone. Journal of investigative medicine high impact case reports, 9, 2324709620987691. https://doi.org/10.1177/2324709620987691

Frank M. Medscape. Hereditary angioedema [Internet]. 2018 [updated 2018 August]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/135604-overview#a4

Haber, R., Chebl, J. A., El Gemayel, M., & Salloum, A. (2020). Gleich syndrome: a systematic review. International journal of dermatology, 59(12), 1458–1465. https://doi.org/10.1111/ijd.14963

Khoury, P., Herold, J., Alpaugh, A., Dinerman, E., Holland-Thomas, N., Stoddard, J., et al (2015). Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multilineage cell cycling disorder. Haematologica, 100(3), 300–307. https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091264

Liu, F., Hu, W., Liu, H., Zhang, M., & Sang, H. (2017). Episodic angioedema associated with eosinophilia. Anais brasileiros de dermatologia, 92(4), 534–536. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20174351

Maurer, M., Magerl, M., Betschel, S., Aberer, W., Ansotegui, I. J., Aygören-Pürsün, E., et al (2022). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy, 77(7), 1961–1990. https://doi.org/10.1111/all.15214

Mendivil, J., Murphy, R., de la Cruz, M., Janssen, E., Boysen, H. B., Jain, G., et al (2021). Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. Orphanet journal of rare diseases, 16(1), 94. https://doi.org/10.1186/s13023-021-01717-4

Mormile, I., Petraroli, A., Loffredo, S., Rossi, F. W., Mormile, M., Del Mastro, A., et al (2021). Episodic Angioedema with Hypereosinophilia (Gleich's Syndrome): A Case Report and Extensive Review of the Literature. Journal of clinical medicine, 10(7), 1442. https://doi.org/10.3390/jcm10071442

Proper, S. P., Lavery, W. J., & Bernstein, J. A. (2020). Definition and classification of hereditary angioedema. Allergy and asthma proceedings, 41(Suppl 1), S03–S07. https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200040

Santacroce, R., D'Andrea, G., Maffione, A. B., Margaglione, M., & d'Apolito, M. (2021). The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. Journal of clinical medicine, 10(9), 2023. https://doi.org/10.3390/jcm10092023
Staevska M., Lebanova H., Hubanov N., Temelkov A., Valerieva A. MEDINFO. Treatment of patients with hereditary angioedema. Treatment with medications of XXI century. [Internet]. Medinfo.bg 2021, Journal MEDINFO Volume 1 2021 [updated 2021]. Available from: https://www.medinfo.bg/spisanie/2021/1/statii/lechenie-na-pacienti-s-nasledstven-angioedem-lechenie-s-medikamenti-na-xxi-vek-3362

Кореспондиращ автор
petar.paskalev@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

РЯДКО СРЕЩАНИ ФОРМИ НА УРТИКАРИЯ И АНГИОЕДЕМ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Петър Паскалев[1,2]; Светлан Дерменджиев[1,2,3]; Николета Димитрова[1,4]; Велчо Велев[1,2]; Мария Гиритлиева[1,2]; Николета Дойчева[2]

1Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински Университет-Пловдив

2Отделение по професионални болести, вкл. дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

3Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

4Отделение по фтизиатрия, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

RARE FORMS OF URTICARIA AND ANGIOEDEMA IN CLINICAL PRACTICE

Petar Paskalev[1,2]; Svetlan Dermendzhiev[1,2,3]; Nikoleta Dimitrova[1,4]; Velcho Velev[1,2]; Mariya Giritlieva[1,2]; Nikoleta Doycheva[2]

1Section of Occupational Diseases and Toxicology, Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University-Plovdiv

2Department of Occupational Diseases with Clinical Allergology activity, University Hospital "Saint George" EAD-Plovdiv

3Clinic of Clinical Toxicology, University Hospital "Saint George" EAD-Plovdiv

4Department of Phthisiatrics, University Hospital “Saint George” EAD-Plovdiv

Abstract

Aquagenic, vibratory, cholinergic and delayed pressure urticaria are perceived as forms of chronic urticaria according to the specialized medical literature. They are rare types of urticaria, induced predominantly by physical factors’ impact, with distinctive manifestations and various pathogenetic mechanisms. Their seasonable and accurate diagnosis includes performing a set of clinicolaboratory tests and assays, as the goal is to identify the relevant trigger and to determine the major pathophysiological mechanism, which in turn is a key moment in selecting the treatment. Second-generation antihistamines in standard or higher doses (up to fourfold) are recommended as “first-line therapy”. In difficult-to-treat and refractory cases into consideration comes biological therapy, based on applying a specific anti-IgE monoclonal antibody. Also seldom observed is an association between chronic urticaria and malignant tumors. The review we made aims to systematize the recent information on this topic and to optimize the diagnostic-therapeutic algorithm in the aforementioned rare forms of chronic urticaria. That will lead to more facile

recognition of these forms by the medical specialists, improvement in patients' quality of life and undertaking prophylactic (preventive) measures via avoiding contact with urticaria's triggers and exacerbating factors.
Keywords
rare forms, urticaria, diagnostic-therapeutic algorithm

Въведение

Аквагенната уртикария представлява рядко срещана форма на физикална уртикария, която възниква в отговор на контакт на кожата с вода, включително пот и сълзи. Пациентите се представят с характерни фоликулоцентрични уртики с големина 1-3 мм, заобиколени от еритемен вал с размери 1-3 см, възникващи 20-30 минути след контакт на кожата с вода (Rothbaum, 2016). По литературни данни, по-често се наблюдава при женския пол. Състоянието обикновено се развива по време на пубертета и има тенденция към хронифициране. При повечето индивиди заболяването възниква спорадично, без съпътстващи го болести. Въпреки това, докладвани са единични случаи на фамилност и коморбидно асоцииране със синдрома на Бернар-Солиер, полиморфната слънчева ерупция, фамилната лактозна непоносимост и папиларния карцином на щитовидната жлеза (Robles-Tenorio, 2020).

Вибрационната уртикария е сред най-редките форми на индуцирана от физикални фактори хронична уртикария, сред които водеща роля имат вибрациите. Екзантемът се отключва след експозиция на генериращи вибрации уреди и инструменти като например бормашини, пневматични чукове и ъглошлайфи. Изявява се в рамките на минути след вибрационния стимул и обикновено продължава 1-2 часа. Уртиките са разположени най-често по ръцете и туловището, т.е. частите на тялото, най-силно изложени на вибрационно въздействие (Van Rooij, 2020). Според проведен систематичен обзор, вибрационната уртикария/ангиоедем може да се класифицира като наследствена (33.7%) и придобита (66.3%). При наследствените варианти по-често са налице уртики и системни симптоми, докато при придобитите по-често има ангиоедем, парене, болка или изтръпване (Kulthanan, 2021).

Холинергичната уртикария е друга разновидност на хроничната индуцирана уртикария, при която за отключващи екзантема фактори се посочва повишаването на телесната температура, като например при активиране рефлекса на изпотяване. Може да възникне в отговор на физическо усилие/упражнение, къпане в гореща вана и/или емоционален стрес. Клинично се проявява като точковидни (с размер на „глава на топлийка") и силно сърбящи уртики с еритемен вал. Холинергичната уртикария може да се съпътства от тежки симптоми като ангиоедем, дихателни нарушения или анафилаксия (Sirufo, 2022). Най-често засегнатата възраст е от второто до третото десетилетие. Повечето пациенти с холинергична уртикария имат усещане за дискомфорт в кожата, което нарушава качеството им на живот. Понякога заболяването бива асоциирано с анхидроза/хипохидроза (Rujitharanawong, 2020).

Забавената уртикария от натиск е по-рядка форма на физикална уртикария, представяща се с еритемен оток по местата, където е приложен натиск (триене) – най-често ръцете, краката (ходилата), туловището и седалищната област. Обикновено възниква 4-6 часа след въздействието на натиска. Реакцията може да продължи до 72 часа и да се придружава от сърбеж, парене и болка. Лезиите могат да бъдат индуцирани от различни стимули като стоене в изправено положение, ходене, носене на тесни дрехи и седене или облягане на твърда повърхност (Beggs, 2019). Епизодите на забавена уртикария от натиск могат да се съпътстват от забавен дермографизъм и генерализирани грипоподобни симптоми. Нарушението в качеството на живот, асоциирано със забавена уртикария от натиск, е значително по-голямо в сравнение с това при пациенти с хронична спонтанна уртикария (Soliman, 2020).

Материали и методи

За изготвяне на настоящия обзор е използван голям обем информация от периодично актуализираните гайдлайни и консенсуси на официалните световни и европейски научни институции като Европейската академия по алергология и клинична имунология (EAACI), Британската асоциация по алергология и клинична имунология (BSACI), GA(2)LEN/EDF, публикации в реномирани алергологични и имунологични издания, реферирани и индексирани в международни бази данни (Scopus и Webb of Science), публикувани оригинални клинични случаи и други. Като методи за диагностициране и лечение на различните форми на уртикария са използвани утвърдените в алергологичната практика диагностично-терапевтични модели, включващи снемането на обща и целенасочена алергологична анамнеза, осъществяване на щателен физикален преглед, извършване на специализирани in vivo и in vitro алергологични тестове и проби (брой на кръвните еозинофили и базофили, кожно-алергични проби и провокационни тестове, определяне серумните нива на общи IgE и антиген специфични IgE-антитела). Последните допринасят за определяне на съответния тригер (отключващ фактор) на уртикарията и се оценява прагът му на действие. Това е полезно за измерване и мониториране отговора към лечението с цел оптимизирането му (Magerl, 2016).

Обсъждане

При аквагенната уртикария са формулирани три патогенетични хипотези. Според първата, водната реакция със серума или мастните жлези води до образуване на токсична субстанция, предизвикваща дегранулация на мастоцитите. Според втората, водноразтворими епидермални антигени дифундират през дермата, причинявайки освобождаване на хистамин. Третата хипотеза предлага хистамин-независими механизми (Robles-Tenorio, 2020). Съществува и т.нар. сол-зависима аквагенна уртикария – изключително рядък подвид (осем докладвани в литературата случая), провокираща се основно от къпане в морето. Засяга млади жени и има характерна локализация по долната част на лицето и шията (Vieira, 2018). В допълнение към анамнезата на пациента, диагнозата на аквагенната уртикария разчита на резултата от провокационния тест с вода. Препоръчва се поставяне на мокра кърпа с температура на тялото върху даден кожен участък в продължение на 20 минути. Антихистамините са първа линия на терапия, като при по-резистентни случаи дозата им може да бъде увеличена четирикратно. Фототерапията и прилагането на бариерни кремове са алтернативно или допълнително лечение. Ефикасността на фототерапията се свързва с индукция на имуносупресия и задебеляване на епидермиса, а бариерните кремове предотвратяват проникването на вода в дермата (Seol, 2017).

Наследствените варианти на вибрационна уртикария/ангиоедем могат да се разделят на наследствен вибрационен ангиоедем (тип Patterson) и наследствена ADGRE2-свързана вибрационна уртикария (тип Boyden). При първия тип лезиите се състоят от кожни/подкожни ангиоедемни изменения, траещи от часове до дни, а при втория тип – от бързопреходни уртики с продължителност до един час. Придобитите случаи също могат да се разделят на придобит вибрационен ангиоедем (по-чест) и вторично придобита вибрационна уртикария (доста рядка) (Pastor-Nieto, 2021). Вибрационната уртикария/ангиоедем е мастоцит-зависима и хистамин-медиирана (Zhao, 2019). Усложненията при системна прогресия на заболяването са редки и включват генерализиран еритем, хипотония, главоболие и световъртеж. Вибрационната уртикария се потвърждава чрез вибрационен провокационен тест. Поставя се вортекс (вихрова машина) или миксер на нивото на кожата на предмишницата и се прилага вибрационният стимул в продължение на 5 минути, след което кожата се оценява за наличие на уртикария (Van Rooij, 2020). При пациентите с придобити варианти на заболяването като първа линия на лечение се предлагат H_1-антихистамини от втора генерация (Kulthanan, 2021).

Препоръчват се два диагностични метода при пациенти със суспектна холинергична уртикария. Първият включва физическо натоварване чрез бягаща пътека или велоергометър в продължение на 30 минути, което има за резултат увеличаване на пулса с 3 удара/минута. Вторият представлява пасивен загряващ тест, състоящ се в къпане във вана с температура 42^0C, като времетраенето му е до 15 минути след повишаване на телесната температура с $\geq 1^0$C спрямо базалната (Rujitharanawong, 2020). Антихистамините от втора генерация се използват като първа линия на терапия, но много пациенти не отговарят на стандартните дози. При трудно лечими случаи, четирикратното повишаване на дозата на антихистамините може да редуцира активността на заболяването (Koch, 2016). Според едно ретроспективно проучване, повечето пациенти с холинергична уртикария имат значителна полза от лечение с Омализумаб (анти-IgE терапия) в доза 300 мг. веднъж месечно. Изглежда, че жените отговарят по-добре на лечението в сравнение с мъжете. Пълният отговор се постига обикновено в рамките на 6 седмици след първата апликация на финалната ефективна доза. Незадоволителните/непълните отговори могат да бъдат подобрени чрез увеличаване дозата на Омализумаб до максимум 450 мг. на всеки 2 седмици (Altrichter, 2019). Описан е клиничен случай с регистриран добър отговор към Дупилумаб след неуспех на предходните традиционни терапии. Това е човешко моноклонално антитяло, което инхибира активността на IL-4 и IL-13 (Th2 цитокини), представляващи важни регулатори на сърбежа, които действат като директни пруритогени или пък модулират чувствителността към други медиатори на сърбежа (Sirufo, 2022).

При забавената уртикария от натиск могат да се открият повишени нива на IL-6 и CRP, което е индикатор, че заболяването индуцира системен възпалителен процес или т.нар. остро-фазов отговор (Kasperska-Zajac, 2013). Според консенсусно становище могат да се провеждат следните провокационни тестове с натиск: презрамка (пагон), широка 3 см, с тежест 7 кг в продължение на 15 минути; прът, 1.5 см в диаметър, с 2.5 кг тежест за 15 минути; прът, 6.5 см в диаметър, с 5 кг тежест за 15 минути; дермографометър с натиск (налягане) от 100 g/mm2 за 70 секунди. Тестовете най-често се прилагат на рамената, горната част на гърба, задната част на бедрата или воларната (предната) част на предмишниците. Разчитането на резултатите трябва да става на 6-ия час, като уртиките се развиват по-бавно при по-ниско налягане (Beggs, 2019). Обикновено лечението само с антихистамини не е достатъчно и се налага допълнителна терапия с перорални кортикостероиди, нестероидни противовъзпалителни средства, Колхицин, Дапсон, Сулфасалазин, интравенозни имуноглобулини или Омализумаб (Pandey, 2018). Пероралните кортикостероиди имат много добър ефект, но във високи дози, което ги прави неподходящи за дългосрочно лечение (Quintero, 2017). Омализумаб се оказва полезен и ефективен при пациенти със забавена уртикария от натиск, явявайки се терапевтична опция при рефрактерни случаи (Kasperska-Zajac, 2016).

Докладвани са няколко случая на асоциация на злокачествени тумори с хронична уртикария, включително левкемии и лимфоми, миелом, тестикуларен карцином, овариален карцином, белодробен карцином, карцином на дебелото черво и карцином на щитовидната жлеза. Докладвано е, че отстраняването на съответния малигнен тумор понякога води до бързо обратно развитие на уртикариалните лезии, което предполага патогенетична връзка между тези заболявания. Синдромът на Шницлер се дефинира като хронична уртикария и моноклонална гамапатия, в комбинация с поне две от следните: фебрилитет, артралгия или артрит, костни болки, хепатомегалия и/или спленомегалия, палпируеми лимфни възли, повишено СУЕ, левкоцитоза. Описана е връзка между хематологични злокачествени тумори и уртикариален васкулит. Последният съставлява близо 2% от случаите с хронична уртикария и често се представя клинично под формата на персистиращи уртикариални лезии и хистологично под формата на левкоцитокластичен васкулит (Chen, 2012).

Изводи

Необходимо е по-задълбочено познание за рядко срещаните в клиничната практика форми на уртикария с оглед своевременното им и правилно диагностициране, адекватно и ефективно лечение. Голямо значение за правилното диагностициране имат различните провокационни тестове, чрез които се доказване на съответния вид физикална (хронична индуцирана) уртикария, като е важно преустановяването на експозицията на дадения тригер. Антихистамините от втора генерация се явяват средство на избор („първа линия“ на терапия), но при някои по-редки форми на уртикария/ангиоедем отговорът към лечението е незадоволителен. В подобни случаи стартирането на терапия с Омализумаб се оказва ефикасно решение за подобряване на клиничното състояние и по-благоприятно протичане на заболяването. Възможна е и асоциация между хронична уртикария и някои злокачествени новообразувания, които подлежат на по-обстойни и задълбочени проучвания.

Заключение

Създаването на всеобхватен, пълноценен и единен диагностично-терапевтичен алгоритъм, покриващ и рядко срещаните в практиката клинични форми на уртикария и ангиоедем, е приоритет с оглед осигуряване на едно по-добро качество на живот при пациентите, страдащи от тези заболявания.

Литература

Altrichter, S., Chuamanochan, M., Knoth, H., Asady, A., Ohanyan, T., Metz, M., et al (2019). Real-life treatment of cholinergic urticaria with omalizumab. The Journal of allergy and clinical immunology, 143(2), 788–791.e8. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.050

Beggs S. Medscape. Pressure urticaria [Internet]. 2019 [updated 2019 January]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/1050387-overview

Chen, Y. J., Wu, C. Y., Shen, J. L., Chen, T. T., & Chang, Y. T. (2012). Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. Archives of dermatology, 148(1), 103–108. https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.682

Kasperska-Zajac, A., Jarząb, J., Żerdzińska, A., Bąk, K., & Grzanka, A. (2016). Effective treatment of different phenotypes of chronic urticaria with omalizumab: Case reports and review of literature. International journal of immunopathology and pharmacology, 29(2), 320–328. https://doi.org/10.1177/0394632015623795

Kasperska-Zajac, A., Jasinska, T., Grzanka, A., & Kowalik-Sztylc, A. (2013). Markers of systemic inflammation in delayed pressure urticaria. International journal of dermatology, 52(3), 309–310. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05330.x

Koch, K., Weller, K., Werner, A., Maurer, M., & Altrichter, S. (2016). Antihistamine updosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. The Journal of allergy and clinical immunology, 138(5), 1483–1485.e9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026

Kulthanan, K., Ungprasert, P., Tapechum, S., Rujitharanawong, C., Kiratiwongwan, R., Munprom, K., et al (2021). Vibratory Angioedema Subgroups, Features, and Treatment: Results of a Systematic Review. The journal of allergy and clinical immunology. In practice, 9(2), 971–984. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.009

Magerl, M., Altrichter, S., Borzova, E., Giménez-Arnau, A., Grattan, C. E., Lawlor, F., et al (2016). The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. Allergy, 71(6), 780–802. https://doi.org/10.1111/all.12884

Pandey, S., Sinha, R. J., Sharma, D., & Singh, V. (2018). Delayed pressure urticaria due to non-invasive blood pressure monitoring in a previously non-atopic man. BMJ case reports, 2018, bcr2018227267. https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227267

Pastor-Nieto, M. A., Gatica-Ortega, M. E., Vergara-de-la-Campa, L., & Giménez-Arnau, A. M. (2021). Proposal for a new classification of vibratory urticaria/angioedema. The journal of allergy and clinical immunology. In practice, 9(6), 2542–2543. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.036

Quintero, O. P., Arrondo, A. P., & Veleiro, B. (2017). Rapid response to omalizumab in 3 cases of delayed pressure urticaria. The journal of allergy and clinical immunology. In practice, 5(1), 179–180. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.07.016
Robles-Tenorio, A., Tarango-Martinez, V. M., & Sierra-Silva, G. (2020). Aquagenic urticaria: Water, friend, or foe?. Clinical case reports, 8(11), 2121–2124. https://doi.org/10.1002/ccr3.2880
Rothbaum, R., & McGee, J. S. (2016). Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. Journal of asthma and allergy, 9, 209–213. https://doi.org/10.2147/JAA.S91505
Rujitharanawong, C., Tuchinda, P., Chularojanamontri, L., Chanchaemsri, N., & Kulthanan, K. (2020). Cholinergic Urticaria: Clinical Presentation and Natural History in a Tropical Country. BioMed research international, 2020, 7301652. https://doi.org/10.1155/2020/7301652
Seol, J. E., Kim, D. H., Park, S. H., Kang, J. N., Sung, H. S., & Kim, H. (2017). Aquagenic Urticaria Diagnosed by the Water Provocation Test and the Results of Histopathologic Examination. Annals of dermatology, 29(3), 341–345. https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.3.341
Sirufo, M. M., Catalogna, A., Raggiunti, M., De Pietro, F., Ginaldi, L., & De Martinis, M. (2022). Cholinergic Urticaria, an Effective and Safe "Off Label" Use of Dupilumab: A Case Report with Literature Review. Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 15, 253–260. https://doi.org/10.2147/CCID.S343462
Soliman, Y. S., Lim, H. W., & Kerr, H. A. (2020). Recalcitrant, delayed pressure urticaria treated with long-term intravenous immunoglobulin. JAAD case reports, 6(3), 176–177. https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2019.01.033
Van Rooij N. DermNet NZ. Vibratory urticaria [Internet]. 2020 [updated 2020 May]. Available from: https://dermnetnz.org/topics/vibratory-urticaria#
Vieira, M., Rosmaninho, I., Lopes, I., Guilherme, A., & Moreira da Silva, J. P. (2018). Localized salt-dependent aquagenic urticaria, a rare subtype of urticaria: a case report. European annals of allergy and clinical immunology, 50(3), 141–144. https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.56
Zhao, Z., Reimann, S., Wang, S., Wang, Y., & Zuberbier, T. (2019). Ordinary vibratory angioedema is not generally associated with ADGRE2 mutation. The Journal of allergy and clinical immunology, 143(3), 1246–1248.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.049

Кореспондиращ автор
petar.paskalev@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

АНГИОЕДЕМ И УРТИКАРИЯ - ИСТОРИЯ, КЛИНИКА И ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Николета Димитрова[1], Светлан Дерменджиев[1,2,3], Мария Гиритлиева[1,2], Велчо Велев[1,2], Петър Паскалев[1,2], Михаил Мазнев [1,3]

1. Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
2. Отделение по професионални болести, вкл. дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив
3. Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

N.Dimitrova[1], S.Dermendzhiev[1,2,3], Mariya Giritlieva[1,2], Velcho Velev[1,2], Petar Paskalev[1,2], Mihail Maznev[1,3]

1Section of Occupational Diseases and Toxicology, Second Department of Internal Diseases, Medical Faculty, Medical University-Plovdiv, Bulgaria
2. Department of Occupational Diseases Including Clinical Alergology, St.George University Hospital EAD-Plovdiv, Bulgaria
3. Clinic of Clinical Toxicology St.George University Hospital EAD-Plovdiv,Bulgaria

Резюме

Уртикарията се описва от пациентите като „бледочервени подутини, петна или пъпки по кожата“, които се появяват внезапно. Една от причините за тяхната поява могат да са различни алергични състояния. Ангиоедемът е хетерогенно по своята етиология и патогенеза заболяване. Агиоедемът се развива подкожно, като може да се наблюдава и оток около очите и устните, гениталиите, ръцете и краката. Обикновено продължава по-дълго от уртикарията. В някои случаи ангиоедемът засяга гърлото, езика или белите дробове, което може да доведе до блокиране на дихателните пътища, затруднявайки дишането и водейки до фатален изход .В този литературен систематизираме двете състояния от гледна точка на историческите данни, клиничните прояви и диференциалната диагноза.

Ключови думи : ангиоедем, уртикария, клиника, диференциална диагноза

Summary

Urticaria is described by patients as „pale red bumps, spots or pimples on the skin“ that appear suddenly. One of the reasons for their appearance may be various allergic conditions. Angioedema is heterogenous by its etiology and pathogenesis disease.The angioedema occurs subcutaneously, swelling may occur around the eyes and lips, genitals, arms and legs. It usually lasts longer than urticaria. In some cases, angioedema affects the throat, tongue, or lungs, which can lead to airway obstruction, difficulty breathing, and death. In this literature review, we will observe the two conditions from historically and clinically and differential diagnosis point of view.

Keywords : angioedem, urticaria,clinical picture,differential diagnosis

Епидемиология

Данните относно епидемиологията на ангиоедема са ограничени, въпреки че засяга както възрастни, така и деца, и не е рядко срещано заболяване. В САЩ се счита, че ангиоедемът е втората най-често срещана „алергична“ болест, която налага хоспитализация, надвишавана само от астмата за възрастта над 13 г.(1). Мащабно проучване в Дания сочи, че 7,4% от общата популация съобщава за епизоди от бързопредходни отоци по устните, езика или кожата. Малко епидемиологични проучвания са публикувани за не-HAE. Vazquez et al. установяват по-ниско разпространение на ангиоедем, отколкото наблюденията в Дания(5% срещу 7,4%), но техният анализ изключва остър ангиоедем.Zuberbier et al. съобщават за 19% разпространение на уртикария или ангиоедем. Ненаследственият ангиоедем често персистира през целия живот и става хроничен при приблизително 50% от засегнатите пациенти(2)

История, дефиниция, клинична картина

Още големият гръцки лекар Хипократ (377-460 г. пр. н. е.), считан за една от най-забележителните фигури в историята на медицината и "Баща на западната медицина", е използвал термина ondēma, за да опише състояние на подуване на органите. Няколко века по-късно е публикувано първото описание на болестта „ангионевротичен“ оток от Quincke през 1882 г. подозирайки неврогенени фактори (3). Наследственият ангиоедем (HAE) за първи път е описан в клинико-генетичен аспект от Уилям Ослер през 1888 г., който първоначално го е нарекъл „наследствен ангионевротичен оток (HANE)“. Били са необходими 75 години, докато Доналдсън и Еванс идентифицират централната роля на C1 инхибитора (C1-INH) в патофизиологията на HAE (4). Ангиоедемът е описан за първи път през 1586г. (5). Обикновено се дефинира като състояние на изразено „подуване“ на дълбоката дерма, подкожната или субмукозната тъкан или лигавиците в резултат на повишена пропускливост на съдовете (6). Други термини, като гигантска уртикария (7) оток на Quincke, (8) и ангионевротичен оток, (9) също са били използвани в миналото за описание на това състояние. Ангиоедемът може да бъде определен като внезапно и силно изразено „подуване“ на дълбоката дерма и подкожната тъкан или лигавиците, с болезнено усещане, слабо изразен сърбеж и по-бавна еволюция, отколкото при уртикарията - до 72 часа. Това е позицията на Световната алергологична организация (WAO - World Allergy Organization) през 2012г., ратифицирана от имащи право на глас членове - асоциации и

организации по алергология и имунология от 54 страни, вкл. и България (от общо 84 членуващи организации) (10). През 2019 година Световната Алергологична асоциация приема, че ангиоедемът е преходно „подуване“ на кожата или субмукозната повърхност поради повишена съдова пропускливост на малките кръвоносни съдове. Подлежащата кожа може да е нормална или леко еритематозна (11). В Европа и по света ангиоедемът се дефинира като съдова реакция на дълбоки кожни / подкожни тъкани или лигавични/субмукозни тъкани с локализирана повишена пропускливост на кръвоносните съдове, което води до оток на тъканите. Ангиоедемът може да бъде медииран от брадикинин и/или мастоцитни медиатори, включително хистамин. Брадикинин-медиираният ангиоедем може да възникне или наследствено или придобито, поради дефицит / дефект на C1 инхибитор (C1-INH) или други механизми (12). Наследственият ангиоедем е наследствено заболяване, характеризиращо се с повтарящи се епизоди на несърбежен оток на кожата и субмукозните тъкани, които са свързани с атаки от коремна болка и опасен за живота оток на дихателните пътища (4).Уртикарията е състояние, характеризиращо се с развитието на уртики, ангиоедем или и двете.

Уртиките се отличават с:

▪ рязко ограничен повърхностен централен оток, варираща по размер и форма, почти винаги заобиколен от рефлексен еритем

▪ сърбеж или понякога чувство за парене

▪ бързопреходен характер с възстановяване на нормалния изглед на кожата след 30 минути до 24 часа

Ангиоедемът се характеризира с :

▪ внезапен, изразен, еритемен или с цвета на кожата, дълбок оток в долната дерма и подкожната тъкан или мукозните мембрани

▪ изтръпване, парене, напрежение и понякога болка, а не толкова сърбеж

▪ по-бавно обратно развитие в сравнение с уртиките (до 72 часа) (13)

Според Британското дружество за алергия и клинична имунология ангиоедемът и хроничната уртикария обикновено се срещат заедно, но могат да възникнат и поотделно. Ангиоедемът е резултат от локално увеличение на съдовата пропускливост, често забележима в лицето, орофаринкса, гениталии и по-рядко в стомашно-чревния тракт. Тези отоци могат да бъдат болезнени, а не сърбящи. Заболяването включва субмукозата, по-дълбоката ретикуларна дерма и подкожните тъкани (14). Ангиоедемът може да изглежда сходен с уртикарията, но при него отокът се появява в по-ниския слой на дермата, отколкото при уртикарията, както и в подкожната тъкан (17).

Диагностични методи за ангиоедем

Диагнозата се поставя въз основа на клиничната картина. Обикновено се извършват рутинни кръвни изследвания (пълна кръвна картина, електролити, бъбречна функция, чернодробни ензими). Нивата на триптаза на мастните клетки могат да бъдат повишени, ако атаката се дължи на остра алергична (анафилактична) реакция. Когато пациентът е стабилизиран, специални изследвания могат да изяснят точната причина; нивата на комплемента, особено изчерпването на факторите на комплемента 2 и 4, може да показва

дефицит на C1-инхибитор. HAE тип III е диагноза на изключване, състояща се от наблюдаван ангиоедем заедно с нормални нива на C1 и функция.

Наследствената форма (HAE) често остава неоткрита за дълго време, тъй като нейните симптоми наподобяват тези на по-чести заболявания, като алергия или чревни колики. Важна улика е неуспехът на наследствения ангиоедем да реагира на антихистамини или стероиди, характеристика, която го отличава от алергичните реакции. Особено трудно е да се диагностицира HAE при пациенти, чиито епизоди са ограничени до стомашно-чревния тракт. Освен фамилна анамнеза за заболяването, само лабораторен анализ може да даде окончателно потвърждение. В този анализ обикновено се открива намален фактор на комплемента C4, а не самият дефицит на C1-INH. Първият се използва по време на реакционната каскада в системата на комплемента на имунната защита, която е постоянно свръхактивна поради липсата на регулиране от C1-INH.Ангиоедемът се класифицира като наследствен или придобит.

Диагностични методи за уртикария

Диагнозата обикновено се основава на физикалния статус, клиничните и морфологични признаци на екзантема (15). Причината за хроничната уртикария често може да бъде предизвикателство за клиницита (16). Тестването с пластир може да бъде полезно за определяне на алергията (15). При определени случаи се изискват редовни обширни тестове с панел от алергени за дълъг период от време с цел идентифициране на сенсибилизиращия фактор.

Изводи

● Ангиоедемът може да изглежда сходен с уртикарията, но при него отокът се появява в по-ниския слой на дермата, отколкото при уртикарията, както и в подкожната тъкан.

● Отокът може да има различна локализация - около устата, очите, в гърлото или на други места.

● Понякога уртикарията и ангиоедемът могат да се проявят заедно в отговор на експозицията на алерген, и могат да бъдат животозастрашаващи, тъй като едемът на ларинкса може да бъде фатален.

Заключение

Ангионевротичният оток и уртикарията са състояния, чието правилно диагностициране е предизвикателство за клиницистите. Знанията и уменията за тяхната етиология, патогенеза и клинична изява са ключов елемент при изграждането на адекватна терапевтична схема.

Библиогрфия

1.Zuraw B, An overview of angioedema: Pathogenesis and causes, UptoDate, 21 May 2019

2.Madsen F, Attermann J, Linneberg A, Epidemiology of Non-hereditary Angioedema, Acta Derm Venereol 2012; 92:

3.Reshef A, Kidon M, Leibovich I, The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin, Clin Rev Allergy Immunol. 2016 Oct;51(2):121-39.

4.Takahiko Horiuchi , Hereditary Angioedema from 1888 to 2018 -Progress and Problems, Intern Med. 2018 Nov 1; 57(21): 3065–3066.

Published online 2018 Sep

5.Donati M, De Medica historia mirabili Manthue per Fr. Osanam 1586.

6.Kaplan AP, Urticaria and angioedema, Adkinson Jr NF. Middleton's Allergy Principle and Practice, 7th ed. Mosby, 2009, 1061-81

7.Milton JL, On giant urticaria, Edinburg Med J, 1876, 22:513-26

8.Quincke H, Uber Akutes Umscreibenes H Autodem. Monafusschr Pract Dermatol. 1882. 129-31

9.Osler W, Hereditary angio-neurotic edema. Am J Med Sci. 1888,95:362-7.

10. Sбnchez-Borges M, Asero R, Ansotegui I,Baiardini I, Bernstein J, at al,

Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective, *World Allergy Organization Journal volume5,p125–147(2012)*

11.Kaplan A, Angioedema, WAO – World Allergy Organization, updated July 2019

12.Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al, The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema– the 2017 revision and update, World Allergy Organization Journal (2018) 11:5

13.Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S et al. The international EAACI/GAILEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022 Mar;77(3):734-766. doi: 10.1111/all.15090. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34536239.

14.Powell R, Leech S, Till S, Huber P, Nasser S, Clark A, BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema, Clinical & Experimental Allergy, 2015, 45, 547–565

15.Jafilan, L; James, C (December 2015). "Urticaria and Allergy-Mediated Conditions". Primary Care. **42** (4): 473–83. doi:10.1016/j.pop.2015.08.002. PMID 26612369.

16.Five things physicians and patients should question *(PDF). Choosing Wisely. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology*.(PDF) from the original on November 3, 2012. Retrieved August 14, 2012.

17.*Hives (Urticaria and Angioedema)". 2006-03-01. Archived from the original on 2007-08-24. Retrieved 2007-08-24.*

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

АЛЕРГИЧНИ РЕАКЦИИ КЪМ ЙОД КОНТРАСТНИ ВЕЩЕСТВА И МЯСТОТО НА КОЖНО-АЛЕРГИЧНИТЕ ПРОБИ

М. Мазнев[1, 3], Св. Дерменджиев [1, 2, 3], П. Илкова [2], Н. Димитрова [1] , П. Паскалев [1,2]
1 Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет - Пловдив
2 Отделение по професионални болести, вкл. дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив
3 Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

ALLERGIC REACTION TO IODINATED CONTRAST MEDIA AND ROLE OF SKIN TEST

Maznev M [1,3], Dermendzhiev Sv, [1,2,3] , Ilkova P [2], Dimitrova N[1], Paskalev P [1,2]
1Section of Occupational Diseases and Toxicology, Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv, Bulgaria
2 Department of Occupational Diseases with Clinical Allergology activity University Hospital "St. George" EAD-Plovdiv
3 Clinic of Clinical Toxicology, University Hospital "St. George" EAD-Plovdiv

РЕЗЮМЕ:

В образната диагностика, контрастните вещества могат да помогнат за разграничаването на различните тъкани в тялото и да подобрят точността на диагнозата на заболяването. Рискът от развитие на незабавни или забавени реакции на свръхчувствителност към радиоконтрастни материи в множество случаи и пречка на диагнозата и лечението на редица пациенти, изискващи образни диагностични методи за много често срещани заболявания.
Този кратък обзор разглежда йодсъдържащите контрасти като част от групата на най-честите причинители на реакции на свръхчувствителност към лекарства. Уртикария или анафилаксия могат да се появят веднага след приложението на контраста, както и и

екзантеми, като по-късни реакции, повече от 6 часа след това. Доказателствата за имунологичен механизъм на реакциите на свръхчуствителност срещу йодни контрасти и ползата от алергологичните тестове при пациенти с предишни реакции на свръхчувствителност прогресивно се увеличават. Натрупаните напоследък данни дават доказателства, че Положителните кожни тестове могат да потвърдят алергията при пациенти с предишни реакции към йодсъдържащи контрасти и да помогнат за избор на алтернатива с по-добра поносимост. Тежките реакции на свръхчувствителност се дължат главно на алергичен механизъм, докато по-голямата част от нетежките реакции изглежда не са алергични. Силно се препоръчва кожни тестове за идентифициране на алергични реакции на свръхчувствителност и за избор на алтернативи.
Ключови думи : йод контрастни вещества, алергични реакции, риск алергични реакции, кожно-алергични тестове

ABSTRACT

In Radiology, contrast media can help to distinguish between different tissues in the body and improve the accuracy of disease diagnosis
The risk for developing immediate or delayed hypersensitivity reactions to radiocontrast media (RCM) in most cases, interferes with the diagnosis and treatment of a number of patients requiring imaging diagnostic methods for many common diseases
This brief review considers iodine-containing contrasts as part of the group of the most common causes of drug hypersensitivity reactions. Urticaria or anaphylaxis may occur immediately after the application of the contrast, as well as exanthemas, such as, non-immediate hypersensitivity reaction - more than 6 hours after. Evidence for an immunological mechanism of hypersensitivity reactions to iodine contrasts and the benefit of allergological testing in patients with previous hypersensitivity reactions is progressively increasing. Recent findings Positive Skin Tests may confirm allergy in patients with previous reactions to iodine-containing contrasts and help select an alternative with better tolerability.
Severe hypersensitivity reactions are mainly caused by an allergic mechanism, whereas the majority of non-severe reactions appear to be non-allergic. Skin testing is highly recommended to help identify allergic hypersensitivity reactions and to select alternatives.
Key words: iodine radio-contrast materia, allergic reactions, risk of aallergic reactions, skin allergic tests

Въведение:

Ежегодно, днес по света се извършват повече от 75 милиона рентгенови изследвания с контраст (Bottinor, 2013). Йод съдържащите рентгеноконтрастни вещества (ЙКВ) са категоризирани въз основа на съдържанието на йони, а понастоящем нейонните контрасти са предпочитани повече в клиничната практика поради по-ниския им профил на свръхчувствителност (Brockow, 2011).

По отношение това колко често се наблюдават реакции на свръхчувствителност към ЙКВ, данните са вариращи - към мономерни йонни контрасти са описани между 3,8% и 12,7%, а тежките реакции се появяват в 0,02% до 0,04% при интравенозните приложения на контрастите (Katayama, 1990). За нейонните контрасти наблюдаваното разпространение е 0,7% до 3% (Li X, 2017).

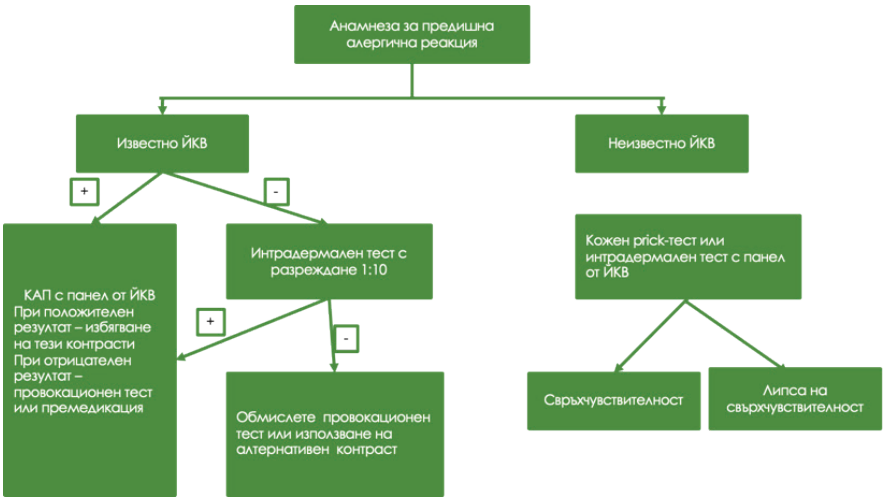
Разграничават се два типа реакции на свръхчувствителност към ЙКВ: бърз тип и забавен тип (Brockow, 2009). Бързите реакции могат да бъдат както както IgE – медиирани, така и от не-IgE механизми – в основата на тяхната патогенеза е директното освобождаване на хистамин от мембраната на мастоцитите или активиране на системата на комплемента. Поради липсата на тестове за алергии в миналото, IgE-медиираните

алергични реакции на свръхчувствителност не са били докладвани (Laroche, 1999, Schwartz, 1987, Laroche, 1998).
Забавените реакции обикновено се проявяват с макулозен или макулопапулозен екзантем, и като причина за тях се подозира забавен тип свръхчувствителност към рентгенови контрасти с участието на Т- клетките (Kanny, 2005).

Материал и методи
За постигане целта на обзора се анализира информацията от наличните публикувани документи (консенсуси и гайдлайни) по темата, резултати от проучвания и публикации в списания, както и публикувани оригинални клинични случаи по проблема.

Рискови фактори
Като основен рисков фактор се счита анамнеза за предишни реакции към йод съдържащи контрастни вещества. Други фактори, които са свързани с повишен риск от развитие на реакции на свръхчувствителност към ЙКВ са атопията и астмата (Ansell, 1980). Наскоро публикувани данни от 3 годишно обследване причисляват алергията към морски дарове, тежките сърдечно-съдови заболявания и женския пол към групата на рисковите фактори за алергични реакции към йод съдържащи контрасти (Lang, 1993).

Ролята на кожните тестове
Кожно-алергичните проби (КАП) като диагностичен подход все още принадлежат към т.нар. спорни области (Sanchez-Borges, 2018).
Кожните тестове с ЙКВ с диагностична цел не се извършват рутинно извън специализирани центрове, въпреки че диагностичната чувствителност и специфичност на prick -тест с неразреден контраст и интрадермалните тестове при разреждане 1:10 са значително високи. Проведено многоцентрово проучване показа, че до 50% от пациентите с бързи реакции и до 47% от тези със забавени реакции са дали положителен кожен тест в рамките на 2 до 6 месеца след първоначалната проява на свръхчувствителност, като нивата на положителните тестове намалява до 18% и 22 % при провеждане на КАП след този интервал от време (Rosado Ingelmo, 2016, Brockow, 2013).
Първоначално се препоръчва провеждането на кожни проби с подозираното контрастно вещество (ако има анамнеза, а ако няма яснота относно към кой контраст има хиперсензитивност се прави кожно тестуване с широк панел от ЙКВ. Използваните обикновено в Европа методики са prick, интрадермални и patch-тестове, като се прилагат специфични за метода разреждания и отчитане (Caimmi, 2010, Kvedariene, 2006, Torres, 2012).
Разликите в препоръките относно кожните тестове са отразени в различните насоки, публикувани от различни национални и международни научни дружества, като например Американската академия по алергия, астма и имунология, Американския колеж по алергия, астма и имунология (Joint Task Force on Practice Parameters, 2010), Американския колеж по радиология (ACR Committee on Drugs and Contrast Media, 2017), и Международния консенсусен документ за лекарствена алергия (Demoly, 2014).
Все още има въпроси, които трябва да бъдат уточнение, като ролята на атопията и кръстосаната реактивност.



Фигура 1 – Насоки за поведение при пациенти с подозирана алергия към йод контрастни вещества (Sanchez-Borges, 2018).

През 2018 г. в едно от най-авторитетните медицински списания The Journal of Allergy and clinical Immunology са публикувани препоръки от работна група от експерти, както и са предложени алгоритми за действие при пациенти с реакции на хиперсензитивност към ЙКВ.
През 2019 г. излизат и препоръките на Американската Академия по Алергология и Астма и Имунология (American Academy of Allergy, Asthma& Immunology), според която диагностичната стойност на интрадермално тестване за чувствителност към рентгенови контрасти при алергични пациенти е голяма и при бърз тип и при забавен тип свръхчувствителност.

Интравенозната провокационна проба или т.нар. от някои автори „биологична проба“ при пациенти с отрицателни КАП към ЙКВ е безопасна и позволява идентифициране на алтернативни варианти на контрасти, които се толерират от пациента (Trautmann, 2019).
Провокационен тест се препоръчва главно при пациенти с анамнеза за тежки реакции като се прилагат увеличаващи се количества контрасти с различна структура, при отрицателен кожен тест. Пробите се правят под пряк мониторинг, с готовност за реанимация. Например, дози от 5, 15, 30 и 50 ml на интервали от 30 до 45 минути при бърз тип реакции и на интервали от 1 час при забавена свръхчувствителност реакции, като пациентът се проследява на 3, 6 и 24 часа (Sanchez-Borges, 2018).
Изводи:
Диагностичната чувствителност на кожните тестове е достатъчно висока за да бъдат прилагани като рутинно изследване при пациенти с подозирана свърхчувствителност към медикаменти, храни или други алергени.
Оценката на пациенти с ЙКВ-индуцирана анафилаксия или екзантема винаги трябва да включва подходящи кожни тестове, гарантиращи, че пациентите с IgE-медиирана или алергия от забавен тип няма да бъдат пропуснати.
Тестването за алергия може също да идентифицира алтернативен RCM, който може да бъде толериран при бъдещи радиологични изследвания.
Заключение:
Разширяването на познанията в областта на реактивността към рентгенови контрасти дава възможност за минимизиране на риска и същевременно безопасно приложение при

необходимост от извършването на специфични изследвания в областта на образната диагностика.

Използвани съкращения
ЙКВ-Йод контрастни вещества
КАП-Кожно-алергични проби

Библиография

1. Bottinor W, Polkampally Pr, Jovin I, Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media, Int J Angiol. 2013 Sep; 22(3): 149–154
2. Brockow K., Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011; 11: 326-331
3. Katayama H. Yamaguchi K. Kozuka T. Takashima T. Seez P. Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology. 1990; 175: 621-628
4. Li X,Liu p Zhao L, Liu J,Cai L, Liu L, et al. Clinical observation of adverse drug reactions to non-ionic iodinated contrast media in population with underlying diseases and risk factors. Br J Radiol. 2017; 90: 20160729
5. Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: is there an allergic mechanism?Immunol Allergy Clin North Am. 2009; 29: 453-468
6. Laroche D. Namour F. Lefrançois C. Aimone-Gastin I. Romano A. Sainte-Laudy J. et al.Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material.Allergy. 1999; 54: 13-162
7. Schwartz L.B. Metcalfe D.D. Miller J.S. Earl H. Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis.N Engl J Med. 1987; 316: 1622-16
8. Laroche D. Aimone-Gastin I. Dubois F. Huet H. Gérard P. Vergnaud M.C. et al.Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material.Radiology. 1998; 209: 183-190
9. Kanny G. Pichler W. Morisset M. Franck P. Marie B. Kohler C. et al T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation tests.J Allergy Clin Immunol. 2005; 115: 179-185
10. Ansell G.,Tweedie M.C.,West C.R.,Evans P., Couch L.,The current status of reactions to intravenous contrast media. Invest Radiol. 1980; 15: S32-S39
11. Lang D.M., Alpern M.B.,Visintainer P.F., Smith S.T.,Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders.Arch Intern Med. 1993; 153: 2033-2040
12. Sanchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Masse MS, Schrjivers R, Tratumann A, et al, Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media, The Journal of Allergy and clinical Immunology,https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.030
13. Rosado Ingelmo A., Doña Diaz I.,Cabañas Moreno R., Moya Quesada M.C., García-Avilés C., García Nuñez I. et al.Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media.J Investig Allergol Clin Immunol. 2016; 26: 144-153
14. Brockow K., Garvey L.H., Aberer W., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A., Bilo M.B. et al.Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy. 2013; 68: 702-712
15. Caimmi S., Benyahia B., Suau D., Bousquet-Rouanet L., Caimmi D., Bousquet P.J. et al.Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media.Clin Exp Allergy. 2010; 40: 805-810

16. Kvedariene V., Martins P., Rouanet L., Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period.Clin Exp Allergy. 2006; 36: 1072-107
17. Torres M.J., Gomez F., Doña I., Rosado A., Mayorga C., Garcia I. et al.Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media.Allergy. 2012; 67: 929-935
18. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug al- lergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105:259-73.
19. ACR Manual on Contrast Media. Version 10.3. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. American College of Radiology; 2017.
20. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-37.
21. Trautmann A, Brockow K, Behle V, Stoevesandt J. Radiocontrast Media Hypersensitivity: Skin Testing Differentiates Allergy From Nonallergic Reactions and Identifies a Safe Alternative as Proven by Intravenous Provocation. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Sep-Oct;7(7):2218-2224. doi: 10.1016/j.jaip.2019.04.005. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30980898.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ЙОД-КОНТРАСТНИ ВЕЩЕСТВА И НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ КЪМ ТЯХ

М. Мазнев[1, 3], Св. Дерменджиев [1, 2, 3], П. Илкова [2], Н. Димитрова [1] , П. Паскалев [1,2]
1 Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет - Пловдив
2 Отделение по професионални болести, вкл. дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив
3 Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

IODINATED CONTRAST MEDIA AND THEIR ADVERSE REACTIONS

Maznev M [1,3], Dermendzhiev Sv, [1,2,3] Ilkova P [2], Dimitrova N[1], Paskalev P [2]
1Section of Occupational Diseases and Toxicology, Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv, Bulgaria
2 Department of Occupational Diseases with Clinical Allergology activity University Hospital "St. George" EAD-Plovdiv
3 Clinic of Clinical Toxicology, University Hospital "St. George" EAD-Plovdiv

РЕЗЮМЕ:

Приложението на йод-контрастни вещества в медицината датира повече от 1 век. Днес се правят над 75 милиона процедури, които изискват използването на контраст и това прави разбирането на рисковите фактори, патогенезата, диагностиката, превенцията и лечението на предизвиканите от тях нежелани реакции изключително важно.
Йод съдържащите контрастни вещества са сред най-често използваните инжекционни средства в радиологията днес. Съвременните йод-базирани контрасти могат да се използват почти навсякъде в тялото.
Нежеланите реакции към контрастни вещества варират от леко неудобство, като сърбеж, уртикариални обриви, до животозастрашаваща спешна ситуация. Бъбречната токсичност е добре известна нежелана реакция, свързана с употребата на интравенозни радио-контрасти.
Други форми на нежелани реакции включват забавени алергични реакции, анафилактични реакции и локално увреждане на тъканите. Предишни алергични реакции към контрастен

материал в анамнезата, астма и алергии са фактори, свързани с повишен риск от развитието на нежелана реакция.
Осъзнаването на различните видове рискови фактори и предварителният скрининг позволяват ранно им разпознаване и бързо лечение. Профилактичното лечение преди прилагане на контрастен материал може да предотврати потенциални нежелани реакции.
Използването на възможно най-малкото количество контрастен материал и нискомолекулни нейонни агенти също намалява относителния риск от реакции.
Клиничната бдителност и ранното разпознаване на нежеланите реакции са от първостепенно значение и ключът за правилното повлияване на тези пациенти. В този кратък обзор, ние правим преглед на публикуваните в литературата данни, относно нежеланите реакции към йод-контрастни вещества и предоставяме поглед върху патогенезата, клиничното представяне, предварителното лечение и третирането на реакциите, в резулат от радиоконтрасти.

Ключови думи : йод-контрастни вещества, нежелани реакции, алергични реакции, риск от нежелани реакции, профилактика на нежелани реакции.

ABSTRACT
The use of iodinated contrast agents in medicine practice dates back for more a century. With over 75 million contrast-requiring procedures performed annually worldwide, it is highly important to understand the risk factors, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions caused by iodinated contrast media.
Iodinated contrast media are among the most commonly used injectables in radiology today. Modern iodinated contrast agents can be used almost anywhere in the body.
Adverse reactions to contrast agents range from a mild inconvenience, such as itching associated with hives, to a life-threatening emergency. Renal toxicity is a well-known adverse reaction associated with the use of intravenous contrast material.
Other forms of adverse reactions include delayed allergic reactions, anaphylactic reactions, and local tissue damage. Previous allergic reactions to contrast material, asthma, and allergies are factors associated with an increased risk of developing an adverse reaction.
Awareness of the different types of risk factors and prescreening for their presence allows for early recognition and prompt treatment. Prophylactic treatment before administration of contrast material can prevent potential adverse reactions.
Using the smallest amount of contrast material possible and low-molecular, nonionic agents also decreases the relative risk of reactions.
Clinical alertness and early recognition of adverse reactions is of paramount importance and key for appropriate management of these patients. In this short review, we focus on the published in the literature data regarding adverse reactions to ICM and provide an insight into the pathogenesis, clinical presentation, pretreatment, and management of contrast-related reactions.

Key words: iodine contrast agents, adverse events, allergic reactions, risk of adverse events, prevention of side effects

Въведение
Използването на йодконтрастни вещества (ЙКВ) започва още през 20-те години на миналия век. Днес се правят десетки милиони процедури годишно, които изискват приложението на контраст (Bottinor, 2013). Затова е важно да се познават рисковите фактори, патогенезата, диагностиката, и това познание да спомогне за ефективното лечение и превенция превенцията на нежеланите реакции.

Йодираните контрастни вещества са сред най-често използваните инжекционни средства в радиологията днес. Съвременните йодсъдържащи контрастни вещества могат да се използват почти навсякъде в тялото. Най-често те се използват интравенозно, но могат да се прилагат интраартериално, интратекално и интраабдоминално (Singh, 2008). Различават се два основни вида ЙКВ - йонни, които от своя страна се разделят на мономери и димери и са високоосмоларни (Urografin, Angiografin, Jodamid) и нейонни, които също са мономери и димери и са нискоосмоларни (Jopamiro, Omnipacque, ScanLux). За разбирането на патогенетичните механизми за развитието на нежелани реакции от приложението на контрасти от съществено значение е познаването на някои основни техни характеристики:

● Осмолалитет – (осмотично налягане на разтвора) – концентрацията на частици (осмоли) в единица маса на разтворителя в kg – mOsm/kg H2O – Колкото осмолалитета на разтвора на к.м. е по-близък до този на телесните течности (290 mOsm/kg), толкова по-висока е общата толерантност на организма към него.

● Токсичност – механизмите, отговорни за токсичните ефекти на ЙКВ, които не могат да бъдат обяснени по друг начин и са в пряка зависимост от тяхната хидрофилност, липофилност, протеиново свързване (% от контрастната материя, който остава свързан с плазмените протеини в кръвния ток) и нещо много съществено – свойството им за освобождаване на хистамин от мастоцитите, на което се дължат алергичните реакции (Thomsen, 2006).

През 50-те години на миналия век, с разширената употреба на ЙКВ, започват да се появяват съобщения за нежелани реакции, включително смърт. Тези доклади предизвикаха първото голямо, многоцентрово проспективно проучване през 1975 г., което оцени честотата на нежеланите реакции на приблизително 5% (Bush, 1991). Последните оценки на всички нежелани реакции към контрасти варират от 1 до 12%, като тежките реакции включват само 0,01 до 0,2 % от общите реакции (Craig, 2013). Радиоконтрастните продукти могат може да причинят реакция от бърз тип - анафилактични реакции (тип I) на свръхчувствителност, както и забавени реакции. Честотата на анфилаксията към йонни радиоконтрасти е 1–3%, а при нейоногенните радиоконтрастни вещества 0,5%. Съществуват различни мнения дали реакцията към ренгтеноконтрастните вещества, особено тези съдържащи йод са Ig E – медиирани (Петрунов, 2006). Причината е в йонната структура на тези съединения и на по-високото им относително тегло в осмолалитет. Като възможни механизми се имат предвид активирането на комплемента по алтернативния му път с образуване на анафилатоксините C3a и C5a и неимунна дегранулация на мастоцитите (Thomsen, 2006).

Материал и методи

За постигане целта на обзора се анализира информацията от наличните публикувани документи (консенсуси и гайдлайни) по темата, резултати от проучвания и публикации в списания, както и публикувани оригинални клинични случаи по въпроса.

Класификация

Според ESUR (European Society of Urogenital Radiology) острите реакции могат да бъдат анафилактични (Ig E – медиирани) или по друг тип свръхчувствителност или хематотоксични. В зависимост от тежестта си реакциите се различават следните типове (Dewachter, 2011):

Тежест	Алергични реакции	Хематотоксични реакции
Леки	Лека уртикария	Гадене/леко повръщане
	Леко изразен сърбеж	Затопляне, тръпки
	Еритем	Тревожност
		Вазовагална реакция, която отзвучава бързо

Средно тежки	Изразена уртикария	
	Лек бронхоспасъм	Вазовагална реакция
	Оток на лицето и ларинкса	
Тежки	Анафилактичен шок	Аритмия
	Респираторен арест	Гърчове
	Сърдечен арест	

В зависимост от времето на клиничните изяви, нежеланите реакции от ЙКВ контрастни обикновено се разделят на две категории: незабавни реакции и забавени реакции. Незабавните реакции се появяват по-малко от 1 час след прилагането на контраста, първоначално се е считало, че до голяма степен те спадат към т.нар анафилактоидни, а не истински IgE-медиирани алергични реакции. Смята се, че тези реакции се генерират от активирането на комплемента, фибринолитичните системи, кининовите системи и освобождаването на хистамин, простагландини, брадикинини и други медиатори (Lerch, 2007). По-скорошни данни като доказателства за освобождаване на хистамин и триптаза, както и положителните кожни тестове подсилват тезата за ролята за IgE-медиирана алергия в развитието на незабавните реакции (Kounis, 2012).
Забавените реакции се появяват от 1 час до 7 дни след прилагане на контраста. Настоящите доказателства, включително типичните времеви показатели, положителни резултати от patch-тестове или късно позитивирани интрадермални тестове при КАП, както и повишения риск от реакция при пациенти, лекувани с интерлевкин-2 или с активен системен лупус еритематозус, всички те сочат към Т-клетъчно-медиирана патогенеза (Barrett, 1993).
По отношение на сърдечно-съдовите прояви, които в много случаи са живото застрашаващи, тук се включват сърдечно-съдов шок, сърдечна аритмия и сърдечен арест. Понастоящем съществува дебат дали тези сърдечни прояви са вторичен резултат от хомеостатична дисфункция (т.е. вазодилатация), намалено венозно връщане и загуба на обем, или поради директен сърдечен механизъм (т.нар. синдром на Кунис)(Thomsen, 2000).
Контраст-индуцираната нефропатия е състояние, при което се наблюдава повишаване на серумния креатинин с повече от 0,5 mg/dL или повече от 50% от изходното ниво 1-3 дни след инжектиране на контраст. Честотата на нефропатия, свързана с контрастно вещество, се оценява на 2%-7% (Wolf, 1991).
Докладвани са и системни прояви на нежелани реакции. Тежестта на тези реакции може да варира значително. При леки реакции могат да се появят главоболие, гадене, повръщане и болка в ръцете. Тези симптоми са по-чести при употребата на агенти с висока осмоларност (Greenberger, 1991).

Рискови фактори
Установени са и редица предразполагащи фактори за нежелани реакции на контраста. Най-значимият рисков фактор е предишна реакция към ЙКВ. Индивидите с предишна анамнеза за реакция към ЙКВ имат 2,5 до 44% риск от реакция при повторно излагане. Тези с анамнеза за астма имат 10 пъти по-висок риск от тежка реакция. В допълнение, всяка анамнеза за алергия увеличава три пъти риска от реакция. Сърдечно заболяване, дехидратация, хематологични състояния, метаболитни състояния и екстремна възраст също са включени като рискови фактори (Morcos, 2001).

Профилактика и лечение
Въведени са няколко различни профилактични режима. Кортикостероидите (КС) са крайъгълният камък на тези схеми с H1/H2 блокери, които понякога се препоръчват заедно.

Един от често следваните профилактични режими включва 50 mg перорален преднизон, даден на 13, 7 и 1 час преди прилагане на ЙКВ и допълнително 50 mg перорален дифенхидрамин 1 час преди изследването. Доказателствата за този алгоритъм се основават на констатации на показващи, че рискът от незабавна нежелана реакция при пациенти с предишна анамнеза за нежелана реакция е намалял от 9,1 на 0,5%, когато са използвани нейонни мономерни контрасти и профилактичния режим по-горе (Morcos, 2001).

Като алтернатива на тази премедикация може да се приложат 60-100 mg Methylprednisolon, венозно 1-2 часа преди процедурата и 20-40 mg Chlorpyraminum мускулно 1 час преди изследването (Thomsen, 2006).

След като се появи нежелана реакция към ЙКВ, лечението се основава на тежестта на симптоматиката и основните патофизиологични механизми. Леките реакции като сърбеж и уртикария обикновено се самоограничават и не изискват лечение. Необходимо е поддържането на постоянен венозен достъп, пациентът трябва да се наблюдава, за да се гарантира, че няма да се развият тежки симптоми. Лекият до умерен бронхоспазъм може да се лекува с допълнителен кислород и инхалиран β2 агонист. По-тежките реакции може да изискват прилагане на епинефрин и агресивна обемозаместваща реанимация (Almén, 1994).

Изводи

■ Разработването на нейонни нискоосмоларни ЙКВ значително намали честотата на нежеланите реакции, като повечето са самоограничаващи се и включват предимно дерматологични прояви.

■ Премедикацията с КС се препоръчва само за лица, идентифицирани като рискови от нежелана реакция към ЙКВ.

■ Животозастрашаващи реакции се появяват при до 0,2% от пациентите в зависимост от вида на използвания контраст.

■ Лекарите, извършващи диагностични или терапевтични процедури с помощта на контрастно вещества, трябва да са наясно с потенциала за тези реакции и да са подготвени да лекуват ефективно тежките живото- застрашаващи случаи.

Заключение

Придобитите знания, умения и професионална квалификация са от ключово значение за минимализиране риска при провеждане на образни изследвания с йод-съдържащи контрастни вещества.

Използвани съкращения

ЙКВ-Йод контрастни вещества
КС-Кортикостериоиди
КАП-Кожно-алергични проби
Н1-блокери – блокери на Н1 рецепторите (антихистамини, антиалергични)
Н2- блокери- блокери на Н2 рецепторите (антисекреторни)

Библиография

1. Bottinor W, Polkampally Pr, Jovin I, Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media, Int J Angiol. 2013 Sep; 22(3): 149–154.
2. Singh J, Daftary A. Iodinated contrast media and their adverse reactions. J Nucl Med Technol. 2008;36:69–74
3. Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines on the safe use of iodinated contrast media. Eur J Radiol. 2006 Dec;60(3):307-13. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.06.020. Epub 2006 Sep 11. PMID: 16965884.
4. Shehadi W H. Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. A comprehensive study based on a prospective survey. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1975;124(1):145–152.

5. Bush W H, Swanson D P. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. AJR Am J Roentgenol. 1991;157(6):1153–1161
6. Testing for Drug Hypersensitivity Syndromes, Craig M Rive, Jack Bourke, and Elizabeth J Phillips, Clin Biochem Rev. 2013 Feb; 34(1): 15–38
7. Клинична имунология, клинична алергология, дентална клинична алергология, Б. Петрунов, В. Димитров, Ангелина Киселова-Янева, издателство АРСО, 2009
8. Almén T. The etiology of contrast medium reactions. Invest Radiol. 1994;29 01:S37–S45.
9. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C. et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. Eur J Radiol. 2011;77(3):495–501
10. Lerch M, Keller M, Britschgi M. et al. Cross-reactivity patterns of T cells specific for iodinated contrast media. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(6):1529–1536
11. Kounis N G, Davlouros P, Hahalis G, Mazarakis A. The heart seems to be the primary site and the target of anaphylaxis resulting in the development of Kounis syndrome. Intern Emerg Med. 2012;7 02:S119–S120.
12. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. Radiology. 1993;188:171–178.
13. Thomsen H S, Morcos S K. Radiographic contrast media. BJU Int. 2000;86 01:1–10
14. Wolf G L, Mishkin M M, Roux S G. et al. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic contrast agents, ionic agents combined with steroids, and nonionic agents. Invest Radiol. 1991;26(5):404–410.
15. Greenberger P A, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. J Allergy Clin Immunol. 1991;87(4):867–872
16. Morcos S K, Thomsen H S. Adverse reactions to iodinated contrast media. Eur Radiol. 2001;11(7):1267–1275.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

VENOUS GANGRENEIN A PATIENT WITH OVARIAL CANCER AFTER CHEMOTHERAPY

Anastas Cholakov[1], Bogomila Chesmedzhieva[1], Stefan Stanev[1]
1UMHAT St. George, Clinic of Vascular surgery

Abstract
Venous gangrene is a rare complication of deep vein thrombosis. From a review of the literature it is certain that there is a significant causal relationship between malignancy and venous gangrene. The spread of venous thrombosis at the level of venules and venous part of capillaries leads to venous gangrene. There is a strong pain syndrome to a state of shock, and the limb is swollen and has a grayish-gray color. Arterial pulsations are difficult to detect or not palpable at all. The skin temperature is lowered. Gangrene starts at the periphery, covering all tissues. Hemorrhagic bullae, ecchymoses and skin rashes form. Treatment of venous begins with transfusion of blood, plasma and fluids to overcome hypovolemic shock and arterial spasm. The lower extremities develop venous gangrene more often than the upper extremities. This condition also has an extremely high mortality rate from pulmonary embolism or from a serious underlying disease, such as neoplasms.
Key words: venous gangrene,venous thrombosis, neoplasms

1. INTRODUCTION

Venous gangrene is a rare complication of deep vein thrombosis (DVT) . There is a significant causal relationship between malignancy and venous gangrene. The spread of venous thrombosis at the level of venules and venous part of capillaries leads to venous gangrene. Most common symptoms are: strong pain syndrome to a state of shock, swollen limb with a grayish color, arterial pulsations are difficult to detect or not palpable at all
the skin temperature is lowered gangrene starts at the periphery, covering all tissues, hemorrhagic bullae, ecchymoses and skin rashes form.

Case report

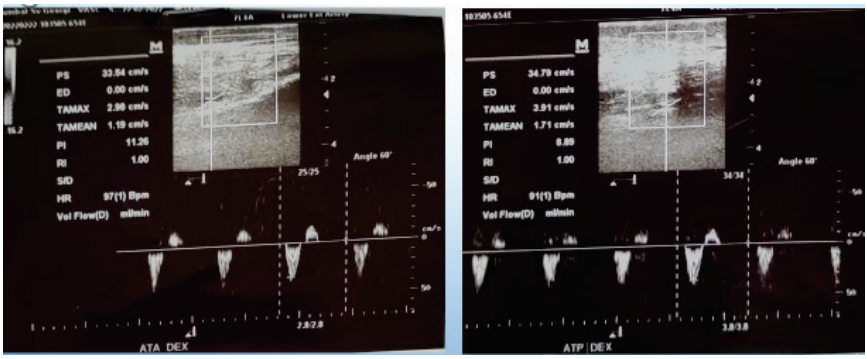
A 65-year-old female with ovarial cancer graded: T3N2M0 with conducted chemoradiotherapy, surgery and post-operative chemoradiotherapy for ovarial cancer at the end of treatment in 2020 and 2021. Five-six days prior to admition in Clinic of Vascular surgery the patient had swelling and pain in the right leg.She did not receive treatment at home. For the last two years she has been examined and monitored for the main diseases.

Clinical status: Slightly damaged general condition, adequate, contact, afebrile. Clear breathing, rhythmic clear heart tones blood pressure145/85, pulse ratio 74 / min. Abdomen soft, painless palpation, no evidence of peritoneal irritation, moderate peristaltic. Angiological status: Swollen right leg with a difference in circumference of about 5 cm from the left. Presence of subfascial hypertension along the entire right leg; positive Homans test on the right, presence of palpable pain along the calf. Present pulses on all palpable places,

including the pedal arteries bilaterally. Distal half of the right foot and toes are livid, with reduced sensorimotor activity, on the back of the foot a few bullae filled with serum-haemorrhagic fluid were found.

Laboratory results and doppler Vascular imaging showed the following features:

Doppler ultrasonography showed venous thrombus formation in lower extremities at femoral and popliteal segments of right leg. Arterial blood flow is still detectable at popliteal, front and rear tibial arteries.



Laboratory deviations - Hemoglobin (HGB) - 93.0 g / l; Higher Blood sugar - Glucose (GLUC) - 12.9 mmol / l;

Therapy: Pentoxifylline 2 amp.i.v.; Clexane 3x0.6 s.c..; Antibiotics, Blood and plasma perfusions; Agapurin 2x400 mg per oss; Novarix 2x650 g per oss; electrolytics infusions 2x 500 ml.i.v.; Furosemide x1 amp i.v.; elevation of the lower extremities.

Course of the disease: patient with anamnestic, clinical and instrumental data on DVT of the right leg with data of pregangrene to gangrene of the right foot. Conducted treatment with low-molecular-weight heparin (LMWH) , elevated position of the lower extremities, antibiotics, bioproducts, venotonic. Complaints of edema and tension decreased significantly, but the foot remained in a subcompensated vital state, with persistent local ecchymoses and bullae with serum-hemorrhagic secretion.

The patient was discharged on therapy with direct oral anticoagulant, venotonics, antibiotics with recommendations on continues follow up by the general practitioner, oncologist and vascular surgeon.

2. DISCUSSION

Gangrene of extremities is generally attributed to arterial occlusion or poor perfusion due to shock, whereas venous gangrene is rare. The thrombophlebitic events in venous gangrene included three distinct phases: (1) phlegmasia alba dolens, (2) phlegmasia cerulea dolens (blue thrombophlebitis), and (3) gangrene. The manifestations of phlegmasia alba dolens include edema, pain, and pale appearance (alba) of the limbs (Haimovici, 1950). In this phase, collateral venous circulation is partially compensated. The failure of collateral venous circulation leads to progression into the phlegmasia cerulea dolens phase. The affected extremity becomes increasingly swollen, which impedes arterial inflow; gangrene is the final stage. More than 50% of the patients with venous gangrene have underlying cancerinduced disseminated intravascular coagulation (DIC). Those of them who survive often have to undergo multiple limb amputations (Lorimer, 1994). A low-flow state with DIC is commonly present and may result in microcirculatory occlusion (Ross, 1961). The ischemic changes in the limbs start distally and may advance proximally, involving the

proximal extremity. These changes are not usually associated with demonstrable peripheral vascular occlusive disease.

In a review article by Haimovici, 388 limbs (321 patients) with ischemic form of venous thrombosis were studied; 51% had venous gangrene, while 49% were thought to have phlegmasia cerulean dolens (Haimovici, 1965). Lower extremities more commonly developed venous gangrene (in 89% of the cases) compared to the upper extremities (11%) (Haimovici, 1965). Neoplasia puts the patients with deep venous thrombosis at a very high risk of developing venous gangrene followed by postpartum state, recurrent thrombophlebitis, and underlying chronic cardiac disease (Haimovici, 1965). Though venous gangrene of the upper extremity is a rare occurrence, early intervention and identification may improve outcome (Kaufman, 1998; Smith, 1985).

The early recognition of venous thrombosis and intensive management of the underlying conditions can influence the final outcome and may prevent limb amputation. Color Doppler sonography is an accessible tool in the examination of venous thrombosis in the extremity(Haimovici, 1965). Venous gangrene treatment is based on therapeutic anticoagulation and thrombolytic therapy. Low-molecular weight heparin is a good choice for patients with active cancer and for pregnant women with good renal function, whereas heparin is used as an alternative in patients with poor renal function(Kaufman, 1998; Smith, 1985). Most clinicians favor heparin as it can be monitored directly and the potential for under-administration can be avoided (Veal, 1951). Anticoagulation can prevent thrombosis propagation but has little impact on reducing the thrombus size. More invasive albeit feasible strategies are systemic thrombolysis and percutaneous catheterdirected thrombolysis (CDT), which involves the administration of plasminogen-activating agents directly into the blood clot, and percutaneous mechanical thrombectomy (PMT). The rate of clot lysis by CDT was better than in the combination treatment using heparin and warfarin therapy (72% vs 12% patency rate at 6 months). Conversely, the combination treatment using CDT and PMT showed success in 80e90% of the patients. The role of combined CDT and PMT treatment need further investigation to confirm the combination was superior to CDT alone, which was shown to be effective in reducing the incidence of thrombolysisrelated pulmonary embolism (Edwards, 1958). Some surgeons suggest fasciotomy in patients with venous gangrene complicated with compartment syndrome-induced tissue edema that can compromise flow into a limb (Warkentin, 2001; Osman, 2007). Amputation should be the last resort because it is difficult to distinguish viable from nonviable tissue. The early recognition of venous gangrene is important as the use of anticoagulant drugs and thrombolytic therapy might save the limb from amputation. The anticoagulant agent is the first choice. However, if limb cyanosis develops, CDT or CDT plus PMT may be considered as salvage therapy (Edwards, 1958). In our case, the patient received chemotherapy for ovarial cancer. She suffered from Arterial hypertonia, COPD, diabetes type 1. Although she was first diagnosed with ischemia due to cardiac and diabetic symptoms, the swelling and cyanosis gradual progressed despite normal blood pressure. The differential diagnosis of wet gangrene includes venous thrombosis and infection by putrefying bacteria (Porth, 2007). Venous thrombosis was considered as the most likely diagnosis. Potential underlying causes of venous gangrene in our case were diabetes and cancer-related chronic disease. The unique presentation of our case illustrates the possibility of venous gangrene developing in patients with ovarial cancer following chemotherapy.

3. CONCLUSION

The early recognition of venous thrombosis and intensive management of the underlying conditions can influence the final outcome and may prevent limb amputation, especially in cases of paraneoplastic venous thrombosis. High elevation of leg with regular passive flexion to express the entrapped blood diminishes venous engorgement and allows fresh arterial blood to enter (Veal, 1951). However, this should not be practiced considering the risk of dislodgement of the clot and causing pulmonary embolism(Edwards, 1958), though the opinion has been changed about patients' need for bed rest after deep venous thrombosis. Treatment with warfarin may contribute to the pathogenesis of cancer-associated venous limb gangrene by leading to severe

depletion of protein C while failing to reduce thrombin generation.The current evidence suggests that low-molecular-weight heparin provides promise as a safe and effective measure in the management of venous thromboembolism and gangrene (Weaver, 1988; Warkentin, 2014)

Anticoagulation can prevent thrombosis propagation but has little impact on reducing the thrombus size. More invasive strategies are systemic thrombolysis and percutaneous catheterdirected thrombolysis (CDT), which involves the administration of plasminogen-activating agents directly into the blood clot, and percutaneous mechanical thrombectomy (PMT). The rate of clot lysis by CDT was better than in the combination treatment using heparin and warfarin therapy (72% vs 12% patency rate at 6 months)

ACKNOWLEDGMENTS:
Anastas Cholakov – clinical case description and interpretation, literature review
Bogomila Chesmedzhieva – clinical case interpretation, literature review
Stefan Stanev – literature review

REFERENCES

Haimovici H (1950). Gangrene of the extremities of venous origin;review of the literature with case reports. Circulation. 1950; 1(2):225-240.

Lorimer JW (1994), Semelhago LC, Barber GG. Venous gangrene of the extremities. Can J Surg. 1994;37(5):379-384.

Ross JV Jr (1961), Baggenstoss AH, Juergens JL. Gangrene of lower extremity secondary to extensive venous occlusion. Circulation. 1961;24:549-556.

Haimovici H (1965). The ischemic forms of venous thrombosis. 1. Phlegmasia cerulea dolens. 2. Venous gangrene. J Cardiovasc Surg (Torino). 1965;5-18(Suppl):164-173.

Kaufman BR (1998), Zoldos J, Bentz M, Nystro¨m NA˚ . Venous gangrene of the upper extremity. Ann Plast Surg. 1998;40(4):370-377.

Smith BM, Shield GW, Riddell DH, Snell JD. Venous gangrene

Veal JR (1951**)**, Dugan TJ, Jamison WL, Bauersfeld RS. Acute massive venous occlusion of the lower extremities. Surgery. 1951;29(3): 355-364.

Warkentin TE (2001). Venous limb gangrene during warfarin treatment of cancer-associated deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 2001;135(8 pt 1):589-593.

Osman KA (2007), Ahmed MH, Abdulla SA, Bucknall TE, Rogers CA. Venous gangrene and cancer: a cool look at a burning issue. Int Semin Surg Oncol. 2007;4:7.

Edwards WS (1958). Observations on the pathogenesis and management of massive venous occlusion. Surgery. 1958;43(1):153-163.

Porth C (2007). Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. https://books.google.com.tw/books? id¼57RQC-3OPtUC.

Warkentin TE (2015), Cook RJ, Sarode R, Sloane DA, Crowther MA. Warfarin-induced venous limb ischemia/gangrene complicating cancer: a novel and clinically distinct syndrome. Blood. 2015;126:486e493.

Weaver FA (1988), Meacham PW, Adkins RB, Dean RH. Phlegmasia cerulea dolens: therapeutic considerations. South Med J. 1988;81:306e312.

Warkentin TE (2014**)**. Anticoagulant failure in coagulopathic patients: PTT confounding and other pitfalls. Expert Opin Drug Saf. 2014;13:25e43.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

RAISING AWARENESS ON RARE PAEDIATRIC CASES DURING COVID-19 CRISIS

Bogomila Cheshmedzhieva[1], Lubima Despotova-Toleva [2,3], Stefan Stanev[1]

1 Clinic of Vascular Surgery, UMHAT "St. George" Plovdiv, Bulgaria
2 Bulgarian Long Term and Palliative Care Society, Bulgaria
3 Department of Urology and General Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Резюме
Venous thromboses among children are very rare and, over ninety percent of cases are related to disease and/or manipulation/intervention. With the onset of the COVID-19 crisis and the described covid-related coagulation disorders, defined as covid-associated coagulopathy and development of venous thromboses, as well as the multisystem inflammatory syndrome in children, we have turned our attention to the timely diagnosis of VTE in children with active COVID-19 or post-covid syndrome.
We present 3 pediatric case studies of deep vein thrombosis of the legs after convalescence from COVID-19, none of the children having been vaccinated. After successful conservative treatment, they were discharged from the vascular surgery clinic with continued therapy and recommendation, and none of these children have been rehospitalized to date. Although SARS-CoV-2 infection in children can occur with minimal or no symptoms, it should be considered as a factor increasing the risk of thrombotic complications in the pediatric patient population.
Key words: children, COVID-19, venous thrombosis

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Венозните тромбози в детска възраст са много редки (0,07 – 0,14 на 10 000 деца) и обикновено се появява на фона на вече съществуващо заболяване и/или проведени интервенции/манипулации, като предимно са засегнати новородени и тийнейджъри (Spentzouris, 2015). В повечето случаи ВТЕ се свързва с поставен централен венозен катетър в до 90 % при новородените и до 60% при по-големите деца (Jaffray, 2018; García-Boyano, 2021). В някои случаи причината за възникването на венозния тромбемболизъм (ВТЕ) при тях остава неясна. Клиничното ръководство за лечение на ВТЕ при деца е от 2018 г (Witmer, 2020; Monagle, 2018; Chalmers, 2018) и съответно е необходимо да бъде ревизирано с оглед променената реалност в условията на КОВИД-19. През 2020 бяха публикувани някои терапевтични опции (Bosch, 2020). С настъпването на КОВИД-19 кризата и описаните, свързани с КОВИД нарушения в коагулацията, определени като КОВИД-асоциирана коагулопатия и развитие на венозни тромбози (Bosch, 2020; Cuker, 2021; Mitchell, 2021), както и с мултисистемния възпалителен синдром при децата (Whitworth, 2021; Noni 2022; Al-Ghafry, 2021; Saleh, 2021) е необходимо да насочим своето внимание към своевременното диагностициране на ВТЕ при деца, боледуващи или преболедували от КОВИД-19 (Del Borrello, 2021).

2. ЦЕЛ

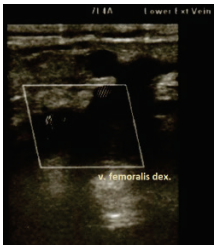
Чрез представянето на три клинични случая на много редкия при децата ВТЕ да заотрим вниманието на ОПЛ, педиатри и лекари от други специалности върху проблемите на свързания с КОВИД-19 ВТЕ при децата и да инициираме промяна в съществуващите ръководства за лечение на ВТЕ при децата, като се вземат предвид ковидасоцииираната коагулопатия и веротността децата да развият ВТЕ, вкл. в рамките на мултисистемния възпалителен синдром.

Материал и методи: описание на три педиатрични случая на ВТЕ.

3. РЕЗУЛТАТИ

Клиничен случай 1

Дете от мъжки пол на 12 годишна възраст, преди 2 седмици семейството излязло от карантина по повод COVID-19 след положителни тестове на родителите. Детето не е изследвано, но е имало епизоди на температура и лека кашлица. Един ден преди хоспитализа цията детето съобщило за оток на десен крак и болка при ходене. От статуса и изследванията: оточен десен долен крайник , с наличие на субфасциална хипертензия на дясна подбедрица. Налични пулсации на всички предилекционни палпаторни места. Симптоми на Хоманс и Моузес положителен. (+) вдясно, отрицателен (-) вляво. Наличие на тотално оклузивен тромб в лумена на v. iliaca. ext. dex и v.femoralis dex (фиг 1). Проходима v.s.m. dex. Регистрирани са следните отклонения от лабораторните показатели: С-реактивен протеин (CRP) - 217.0 mg/l; СУЕ (ESR) - 77 mm/h; Фибриноген (Fbg) - 6.63 g/l. След консултация с педиатър е направена лицева пулмография, която не показа патологични находки.



Фиг 1. Хипоехогенен тромб във в. феморалис декс.

Проведена терапия в клиниката по съдова хирургия: - Clexane 2x 0,4 s.c. за първите 5 дни; Heprain 3x 5000 UI /24 часа за остатъка от пролежаването; Ketoprofen 2x 1amp.; Spasmalgon 1 tab. Дневно; елевация на крайниците; раздвижване с ластичен бинт. Добър терапевтичен отговор. Раздвижен 48ч след корекцията на терапията.

Изход от заболяването Изписан на девети ден след хоспитализация с клинично подобрение, без динамика в ехографската находка

Терапия в домашни условия: Fraxiparine 2x 0,6 s.c. до пълна реканализация; Detralex 2x 500mg; еластокомпресивен чорап 2ра. степен на компресия; елевация на крайници по време на почивка; Dexofen 25mg. tab. п.н. след хранене.

Клиничен случай 2

Дете от женски пол на 14 годишна възраст с анамнеза за спонтанен аборт, преболедувала COVID-19, лекувана в дома. Съобщава за болка и оток на ляв долен крайник с давност 2 дни. Обективно състояние при приемането: Оточен ляв крак с разлика в обиколките от 5 см. спрямо десният. Наличие на субфасциална хипертензия по цялото протежение на левият крак; проба на Хоманс и Рамирез /+/ положителна в ляво. Пулс на всички палпаторни места. Проведени изследвания: Доплеровата сонография визуализира тромбоза на v.iliaca ext., v.femoralis и v.poplitea sin., при проходими v.saphena magna и v.saphena parva sin. Параклиничните изследвания бяха без отклонения, с изключение на d-димер (D-Dimer) - 15.82 mg/l. Направената пулмография показа липса на патологична находка.

Ход на заболяването и терапия в стационара: Clexane 2x0.6 с.к.; водно-солева реанимация 500 мл.и.в.; декливно положение на долните крайници; раздвижване с еластокомпресия; наблюдава се бързо обратно развитие на субективните оплаквания.

Изход от заболяването: детето бе изписано на 8-мия ден след хоспитализацията, активно раздвижено с ластична компресия при пълно обратно развитие на субективните оплаквания.
Терапия за дома и препоръки: Sintrom по схема; еластокомпресия 2-ра степен; венотоник; препоръка за изследване за тромбофилии. Спонтанният аборт би могъл да се обсъди и в светлината на КОВИД-19, като се направи проучване.

Клиничен случай 3

Дете на 17 години. Анамнестично преживяна феморо-поплитеална флеботромбоза в ляво през 2014г. Изписана на терапия със Синтром по схема. От няколко месеца е спряла приема на антикоагулант и спряла да носи еластокомпресивен чорап. От 3 дни се оплаквала от болки в гърлото и лека форма на кашлица, за което посетила личният лекар и терапия с Azithromycin 500mg 1таб. дневно.; От 2 дни е с оплавания от оток и чувство на подуване на десния долен крайник. Обективно: оточен десен долен крайник с разлика в обиколките на ниво бедро и подбедрична мускулатура - 3см.; налични пулсации на всички предилекционни места; Хоманс (+) положителен вдясно, отрицателен (-) вляво; фебрилитет - 38ºC.

От проведените изследвания: параклинични изследвания – без отклонения; PCR тест за SARS-CoV-2 - /+/ положителен; Доплер-ехографското изследване показа наличие на тотално - оклузивен тромб в лумена на v. fem. et v. popl. dex. и наличие на субтотално - оклузивен тромб в лумена на v. iliaca ext. dex.; пулмография без патологична находка. Проведени консултации с педиатър и инфекционист.

Терапия в клиниката по съдова хирургия: Clexane 2x 0,4 s.c.; елевация на крайниците; Ceftriaxone 2x 1g. i.v.; Levofloxacine 2x 500mg i.v.; Detralex 2 x 500mg.; Vit. C; Vit D3.

Изход от заболяването: изписана на 6 ден при липса на субективни оплаквания и активно раздвижена с ластична компресия. Издадена е препоръка за карантина.

Терапия за дома и препоръки: Pradaxa 2x150mg; еластокомпресивен чорап 2-ра степен на компресия 7/8, Detralex 2x500mg, елевация на крайнците при покой; да бъде проведена медико-генетична консултация за тромбофилия - R506Q, 4G/5G , G20210A , C677T.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С нарастването на броя на пациенти от всички възрастови групи, преживели COVID-19 инфекция е уместно да се повиши вниманието към тромботични усложнения при децата, каквито, макар и рядко, вече са докладвани в научната литература през последните 2 години. Подобни случаи вече се откриват и лекуват и у нас. В никой от трите представените от нас случая на децата не е била поставена ваксина. Независимо, че инфекцията със SARS-CoV-2 при деца може да протече и с минимална или липсваща симптоматика, тя би трябвало да се разглежда като фактор, увеличаващ риска за тромботични усложния при популацията детски пациенти.

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ПРИНОС:

Богомила Чешмеджиева – описание на клиничен случай и интерпретация на клинични случаи, литературна справка

Любима Деспотова-Толева - интерпретация на клинични случаи, литературна справка

Стефан Станев - описание на клиничен случай, литературна справка

ЛИТЕРАТУРА

Spentzouris G (2015), Gasparis A, Scriven RJ, Lee TK, Labropoulos N. Natural history of deep vein thrombosis in children. Phlebology. 2015 Jul;30(6):412-7.

Jaffray J (2018**)**, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer. 2018 Mar;65(3).

García-Boyano M (2021**)**, Caballero-Caballero JM, García Fernández de Villalta M, Gutiérrez Alvariño M, Blanco Bañares MJ, Climent Alcalá FJ. Risk factors determining central

venous access device-associated deep vein thrombosis resolution in children: a retrospective study. Eur J Pediatr. 2021 Jun;180(6):1907-1914.

Witmer C (2020**)**, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. Blood. 2020 Jan 30;135(5):335-343.

Monagle P (2018), Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, Chan AKC, Hanson S, Male C, Meerpohl J, Newall F, O'Brien SH, Raffini L, van Ommen H, Wiernikowski J, Williams S, Bhatt M, Riva JJ, Roldan Y, Schwab N, Mustafa RA, Vesely SK. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3292-3316.

Chalmers E (2011**)**, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, Williams M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. Br J Haematol. 2011 Jul;154(2):196-207. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08543.x. Epub 2011 May 20. PMID: 21595646.

Bosch A (2020), Albisetti M. Management of Venous Thromboembolism in Children: Current Recommendations and Therapeutic Options. Ther Clin Risk Manag. 2020 Jul 28;16:673-679. doi: 10.2147/TCRM.S218622. PMID: 32801724; PMCID: PMC7395688.

Cuker A (2021), Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, Davila J, DeSancho MT, Diuguid D, Griffin DO, Kahn SR, Klok FA, Lee AI, Neumann I, Pai A, Pai M, Righini M, Sanfilippo KM, Siegal D, Skara M, Touri K, Akl EA, Bou Akl I, Boulos M, Brignardello-Petersen R, Charide R, Chan M, Dearness K, Darzi AJ, Kolb P, Colunga-Lozano LE, Mansour R, Morgano GP, Morsi RZ, Noori A, Piggott T, Qiu Y, Roldan Y, Schünemann F, Stevens A, Solo K, Ventresca M, Wiercioch W, Mustafa RA, Schünemann HJ. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Blood Adv. 2021 Feb 9;5(3):872-888.

Mitchell WB (2021), Davila J, Keenan J, Jackson J, Tal A, Morrone KA, Silver EJ, O'Brien S, Manwani D. Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. Pediatr Blood Cancer. 2021 Jul;68(7):e28975

Whitworth H (2021), Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, Cohen CT, Diaz R, Diorio C, Goldenberg NA, Jaffray J, Keegan J, Malone K, Randolph AG, Rifkin-Zenenberg S, Leung WS, Sochet A, Srivaths L, Zia A, Raffini L. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. Blood. 2021 Jul 15;138(2):190-198

Noni M (2022), Koukou DM, Tritzali M, Kanaka-Gantenbein C, Michos A, Spoulou V. Coagulation Abnormalities and Management in Hospitalized Pediatric Patients With COVID-19. Pediatr Infect Dis J. 2022 Jul 1;41(7):570-574.

Al-Ghafry M (2021), Vagrecha A, Malik M, Levine C, Uster E, Aygun B, Appiah-Kubi A, Vlachos A, Capone CA, Rajan S, Palumbo N, Misra N, Mitchell EC, Wolfe LC, Lipton JM, Shore-Lesserson L, Acharya SS. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the prothrombotic state: Coagulation profiles and rotational thromboelastometry in a MIS-C cohort. J Thromb Haemost. 2021 Jul;19(7):1764-1770

Saleh NY (2021), Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahem RA, Khalil FO, Abdelgawad AS, Mahmoud AA. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. BMC Pediatr. 2021 Mar 25;21(1):144.

Del Borrello G (2021), Giraudo I, Bondone C, Denina M, Garazzino S, Linari C, Mignone F, Pruccoli G, Scolfaro C, Spadea M, Pollio B, Saracco P. SARS-COV-2-associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. J Thromb Haemost. 2021 Feb;19(2):522-530.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

МАГНИТНО - РЕЗОНАНСНАТА ТОМОГРАФИЯ В МЕДИЦИНСКАТА ПРАКТИКА

L. Chervenkov [1,2], N. Sirakov [2,3], S. Tsvetkova [1], M. Stoeva [1,2], K. Doykova [1], A. Hilendarov [1], M. Peycheva [4], G. Kostov [5], M. Doykov[6]

1 – Department of Diagnostic Imaging, Medical Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
2 – Translational Neuroscience Complex, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
3 – Department of Diagnostic Imaging, Dental allergology and Physiotherapy, Dental Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
4. Department of Neurology, Medical Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
5. Department of Special Surgery, Medical Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
6. Department of Urology, Medical Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

1.РЕЗЮМЕ

Магнитно резонансната томография (МРТ) е основен диагностичен процес през последното десетилетие. Първоначално използването на МРТ е било предимно насочено към диагностиката на централната нервна система, след което е получила признание за изследване на мускуло-скелетната област. Движението по време на сърдечния цикъл, дишането, и перисталтиката поставят голямо предизвикателство пред МРТ на торакс и абдомен . Първоначално МРТ на коремните органи е започнала с изследването на черния дроб и бъбреците и се е използвала предимно за верифициране на солидни лезии. В последните години с развитието на хардуера и софтуера на МР томографи, изследването се превръща в метод на избор за изследване на целия корем и малък таз, като се достигна до развитието на МР колонография.

МРТ на мозъка е специализирано изследване, което се използва за оценка на редица неврологични състояния. Това е основният метод за изследване на състояния като множествена склероза и главоболие и се използва за характеризиране на инсулти и заемащи пространство лезии.

Keywords: MRI, fMRI, tractography, МРТ, фМРТ, трактография

2. ДИСКУСИЯ

Магнитно резонансната томография (МРТ) е основен диагностичен процес през последното десетилетие. Първоначално използването на МРТ е било предимно насочено към диагностиката на централната нервна система, след което е получила признание за

изследване на мускуло-скелетната област. Движението по време на сърдечния цикъл, дишането, и перисталтиката поставят голямо предизвикателство пред МРТ на торакс и абдомен . Първоначално МРТ на коремните органи е започнала с изследването на черния дроб и бъбреците и се е използвала предимно за верифициране на солидни лезии. В последните години с развитието на хардуера и софтуера на МР томографи, изследването се превръща в метод на избор за изследване на целия корем и малък таз, като се достигна до развитието на МР колонография.(1-8)

МРТ на мозъка е специализирано изследване, което се използва за оценка на редица неврологични състояния. Това е основният метод за изследване на състояния като множествена склероза и главоболие и се използва за характеризиране на инсулти и заемащи пространство лезии.(1-8)

Предимства на МРТ:

- Изследването не използва йонизираща радиация.
- Няма демонстрирани краткотрайни или дългосрочни странични ефекти.
- Вариабилна дебелина на среза , във всяка възможна проекция
- По-добра контрастна резолюция и отграничаване на тъканите.
- Многобройни секвенции за точно отдиференциране на патологичната находка.
- Множество детайли без използване на контраст.
- Много по-добра диагностична стойност при изследване на меки тъкани, лигаменти, ставна капсула, мозъчна тъкан.

Недостатъци на МРТ:

- Изследването е продължително
- Трудно поносимо при пациенти с клаустрофобия
- Дълъг списък от чакащи пациенти
- Силният шум по време на изследването може да се понася тежко от определен тип пациенти.
- Ниска диагностична стойност сравнена с КТ при диагностика на кости, въздух

МРТ секвенции: T1WI, T2WI, FLAIR, PDWI, ADC, GE, Perfusion, fMRI, BOLD образи, MRA, MRV, Post-Gd образи, 3D образи, MR артрограми, DWI, STIR и други.

Най – лесният начин да идентифицираме Т1 секвенция е като погледнем течностите (пр. цереброспиналната течност във вентрикулите). Течностите нормално изглеждат хипоинтензни на Т1 секвенции. Движещата се кръв също е хипоинтензна, бялото мозъчно вещество е по – хиперинтензно от сивото, костите са хипоинтензни, както и въздуха. Патологичните процеси обикновено повишават водното съдържание на тъканите.

Най – лесният начин да отдиференцираме Т2 секвенция е като отново видим изпълнените с течност пространства, които в Т2 изглеждат хиперинтензни.

При Т1 секвенция с к.м. усилване, съдовите структури и патологичните лезии с повишена васкуларизация се представят хиперинтензни в Т1 (пр. хемангиом, лимфангиом, хемангиоендотелиом, сарком на Капоши, ангиосарком, хемангиобластом; възпалителен процес)

Патологичен процес без васкуларизация не променя интензитета си - не каптира контрастно вещество.

FLAIR е специална секвенция с дълго T1, която премахва сигнала от течност в изображенията. Използва се за откриване на недобре изразени промени по периферията на хемисферите и в перивентрикуларния регион, близо до ликвора. Секвенцията се използва при инфаркт, МС, САХ, травми на главата. FLAIR + C се използва и при менингит.

МР ангиографията позволява диагностика на аневризми, стенози/оклузии на базата на мозъчни инсулти, дисекации, артериовенозни малоформации. МР венографията показва венозни оклузии и тромбози, венозния дренаж , AVM.

TOF техниката извлича контраста между стационарни тъкани и движещата се кръв. За да идентифицираме TOF е необходимо да оценим съдовете, които изглеждат хиперинтензни.

Дифузия

Дифузията отразява свободното движение на водните молекули. Представлява общото движение във веществото от област на висока концентрация към област на по-ниска концентрация. При по-голяма клетъчна плътност то е редуцирано – рестрикция на дифузията. Изготвят се ADC "карти" – количественото представяне на дифузията. Дифузията характеризира туморни процеси, остър от хроничен исхемичен инсулт. Дифузията е съвкупност от много фактори, но най важният от тях е наречен B - value. Той варира от 50 до 3000, като промяната му въздейства на градиентната амплитуда. Колкото е по-висок този B фактор, толкова е по- чувствителна секвенцията към явленията на молекулна дифузия.

Перфузия

Перфузията представлява измервания на микроциркулаторните параметри като притока на кръв, обем на кръвта и транзитно време .Тя добавя значителна стойност към функционална диагностика на много общи заболявания. Перфузията е от значение, например за изследвания за деменция и травма, дава оценка на исхемичната зона в остър исхемичен инсулт (в комбинация с дифузия). Предназначението и е да улесни вземането на решения за лечение, изследва вътречерепните съдови малформации във връзка с невроинтервенционални процедури, дава предоперативна класификация и окачествява мозъчните тумори. Също така допринася за наблюдението при различни видове терапия.

Спектроскопия

Магнитно резонансната спектроскопия е техника която ни дава информация за промените в концентрацията на дадени метаболити в мозъчните структури, което ни позволява да интерпретираме правилно променената мозъчна тъкан.

Трактография

Магнитно - резонансната трактография е нов неинвазивен метод за изобразяване на невралните трактове на главния мозък. МР Трактографията е метод който ни показва по какъв начин са свързани отделните региони на главния мозък, както и какви нарушения са настъпили при пациенти с различни видове патология. Магнитно - резонансната трактография може да бъде изпълнена като допълнение към стандартно изследване при

пациенти с туморни формации, инсулти, травми и съдови аномалии, а също така и като самостоятелно изследване.

fMRI

fMRI позволява оценка на мозъчните функции, показва пространствени взаимоотношения между функционално важни зони и лезии, позволява предоперативна оценка на оперативен достъп, предоперативна оценка на оперативния обем, постоперативен контрол и е част от невронавигационните системи. fMRI е много чувствително и прецизно изследване за което обаче е нужно пълно съдействие от страна на пациента (изследването не може да се проведе ако пациента не е комуникативен). Под анестезия изследването не може да бъде проведено.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Често МРТ е втора линия на изследване на заболяванията на главата и шията. МРТ е по – добър от КТ при стадиране на малигнените заболявания. МРТ - характеризира лезиите по – добре от КТ. Метод на избор при орбитални лезии. МРТ е методът на избор за изследване на гръбначния мозък. КТ и миелография се използват ако не разполагаме с МРТ или МРТ е контраиндициран. МРТ - метод на избор при гръбначномозъчна инфекция, компресия и за оценка на кауда еквина.

РЕФЕРЕНЦИИ

1. Horowitz AL. MRI Physics for Physicians. Springer Science & Business Media. (1989) ISBN:1468403338

2. Mangrum W, Christianson K, Duncan S et-al. Duke Review of MRI Principles. Mosby. (2012) ISBN:1455700843.

3. Velkova, K., Sirakov, N., Chervenkov, L., & Stoeva, M. (2016). Imaging in translation neurosciences. Rentgenologiya i Radiologiya, 55(4), 288-291.

4. Georgiev A., Tsvetkova S., Chervenkov L., Doykova K. (2021). Pelvic kidney with double, venous drainage. Radiology Case Reports 16(3), 461-463.

5. Peycheva, M. V., Chervenkov, L., Harizanova, Z., Ahmed-Popova, F., & Zahariev, Z. I. (2022). Ultrasound fusion imaging system in neurology practice. Folia Med (Plovdiv), 64(4), 667-671.

6. Doykov, M., Chervenkov, L., Tsvetkova-Trichkova, S., Doykova, K., & Georgiev, A. (2022). Assessment of the Utility of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Initial Detection of Prostate Cancer. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 10(B), 1840–1845. https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10401

7. Chervenkov, L., Stoeva, M., & Sirakov, N. (2021). Morphological evaluation of the Lateral Geniculate Nucleus and primary visual cortex using 3T MRI in patients with primary open-angle glaucoma. Rentgenologiya i Radiologiya, 60(2), 132-135.

8. Peycheva MV, Zahariev ZI, Velkova KG, Chervenkov L. Characteristics of Unstable Carotid Plaques - New Image Modalities. Folia Med (Plovdiv). 2019 Mar 31;61(1):26-33. doi: 10.2478/folmed-2018-0037. PMID: 35575680.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

МУЛТИПАРАМЕТРИЧЕН МРТ НА ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА – НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА СТАДИРАНЕ ЧРЕЗ СИСТЕМАТА PI-RADS 2

Л. Червенков[1,2], М. Дойков[3], К. Дойкова[1], С. Цветкова[1], А. Георгиев[1], А. Хилендаров[1], Г. Костов[4], А. Василска[1], М. Стоева[1,2], Н. Сираков[2,5]

1 – Катедра образна диагностика, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
2 – Комплекс по транслационна невронаука, Медицински университет – Пловдив
3 – Катедра по урология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
4 - Катедра по специална хирургия, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
5 - Катедра по образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

1. Резюме

Ракът на простатата е втори по честота и петата причина за смърт при мъжете. Съвременният метод за изследване на простатния карцином е мултипараметричното магнитно – резонансно скениране. Мултипараметричният MRI (mpMRI) на простатата съчетава анатомична информация от T2 секвенция, заедно с функционалната информация от дифузия (DWI) и динамично усилване на контраста (DCE). В някои ситуации могат да се използват и други техники като MR спектроскопия (MRS). Откриването и локализирането на клинично значим рак на простатата при пациенти с отрицателна биопсия или без предишна биопсия е основното предимство на mpMRI.

T2 секвенцията се ползва за точна оценка на анатомията на простатата, най – вече на транзиторната зона. Секвенцията дава възможност и за инвазията на съседните структури. DWI измерва движението на водните молекули и е ключов елемент от mpMRI. DCE е параметър, който позволява отдиференцирането на PI-RADS 3 от PI-RADS 4 категории според най – новата система за оценка PI-RADS (v2.1).

Представена е нова рентгенологична класификация на простатния карцином озаглавена PI-RADS 2.1, чиято цел е да стандартизира техниките ползвани при mpMRI, както и да стандартизира номенклатурата при описанието на находките, както и да подобри комуникацията между клиниките и да осигури съвременно обучение на студентите, специализантите и специалистите по урология и образна диагностика. Препоръчва се ползването на поне 3T магнитен резонанс, тъй като подобрява визуализацията на тумора, най – вече при дифузията.

Keywords: Prostate, mpMRI, PI-RADS, cancer, простата, магнитно – резонансна томография

2. Материал и методи

Проведено е проучване, включващо 53 пациента на възраст от 44 до 82 г., които са диагностицирани със сигнификантен простатен карцином в урологичното отделение на УМБАЛ „Каспела“ в периода Март – Ноември 2021 г посредством клинично и посредством ултразвуково изследване. Пациентите в последствие са скенирани с 3T МРТ в изследователския комплекс по транслационна невронаука към МУ – Пловдив, след което са биопсирани.

3. Резултати

Изследването включва 53 пациента със средна възраст 66г. Стойностите на PSA варират от 2 ng/mL до 183 ng/mL, със средна стойност 8,40 ng/mL. Пациентите със стойност под 4 ng/mL са 9,4% от случаите, а тези със стойност над 4 ng/mL са 90,6%. Суспектни за карцином лезии са открити при 43 от пациентите и най – често се откриват в периферната зона и средната част на жлезата. 43 лезии са видими на T2, от които 27 са в периферната зона, а 16 в транзиторната зона. Видими на DWI са 40 лезии, от които 26 са с периферната зона, а 14 в транзиторната зона. 39 лезии са открити на ADC map, 25 в периферната зона и 14 в транзиторната зона. При динамично контрастно усилване са открити 30 позитивни лезии, 20 в периферната зона и 10 в транзиторната зона.

Наблюдавахме 83,2% съвпадение между откритите на МРТ карциноми и потвърдените на TRUS биопсия с чувствителност 91,43% и специфичност 75%. При 9 пациента, класифицирани PI – RADS 3, 5 са с негативна биопсия, 4 са с открит карцином. При 21 случая, класифицирани PI – RADS 4, 20 са с позитивна биопсия, 1 с негативна. От 13 пациента, класифицирани PI – RADS 5, 12 са позитивни, 1 е отрицателен на TRUS биопсия.

Нивото на PSA не се отчита като високо достоверен маркер за карцином при сравнение с високите стойности на PSA и положителни на TRUS биопсия пациенти, ROC кривата показва AUC – 0.539 (95% CI:0.363 до 0.712, p=0.662).

4. Дискусия

Ракът на простатата е втори по честота при мъжете и петата водеща причина за смърт в световен мащаб. Ракът на простатата може да бъде асимптоматичен в ранния стадий и често има бавен ход, който може да изисква само активно наблюдение. Въз основа на оценките на GLOBOCAN през 2018 г. в целия свят са съобщени 1 276 106 нови случая на рак на простатата, с по-голямо разпространение в развитите страни. (1)

Ракът на простатата може да бъде асимптоматичен в ранния стадий и често има индолентен ход и може да изисква минимално или дори никакво лечение. Най-честото оплакване обаче

е затруднено уриниране, повишена честота на уриниране и никтурия, всички симптоми, които могат да възникнат и от хипертрофия на простатата. В напреднал стадий простатния карцином дава костни метастази.

Честотата на рака на простатата е силно променлива в световен мащаб. Стандартизираният по възраст процент пациенти (ASR) е най-висок в Океания (79,1 на 100 000 души) и Северна Америка (73,7), следван от Европа (62,1). И обратно, Африка и Азия имат честота, по-ниска от тази в развитите страни (съответно 26,6 и 11,5). (2)

В момента диагностичния алгоритъм на изследване на карцинома на простатата включва следене на количеството на PSA и при наличие на суспектна находка уточняване с TRUS биопсия под ехографски контрол. Предизвикателство е намирането на тумори в предната част на простатата и те често биват пропускани на биопсия, освен ако не достигнат размер 12 – 20 мм, което забава диагностиката.

МРТ се ползва за неинвазивен метод за изследване на простатата и околните структури от 80те години на миналия век. Първоначално МРТ е имал роля при локалното стадиране при доказани с биопсия тумори, ползвайки Т1 и Т2 секвенциите. Напредъкът на технологията (софтуера и хардуера) позволиха разработването на мултипараметричен МРТ (mpMRI) включващ Т2 секвенция, DWI, ADC и DCE. Тези технологични новости, подкрепени от натрупания опит в областта на скенирането на простатата подобриха значително диагностичните възможности.

Мултипараметирчният МРТ, комбиниращ Т2 секвенция с дифузия и динамично контрастно усилване се налага като метод на избор в последните години. (3-8) Методът дава обещаващи резултати в откриването, локализацията, стратифицирането на риска и стадирането. (9,10,11,12, 24)

Т2 е основната секвенция използвана при скенирането. Тя предоставя висока пространствена резолюция и дефинира транзиторната, централната зона, еякулаторните дуктуси, предната фибромускуларна строма, семенните мехурчета и уретрата. Невроваскуларните снопове също се отграничават добре в Т2. Периферната зона има висок сигнал в Т2, заради по – високото си водно съдържимо, а карциномите се визуализират като хипоинтенсни лезии. При бенигнена хипертрофия на простатата същата изглежда хетероинтенсна, което затруднява откриването на тумора, което налага ползването на функционални техники. Степента на хипоинтенсност е във връзка с Глисоновата класификация.

Дифузията (DWI) е функционална секвенция, която измерва хаотичното Брауново движение на водните молекули в тъканите. ADC (apparent diffusion coefficient) определя количествено водната рестрикция и изисква поне 2 изображения с различен градиент и амплитуда (b value). Извършването на DWI изисква поне 2 b фактора за калкулация на ADC. По – ранни проучвания показаха изискването на максимално b value 1000 s/mm^2, но последните проучвания сочат, че ползването на b value 2000 с/мм^2 което е възможно единствено при поне 3Т магнитен резонанс, позволява супресия на сигнала от нормалната простата и показва по – детайлно туморите. (13) DWI е широко достъпна техника и се счита за най-важната функционална секвенция в mp-MRI. Функционалното изобразяване (DWI, DCE и спекстроскопията) помага за разграничаването на рака от доброкачествени аномалии като простатит, фиброза, белези, постбиопсични кръвоизливи или пострадиационни промени. DWI се счита за доминираща секвенция за идентифициране на тумори в

периферната зона. Той е и най-полезният от всички функционални образни методи за откриване на тумори в преходната зона. Многобройни проучвания показват, че DWI е най-ефективната от mp-MRI за откриване на рак на простатата, като по този начин подобрява диагностичните показатели на mp-MRI.

DCE серията представлява бърза T1 секвенция преди, по време на и след аплициране на контрастен болус със скорост 2-4 мл/с. По времена DCE секвенцията туморите демонстрират ранно и високо амплитудно контрастиране, последвано от бърз washout. DCE секвенциите позволяват откриването на резидуални/рецидивни тумори. (24)

Въпреки че ползването на T2 е понякога достатъчно, се препоръчва и извършване на функционални серии за по – доброто характеризиране на тумора на простатата.(14, 15, 16) В диагностичен мета-анализ на седем проучвания, de Rooij et al. разкри висока обща чувствителност и специфичност на mp-MRI, използвайки T2WI, DWI и DCE MRI. Чувствителността и специфичността са съответно 0,74 и 0,88.(17) Няколко проучвания показват ползата от функционално изобразяване на простатния рак в периферната зона. (18,19,20) Туморният обем е документиран прогностичен фактор за изхода на заболяването и точното му измерване е задължително за успеха на фокалната терапия. (21)

Тъй като интерпретацията на МР изследване може да бъде субективно и непоследователно се представи скала за оценка в 5 степени, базирана на фиксирани критерии. Системата за оценка се нарича PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System) и бе представена през 2007 от международна работна група, след което Европейската асоциация по урогенитална радиология предложи гайдлайни за ползването на системата. Скорошен мета анализ на 14 проучвания при използването на PI-RADS за оценка на карцинома на простатата показа добра диагностична точност.(22) Малко след като употребата на терминологията масово се ползва при оценката на карцинома на простатата се установиха и определени ограничения, най – вече поради бързото развитие на техниката в този период. В тази връзка American College of Radiology (ACR), ESUR и фондация AdMeTech съставиха комитет за обновяване и подобряване на PI-RADS, което доведе до създаването на PI-RADS 2. (23, 24)

Основната цел на МРТ е да идентифицира и локализира патологичния процес, mpMRI позволява откриването на средни към високостепенни тумори с обем под 5 мм. PI-RADS 2 ползва 5 – точкова скала базирана на находките от T2, DWI и DCE.

PIRADS 1 – Много ниска вероятност (много малко вероятно наличие на клинично сигнификантетн рак)

PIRADS 2 – Ниска вероятност (малко вероятно наличие на клинично сигнификантетн рак)

PIRADS 3 – Средна вероятност (подозира се наличието на клинично сигнификантен рак)

PIRADS 4 – Висока вероятност за наличие на клинично сигнификантетн рак

PIRADS 5 – Много висока вероятност за наличие на клинично сигнификантетн рак.

5. Заключение

МРТ е добра алтернатива на биопсията за първично откриване на простатен Са като в същото време е неинвазивен и се понася по – добре от пациентите. Така се спестява излишен травматизъм на пациентите с повишени нива на ПСА. След извършване на МРТ

изследването и откриване на Са, биопсията ще бъде по – точна, тъй като уролога ще знае къде точно се намира процеса. При Са, които са клинично несигнификантни, МРТ има роля в проследяването им и евентуално преразглеждане на терапевтичния подход – евентуално пристъпване към операция.

Референции

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019;10(2):63-89. doi:10.14740/wjon1191

2. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I. et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/today, Accessed 02 February 2019.

3. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: A randomized study. Urol Oncol. 2015;33:17.e1–7.

4. Schimmöller L, Quentin M, Arsov C, Hiester A, Buchbender C, Rabenalt R, et al. MR-sequences for prostate cancer diagnostics: Validation based on the PI-RADS scoring system and targeted MR-guided in-bore biopsy. Eur Radiol. 2014;24:2582–9.

5. Petrillo A, Fusco R, Setola SV, Ronza FM, Granata V, Petrillo M, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer detection: Performance in patients with prostate-specific antigen values between 2.5 and 10 ng/mL. J Magn Reson Imaging. 2014;39:1206–12.

6. Penzkofer T, Tempany-Afdhal CM. Prostate cancer detection and diagnosis: The role of MR and its comparison with other diagnostic modalities - A radiologist's perspective. NMR Biomed. 2014;27:3–15.

7. Park SY, Kim CK, Park BK, Kwon GY. Comparison of apparent diffusion coefficient calculation between two-point and multipoint B value analyses in prostate cancer and benign prostate tissue at 3 T: Preliminary experience. AJR Am J Roentgenol. 2014;203:W287–94.

8. Manenti G, Nezzo M, Chegai F, Vasili E, Bonanno E, Simonetti G. DWI of prostate cancer: Optimal b-Value in clinical practice. Prostate Cancer. 2014;2014:868269.

9. Nowak J, Malzahn U, Baur AD, Reichelt U, Franiel T, Hamm B, et al. The value of ADC, T2 signal intensity, and a combination of both parameters to assess Gleason score and primary Gleason grades in patients with known prostate cancer. Acta Radiol. 2014 Epub ahead of print.

10. Marcus DM, Rossi PJ, Nour SG, Jani AB. The impact of multiparametric pelvic magnetic resonance imaging on risk stratification in patients with localized prostate cancer. Urology. 2014;84:132–7.

11. Lawrence EM, Gallagher FA, Barrett T, Warren AY, Priest AN, Goldman DA, et al. Preoperative 3-T diffusion-weighted MRI for the qualitative and quantitative assessment of extracapsular extension in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer. AJR Am J Roentgenol. 2014;203:W280–6.

12. Jie C, Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: A meta-analysis. Eur Radiol. 2014;24:1929–41.

13. Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, Yoshikawa T, Ohno Y, Obara M, et al. Clinical utility of apparent diffusion coefficient values obtained using high b-value when diagnosing prostate cancer using 3 tesla MRI: Comparison between ultra-high b-value (2000 s/mm2) and standard high b-value (1000 s/mm2) J Magn Reson Imaging. 2012;36:198–205.

14. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. Radiology. 2006;241:449–58.

15. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: The clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. J Magn Reson Imaging. 2007;25:146–52.

16. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: Value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection-histopathologic correlation. Radiology. 2010;255:89–99.

17. de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: A meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2014;202:343–51.

18. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. AJR Am J Roentgenol. 2007;189:323–8.

19. Osugi K, Tanimoto A, Nakashima J, Shinoda K, Hashiguchi A, Oya M, et al. What is the most effective tool for detecting prostate cancer using a standard MR scanner? Magn Reson Med Sci. 2013;12:271–80.

20. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, Beuvon F, Liberatore M, Zerbib M, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: Combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. BJU Int. 2011;107:1411–8.

21. Cornud F, Khoury G, Bouazza N, Beuvon F, Peyromaure M, Flam T, et al. Tumor target volume for focal therapy of prostate cancer-does multiparametric magnetic resonance imaging allow for a reliable estimation? J Urol. 2014;191:1272–9.

22. Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: A diagnostic meta-analysis. Eur Urol. 2015;67:1112–21.

23. American College of Radiology. MR Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0. [Accessed Jan 2015]. from http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/

24. Doykov, M., Chervenkov, L., Tsvetkova-Trichkova, S., Doykova, K., & Georgiev, A. (2022). Assessment of the Utility of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Initial Detection of Prostate Cancer. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 10(B), 1840–1845. https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10401

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ПРИЛОЖЕНИЕ НА КОЛИЧЕСТВЕНА SPECT/CT В КОСТНАТА СЦИНТИГРАФИЯ.

Н. Георгиев, А. Ботушанова

Катедра по клинична онкология, Медицински Университет – Пловдив
УМБАЛ "Св. Георги" – ЕАД, Пловдив

THE APPLICATION OF QUANTITATIVE SPECT/CT IN BONE SCINTIGRAPHY.

N. Georgiev, A. Botushanova

Department of Clinical Oncology, Medical University – Plovdiv
University Hospital "Sv. Georgi" – Plovdiv

Резюме :

Количествената SPECT (QSPECT) е нова стъпка в развитието на нуклеарно-медицинската техника и може да има голямо значение в клинична практика. Тя представлява числов показател за локалната концентрация на радиомаркера и може да се използва като обективен критерии в диференцирането на нормалното от патологичното му натрупване. Проучването на възможностите за клиничното приложение на QSPECT при костната сцинтиграфия е в начален стадии и все още липсват дефинирани стандартизирани и гранични стойности за обективно разграничаване на различните патологични находки. Необходими са проучвания за хармонизирането и стандартизирането на резултатите от количествените тестове. От друга страна, за успешното клинично приложение на QSPECT е необходимо и да се установят нормалните стойности при здрави кости. Съществуват данни, които показват клиничното значение на QSPECT за диференцирането на костни метастази от дегенеративни костни заболявания, но са необходими допълнителни изследвания преди QSPECT да може да се използва рутинно в диагностицирането на костно-метастатична болест.

Abstract:

Quantitative SPECT (QSPECT) is a new step in the development of nuclear medicine and can be of great importance in clinical practice. This is a numerical indicator of the local concentration of the radiomarker and can be used as an objective criterion in differentiating the normal from pathological accumulation.The research of the possibilities for the clinical application of QSPECT

in bone scintigraphy is at an early stage and there are still no defined standardized values for objective differentiation of the various pathological findings.More studies are needed to harmonise and standartise the results of quantitative tests. On the other hand, for the successful clinical administration of QSPECT, it is necessary to establish normal values in healthy bones. There is evidence to suggest the clinical relevance of QSPECT for the differentiation of bone metastases from degenerative bone disease, but further research is needed before QSPECT can be used routinely in the diagnosis of bone metastatic disease.

Костната сцинтиграфия е еднофотонна диагностика в нуклеарната медицина, която представлява "златен стандарт" за откриване на костни лезии с различна етиология. Това е високочувствителен и относително евтин метод, който позволява целотелесно изследване на скелета. Най-често използвания радиофармацевтик за това изследване е 99mTc белязан дифосфонат, който се натрупва във всички кости с нормална или патологична остеобластна активност. Ето защо методът има слаба специфичност и потенциално може да доведе до фалшиво положителни резултати. Това може да наложи разширяване на изследването с еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) или използването на SPECT, комбиниран с компютъртомографски образи (SPECT/CT). (1) За разлика от двуизмерния образ, ограничен от наслагването на анатомични структури, SPECT метода дава образ в три равнини, което осигурява по-добра локализация при нетипично натрупване на радиофармацевтика. (2,3) Хибридния метод SPECT/CT комбинира функционално-морфологичния образ с точна анатомична локализация. Използването на SPECT/CT подобрява контрастта, позволява локализиране на анатомичните лезии, премахва наслагването на анатомични структури и осигурява морфологични данни, като по този начин увеличава специфичността и положителната прогнозна стойност. (4,5).

В костната сцинтиграфия диференциацията между лезии и нормална костна тъкан, както и прогресията или регресията на костно метастатичната болест се базира главно на визуална диагностика (субективен метод). Това създава трудности при разграничаването на различните лезии. Например на злокачествени от дегенеративни промени, защото и двете водят до повишено натрупване на радиомаркера. Тези проблеми създават необходимостта от обективизиране на получените данни, което може да се направи чрез количествени методи за оценка на изображението при костната сцинтиграфия. (6.)

Настоящият напредък на технологиите направи възможно включването на количествени параметри, като стандартизираната стойност на поглъщане standardized uptake value (SUV), максималната стойност на воксел (SUVmax) и средният SUV в целия обем (SUVmean) при изследванията с гама камера. SUV е нормализирана стойност на натрупване към хабитуса на тялото. SUVmean, може да бъде изчислен, но размерът и формата на обема ще зависят от избора на техника за сегментиране, например ръчно очертаване. Вместо това може да се използва SUVmax. Това е най-често използваният показател в SPECT. Наличието на фонова активност, обаче може да компроментира неговите стойности. Алтернативна метрична стойнност е SUVpeak. Изчисляването му включва изразяване на максималната средна/осреднена стойност на воксел, в рамките на сферичен обем от 1 cm3, намалявайки неблагоприятното влияние на шума. Възможността за изчисляване/измерване на тази стойност често не е налична в широко разпространените софтуери. При наличност на целотелесен SPECT, метастатичното костно натоварване (metastatic bone burden), т.е средно поглъщане × обем може да предложи допълнителна представа за широко разпространеното заболяване чрез предоставяне на количествени оценки на натоварването на цялото тяло, преди и след радионуклидна терапия (7).

SUV е достъпен и лесен за използване количествен показател за натрупването на радиомаркера в SPECT изображения и би могло да има важно клинично приложение в

костната сцинтиграфия. Целта на количественото измерване е числено да се оцени локалната концентрация на радиоактивния индикатор. Поглъщането на радиофармацевтика в костите се определя от два фактора: кръвотока и скоростта на образуване на костна тъкан. Повишено натрупване, например, може да се дължи на както на травма, в резултат от увеличения локален кръвен ток, необходим за възстановяване на костната тъкан, но също така може да се дължи на други доброкачествени или злокачествени заболявания на костите, с патологчно завишена остеобластна активност (6). Основният проблем е, че все още липсват дефинирани стандартизирани и гранични стойности за обективно разграничаване на различните патологични находки.

В последните години активно се проучва възможността за изработването на такива стандарти за приложението на количествената SPECT (QSPECT) в медицинската практика. Необходима предпоставка за това е хармонизирането на количествените SPECT/CT скенери в различните нуклеарно-медицински центрове (8). Различията в калибрирането на тези системи, методите за реконструкция, прилаганите техники за корекция и използването на различен софтуер може да доведе до различни количествени резултати при една и съща находка. SPECT е техника за количествено изобразяване и следователно изисква обща процедура за контрол на качеството за поддържане на точността и прецизността на количественото измерване. Повторяемостта и възпроизводимостта са основни изисквания за всяко количествено измерване. Възпроизводимостта се отнася до вариацията, която се получава, когато се използват различни условия за извършване на измерванията, например различни гама камери. Повторяемостта в SPECT се отнася до несигурността при получаване на същия резултат при един и същ пациент, изследван повече от веднъж на една и съща система. Tomohiko Yamane и съавтори (9) съобщават за почти перфектна корелация от повтарящи се стойности на SUVmax и SUVpeak при костна SPECT/CT, проведена два пъти в различни дни на пациенти с рак на простатата, което показва, че количествените стойности могат да бъдат надеждни индикатори.

Всъщност такъв количествен подход в нуклеарно-медицинските изследвания до този момент е постигнат само при позитронно емисионна томография (PET и PET/CT), където хармонизирането и стандартизирането на резултатите от количествените тестове са приложени успешно. Muzahir et al. съобщава, че 18F-натрий флуорид (NaF) PET/CT е в състояние да разграничи метастатични от дегенеративни ставно заболяване от SUVmax при резистентни на кастрация пациенти с рак на простата (10). По същия начин SUV изчислен при костна сцинтиграфия има потенциал да бъде добър биомаркер на остеобластнаия метаболизъм, въпреки че размерът на тялото, бъбречната функция и стадия на заболяването могат да повлияят неговата стойност.

През 2006 г. Европейската асоциация по нуклеарна медицина (EANM) стартира многоцентрова програма за стандартизация, хармонизация и акредитация на PET/CT скенери. Програмата е разработена с цел да се улесни сравнението на количествените PET параметри, измерени от различени центрове или в медицински центрове, оборудвани с няколко PET системи [6]. Стандартизацията включва уеднаквяването на процедурите за подготовка на пациента, самото сканиране, реконструкция на изображението и настройки за анализ на данни. Хармонизиращите стандарти се основават на точното калибриране на PET скенери с помощта на NEMA NU2-2007 Body Phantom (8).

Избрани и доказани процедури, тестове за контрол на качеството и утвърдените методи за хармонизиране при PET скенерите, могат да бъдат използвани и за хармонизиране на QSPECT. В настоящо изследване Piwowarska-Bilska и съавтори, (2022 г.) показват, че абсолютното количествено определяне при SPECT/CT е клинично постижимо, а вариацията на резултатите от количествените анализи в различните центровете е свързана основно с

използването на различни методи за реконструкция. Авторите предлагат използването на пет подходящи параметъра на качеството на изображението (коефициент на калибриране на фона, ΔAtot - отклонение на общата активност, COV- коефициент на вариация, използван за оценка на шума на изображението, QH-горещ контраст, AM-точност на измервания или коефициент на RC-възстановяване) за валидиране на производителността по отношение на правилната количествена оценка при QSPECT.

При сравнително изследване Arvola et al. (11), доказват, че стандартизираната стойност на поглъщане, изчислена от SPECT изображенията на костните метастази при пациенти с карцином на гърда и простата, сигнификантно корелират с тези от PET образите. Тези данни показват, че количествения SPECT с помощта на SUV може да има приложение в клиничната практика.

От друга страна, за успешното клинично приложение на QSPECT е необходимо да се установят нормалните стойности на SUVmax при здрави кости. Натрупването на 99mTc-MDP е пропорционално на кръвния ток и остеобластната активност (13), следователно, различните кости ще имат различен SUV. Kaneta et al. [12] доказват че SUVmax има най-нисък вариационен коефициент, което го прави подходящ показател за количествена оценка на костния метаболизъм. Костните метастази са често усложнение при злокачествени заболявания (13,7), а гръбначният стълб е най-често засегната област (13,6), ето защо установяването на референтната граница на SUV на различните прешлени при здрави хора има важно клинично значение. В ретроспективно изследване на 221 пациента Na Qi et al., (2021 г.) проучват стойностите на поглъщане на 99mTc-MDP в нормални прешлени, оценени с помощта на количествен SPECT/CT за диференциална диагноза на доброкачествени и злокачествени костни лезии. Данните показват, че стойностите на SUVmax и SUVmean в нормалните прешлени при мъжете са значително по-високи от тези при жените. SUVmax на нормалните прешлени показва значителна корелация с теглото, височината и индекс на телесната маса (ИТМ) при мъжете и значима корелация с теглото и ИТМ при жените. SUVmax за контролна група, група с доброкачествени костни лезии и група огнища на злокачествени костни метастази показват статистически разлики както при мъжете, така и при жените.

Данни показват широка вариация на SUV, дори при здрави кости, като има градиент на неговите стойности от шийните към лумбалните прешлени. Най-ниският SUV се регистрира в шийните прешлени, най-високият SUV в лумбалните, а черепът има по-нисък SUV от шийните прешлени (14). Изглежда, че възрастта корелира отрицателно с SUV, докато плътността на костите като единица на Hounsfield при CT може да корелира положително с SUV. (15)

Независимо от липсата на хармонизиране и стандартизиране, изследвания показват, че QSPECT/CT може да се използва самостоятелно за подобряване на оценката на активните костни метастази, така че да може да бъдат разграничени от скелетни дегенеративни промени. По време на стареенето, възпалението и тъканното ремоделиране хрущялната тъкан около костта претърпява калцификация и осификация, като различният остеобластен механизъм може да повлияе на измерените стойности на SUV. При изследване на 170 пациента с простатен карцином се установява, че стойности на SUV измерени от активни костни метастаза са значимо по-високи от тези, измерени при дегенеративни костно-ставни изменения. Следователно SUVs и особено SUVmax измерени чрез QSPECT/CT на костна сцинтиграфия могат да бъдат полезни индекси за прогнозиране на костното метастатична болест, подобрявайки диференцирането на активни костни остеобластни метастази от често съпътстващи дегенеративни промени при пациенти с рак на простатата. (9). Други проучвания потвърждават, че има статистически значимо по-висок SUVmax и SUVmean

при костни метастази, в сравнение с тези измерени при остеоартрити (1,16). При оптимална граница на SUVmax от 19.5 за определяне на метастатични лезии в гръбначния стълб и таза, сканирането на костите чрез SPECT/CT показва 87% чувствителност, 92% специфичност, 99% положителна и 49% отрицателна прогнозна стойност (1). В друго изследване авторите установяват, че граничната стойност на SUVmax от ≥ 20 може да се използва за диференциране на костни метастази от дегенеративни ставни заболявания при простатен карцином (16). Аналогични данни се съобщават и при жени Стойността SUVmax е значително по-висока при метастатични костни лезии, отколкото при дегенеративни лезии и при жени с рак на гърдата, като диагностичната точност на количествения анализ на SPECT-CT показва чувствителност от 91,5% и специфичност от 93,3% при гранична стойност на SUVmax от 16.6 g/mL (17). Тези данни доказват че количествената SPECT/CT може да подпомогне диференцирането на малигнени от бенигнени фокални лезии на костите.

Приложението на QSPECT не се изчерпва само до диференцията на костни метастази от дегенеративно заболяване. Всъщност за първи път клинично приложение на количествената SPECT/CT е съобщено при оценка на абсолютната радиоактивна концентрация в костите, а по-късно и за оценка на тиреоидната функция и гломерулната филтрация. (14, 15).

В заключение количествената SPECT е нова стъпка в развитието на нуклеарно-медицинската техника, която може да има голямо значение в клинична практика. Количествената SPECT при костната сцинтиграфия може да подпомогне диференцирането на нормалното от патологичното натрупване на радиомаркера. Това ще повиши точността на изследването, правилното стадиране и терапия на онкологичното заболяване. До момента не са дефинирани стандартизирани и гранични стойности за обективно разграничаване на различните патологични находки в костната сцинтиграфия, което е основната причина тя да не е утвърдена в клиничната практика. Проучването на ролята на QSPECT е в начален стадии, но независимо от това данни показват клиничното му значение за диферинцирането на костни метастази от дегенеративни костни заболяванияна. Необходими са допълнителни изследвания преди QSPECT да може да се използва рутинно в диагностицирането на костно-метастатична болест.

Библиография

1. Tabotta F, Jreige M, Schaefer N, et al. Quantitative bone SPECT/CT: high specificity for identification of prostate cancer bone metastases. BMC Musculoskelet Disord 2019; 20:619

2. Choi J, Raghavan M. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. Cancer Control. 2012; 19:102–12

3. Costelloe C, Rohren E, Madewell J, et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. Lancet Oncol. 2009; 10:606–14

4. Brenner A, Koshy J, Morey J, et al. The bone scan. Semin Nucl Med 2012; 42(1):11–26

5. Buck A, Nekolla S, Ziegler S, et al. SPECT/CT. J Nucl Med 2008; 49:1305–19

6. Ross, J.C., Vilić, D., Sanderson, T. *et al.* Does quantification have a role to play in the future of bone SPECT?. *European J Hybrid Imaging* **3,** 8 (2019). https://doi.org/10.1186/s41824-019-0054-6

7. Umeda T, Koizumi M, Fukai S, Miyaji N, Motegi K, Nakazawa S et al (2018) Evaluation of bone metastatic burden by bone SPECT/CT in metastatic prostate cancer patients: defining threshold value for total bone uptake and assessment in radium-223 treated patients. Ann Nucl Med 32:105–113

8. Piwowarska-Bilska, H., Supińska, A. & Birkenfeld, B. What validation tests can be done by the clinical medical physicist while waiting for the standardization of quantitative SPECT/CT imaging?. *EJNMMI Phys* **9,** 8 (2022)

9. Kuji I, Yamane T, Seto A, Yasumizu Y, Shirotake S, Oyama M. Skeletal standardized uptake values obtained by quantitative SPECT/CT as an osteoblastic biomarker for the discrimination of active bone metastasis in prostate cancer. Eur J Hybrid Imaging. 2017;1(1):2.

10. Saima Muzahir,[1] Robert Jeraj,[2] Glenn Liu,[3] Lance T Hall,[1] Alejandro Munoz Del Rio,[1] Timothy Perk,[2] Christine Jaskowiak,[1] and Scott B Perlman[1]
2015

11. Arvola S, Jambor I, Kuisma A, Kemppainen J, Kajander S, Seppanen M, Noponen T. Comparison of standardized uptake values between (99m)Tc-HDP SPECT/CT and (18)F-NaF PET/CT in bone metastases of breast and prostate cancer. EJNMMI Res. 2019;9(1)

12. Kaneta T, Ogawa M, Daisaki H, Nawata S, Yoshida K, Inoue T. SUV measurement of normal vertebrae using SPECT/CT with Tc-99m methylene diphosphonate. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2016;6(5):262–268.

13. Qi N, Meng Q, You Z, Chen H, Shou Y, Zhao J. Standardized uptake values of ^{99m}Tc-MDP in normal vertebrae assessed using quantitative SPECT/CT for differentiation diagnosis of benign and malignant bone lesions. BMC Med Imaging. 2021 Feb 27;21(1):39.

14. Kitajimaa K, Tsuchitanib T, Takahashib T, et al. Usefulness of quantitative bone single-photon emission computed tomography/computed tomography for evaluating the treatment response of bone metastasis in a lung cancer patient. Case Rep Oncol 2021; 14:391–396

15. Cachovan M, Vija A, Hornegger J, Kuwert T. Quantification of 99mTc-DPD concentration in the lumbar spine with SPECT/CT. EJNMMI Res 2013; 3:45

16. Mohd Fazrin Mohd Rohani1,2,6 · Norazlina Mat Nawi1,2 · Syed Ejaz Shamim1,2 · Wan Fatihah Wan Sohaimi1,2 ·
Wan Mohd Nazlee Wan Zainon3 · Marianie Musarudin4 · Mohamad Aminudin Said5 · Hazlin Hashim6 Maximum standardized uptake value from quantitative bone single-photon emission computed tomography/computed tomography in differentiating metastatic and degenerative joint disease of the spine in prostate cancer patients 2019

17. Gherghe M, Mutuleanu MD, Stanciu AE, Irimescu I, Lazar A, Bacinschi X, Anghel RM. Quantitative analysis of SPECT-CT Data in metastatic breast cancer patients - the clinical significance. Cancers (Basel). 2022;14(2):273

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ПРОМЯНА В СЕРУМНОТО НИВО НА ИНТЕРЛЕВКИН-6 ПРИ ПАЦИЕНТИ, ПРОВЕЖДАЩИ ХЕМОДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ПРИЕМ НА СИНБИОТИК

Т. Кускунов[1], Е. Тилкиян[2], К. Боянов[3], А. Биволарска[3]

1Отделение по Хемодиализа УМБАЛ „Каспела“ Пловдив;
Катедра по Пропедевтика на Вътрешните болести,
Медицински факултет, МУ-Пловдив
2Клиника по Нефрология, УМБАЛ „Каспела“ Пловдив;
Втора катедра по Вътрешни болести, Секция Нефрология,
Медицински факултет, МУ–Пловдив
3Катедра по Медицинска Биохимия, Фармацевтичен факултет,
МУ–Пловдив

CHANGE IN SERUM INTERLEUKIN-6 LEVEL IN PATIENTS UNDER HEMODIALYSIS TREATMENT AFTER TAKING A SYNBIOTIC

T. Kuskunov[1], E. Tilkiyan[2], K. Boyanov[3], A. Bivolarska[3]

1Division of Hemodialysis, UMHAT “Kaspela” Plovdiv;
Department Propaedeutic of internal diseases, Faculty of Medicine,
Medical University – Plovdiv
2Clinic of Nephrology, UMHAT “Kaspela” Plovdiv;
II Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine,
Medical University – Plovdiv
3 Department of Medical Biochemistry, Faculty of Pharmacy,
Medical University – Plovdiv

Abstract

One of the hallmarks of chronic kidney disease (CKD), a specific character in patients with advanced and end-stage renal disease, is persistent low-grade inflamation. Its multifactorial pathogenesis includes increased production and decreased excretion of proinflamatory cytokins, oxidative stress, acidosis, malnutrition and last but not least - the presence of

dysbiotic intestinal microbiota in these patients. We monitored serum interleukin-6 (IL-6) levels in thirty patients receiving conventional hemodialysis treatment before and after taking synbiotic for 8 weeks. There was a statistically significant difference in the value of detected cytokines before and after therapy (p<0.001). The therapeutic modulation of the intestinal microbiota with probiotics, synbiotics, adsorbents, etc. is seen as a new opportunity to influence the progression of CKD, as well as treatment of complications associated with it.

Keywords: interleukin-6, hemodialysis, microbiota, symbiotic

Резюме

Една от отличителните черти на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), особено характерна при пациенти в напреднал и краен стадий на бъбречна недостатъчност е персистиращото нискостепенно възпаление. Многофакторната му генеза включва повишено производство и намалена екскреция на провъзпалителни цитокини, оксидативен стрес, ацидоза, недохранване и не на последно място – наличието на дисбиотична чревна микробиота при тези болни. Проследихме серумното ниво на интерлевкин-6 (IL-6) при тридесет болни, провеждащи конвенционално хемодиализно лечение преди и след прием на синбиотик в продължение на 8 седмици. Беше установена статистическа значима разлика в стойностите на провъзпалителния цитокин преди и след терапията (p<0.001). Терапевтичната модулация на чревната микробиота с пробиотици, синбиотици, адсорбенти и др. се разглежда като нова възможност за повлияване прогресията на ХБЗ, както и за лечение на някои от усложненията свързани с нея.

Ключови думи: интерлевкин-6, хемодиализа, микробиота, синбиотик

ВЪВЕДЕНИЕ

Изминаха над 20 години от първите съобщения за ролята на хроничното възпаление при пациенти с ХБЗ, свързвано с повишен сърдечно-съдов риск, белтъчно-енергиен недоимък, както и като неблагоприятен прогностичен белег при тези болни [1, 2]. От тогава интересът в тази област е нестихващ, което доведе до по-доброто разбиране на факторите, участващи в патогенезата на това характерно за ХБЗ усложнение. Наред с редица ендогенни и екзогенни фактори, значима роля в появата и персистирането на хроничното възпаление играе развитието на чревна дисбиоза, състояние често срещано при уремия [3]. Wang и сътр. [4] намират значима асоциация между дисбиотичната чревна микробиота и нискостепенното системно възпаление при пациенти в краен стадий на ХБЗ. От всички проинфламаторни биомаркери, IL-6 изглежда най-добре прогнозира сърдечно-съдов риск и смъртност от всякакви причини при ХБЗ [5]. Въпреки натрупаните солидни знания по темата, все още липсва ефективен терапевтичен подход за ограничаване на уремичното възпаление. Възстановяването на чревната синбиоза след прием на пробиотици и/или пребиотици е нова възможност за повлияване на проинфламаторното състояние при болни с ХБЗ. Проведено многоцентрово проучване, включващо 42 пациенти на хемодиализа показа намаление на С-реактивен протеин и подобрение на стомашно-чревните симптоми след двумесечно лечение със синбиотик [6].

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проследихме серумното ниво на интерлевкин-6 (IL-6) при тридесет болни, провеждащи конвенционално хемодиализно лечение преди и след прием на синбиотик в продължение на 8 седмици. За контролна група изследвахме 30 здрави лица. Включващите критерии за

пациентите бяха възраст над 18 г., хрониохемодиализно лечение, в добро психическо здраве, а изключващите – отказ от информирано съгласие, активно възпалително чревно заболяване и прием на медикаменти повлияващи чревния микробиом. Приеманият синбиотик е в състав 200 млрд живи пробиотични култури *Lactobacillus acidofilus* La-14 и пребиотични фруктоолигозахариди. Определянето на серумно ниво на IL-6 се извърши по ELISA метод. Всички пациенти провеждат конвенциално хемодиализно лечение в един диализен център – УМБАЛ "Каспела". Кръвта за изследване се взе от „артериалната" кръвна линия в началото на процедурата (втора диализна сесия за седмицата).

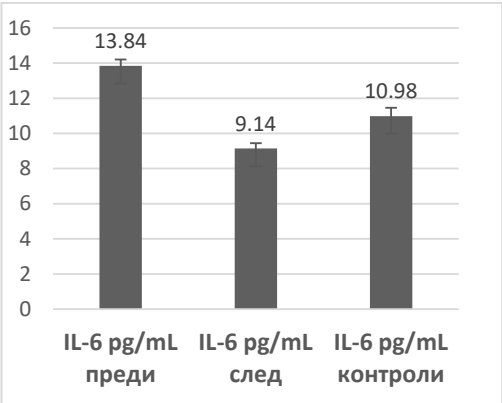
Таблица 1 .Средна възраст на изследвания контингент в отделните групи в проучването

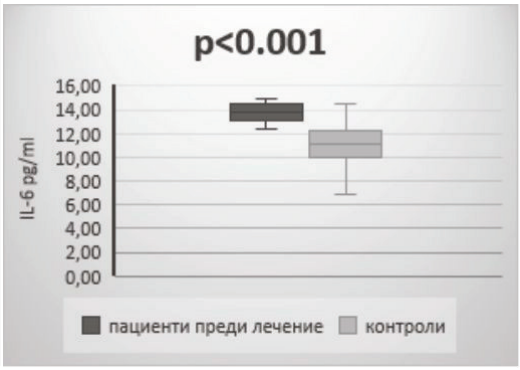
Група	*Брой*	*Възраст**	*SD*	*Минимална*	*Максимална*
Контролна група	30	54	11.2	23	76
Болни провеждащи ХД	30	62.6	14.3	28	82

*-средноаритметична стойност / SD – стандартно отклонение

РЕЗУЛТАТИ

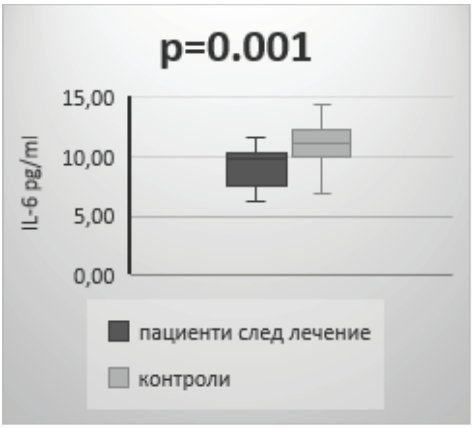
При съпоставка на нивото на серумен IL-6 при пациентите на диализно лечение преди приема на синбиотик и контролите, чрез тест на Mann-Whitney U се отчете статистически значима разлика между двете групи – съответно 13.84±2.02 pg/mL, медиана 13.77 при пациентите сравнено с 10.98±2.67 pg/mL, медиана 11.10 за контролната група ($p<0.0001$) (фиг.1 и фиг.2). Същият тест на Mann-Whitney U приложихме при съпоставяне на серумното ниво на IL-6 между пациентите след терапия със синбиотик и контролната група. Беше отчетено по-ниско ниво на показателя в пациентската група- 9.14±1.67 pg/mL, медиана 9.81 в сравнение с контролите-10.98±2.67 pg/mL, медиана 11.10, което достигна статистическа значимост ($p=0.001$) (фиг.1 и фиг.3).





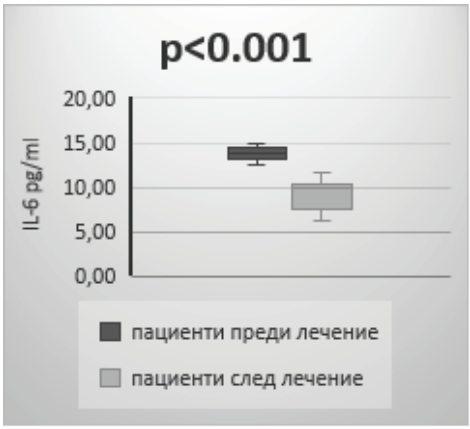
Фиг.1 Количество на IL-6 преди и след третирането със синбиотик при пациенти и контроли.

Фиг.2 Разпределение, медиана и 95%-в доверителен интервал на серумен IL-6 в групата на болните, провеждащи диализно лечение преди приема на синбиотик и контролната група.



Фиг.3 Разпределение, медиана и 95%-в доверителен интервал на серумен IL-6 в групата на диализно болните, след приема на синбиотик и контролната група.

При съпоставка на серумната концентрация на провъзпалителния цитокин в подгрупата на болните преди и след прилагането на синбиотик използвахме сдвоен Т-тест (Paired-Samples T Test). Нивото на IL-6 преди приема на синбиотик (13.84±2.02 pg/mL, медиана 13.77) показа статистическа значима разлика със серумната му концентрация след приключване на терапията - 9.14±1.67 pg/mL, медиана 9.81 ($p<0.0001$). (фиг.4)



Фиг.4 Разпределение, медиана и 95%-в доверителен интервал на серумен IL-6 в групата на болните, провеждащи хемодиализно лечение преди и след приема на синбиотик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персистиращото нискостепенно възпалително състояние при пациентите на хрониохемдиализа влошава прогнозата, преживяемостта и качеството на живот при тези болни. Проучват се разнообразни терапевтични подходи, включително модулацията на чревната микробиота, като нови възможности за коригиране на негативните ефекти от това усложнение. Възстановяването на чревната синбиоза изглежа ефективен метод за повлияване на проинфламаторното състояние при пациенти с ХБЗ, но са необходими допълнителни изследвания за оптимизиране на терапевтичните модели.

*Статията е свързана с проект № Р-2839 на тема „Серумно ниво на индоксил сулфат и пара-крезол при пациенти с ХБЗ IV-V ст като биохимични маркери за чревна дисбиоза при уремия – клинично значение и възможности за терапевтичен контрол“, финансиран по програма „Докторанстски и постдокторантски проекти 2022г.“ от Медицински университет – Пловдив.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Stenvinkel P, Heimbu¨rger O, Paultre F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1999; 55: 1899–1911
2. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 1999; 55: 648–658
3. Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis. Pediatr Nephrol 2016; 32: 2005–2014
4. Wang F, Jiang H, Shi K et al. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. Nephrology (Carlton) 2012; 17: 733–738
5. Sun J, Axelsson J, Machowska A et al. Biomarkers of cardiovascular disease and mortality risk in patients with advanced CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 1163–1172
6. Viramontes-Horner D, Marquez-Sandoval F, Martin-del-Campo F, et al. Effect of a symbiotic gel (Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium lactis + inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. J Ren Nutr 2015;25:284-291

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С КАЛЦИФИЦИРАЩА УРЕМИЧНА АРТЕРИОЛОПАТИЯ ПРИ ТРЕТИЧЕН ХИПЕРПАРАТИРЕОИДИЗЪМ

Т.Кускунов[1], Е.Тилкиян[2]

1Отделение по Хемодиализа, УМБАЛ „Каспела“ Пловдив; Катедра по Пропедевтика на Вътрешните болести, МУ Пловдив
2Клиника по Нефрология, УМБАЛ „Каспела“ Пловдив; Втора катедра по Вътрешни болести, Секция Нефрология, МУ – Пловдив

CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH CALCIFIC UREMIC ARTERIOLOPATHY IN TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM

T.Kuskunov[1], E.Tilkiyan[2]

1Division of Hemodialysis, UMHAT “Kaspela” Plovdiv; Department Propaedeutic of internal diseases, Medical University – Plovdiv
2Clinic of Nephrology, UMHAT “Kaspela” Plovdiv; II Department of Internal Diseases, Medical University – Plovdiv

Abstract

Calcific uremic arteriolopathy, formerly known as calciphylaxis, is a rare complication, especially in patients with end-stage chronic kidney disease undergoing renal replacement therapy. With a not yet fully understood pathogenesis, this condition is characterized by a poor prognosis and high mortality, most often associated with the development of secondary sepsis. We present a case of a patient with end stage renal disease, undergoing hemodialysis treatment for eight years, who was admitted to the nephrology clinic with a complaint of painful red-violet spots on the legs. During hospitalization, a severely elevated serum level of parathyroid hormone was found - 3231.3 pg / ml (12-88 pg / ml). Ultrasound examination of the parathyroid glands diagnoses tertiary hyperparathyroidism with two parathyroid adenomas. A computed tomography examination of the chest was performed, which described severe destruction with bone remodeling in the thoracic and lumbar vertebrae. During the last stay of the patient in a nephrology clinic in 2019, she was referred for parathyroidectomy, which was not performed.

Key words: calciphylaxis, hyperparathyroidism, hemodialysis

Резюме

Калцифициращата уремична артериолопатия, известна в миналото като калцифилаксия, е рядко усложнение, особено характерно за пациенти в краен стадий на хронично бъбречно заболяване, провеждащи бъбречно заместителна терапия. С все още не напълно изяснена патогенеза това състояние се характеризира с лоша прогноза и висока смъртност, най-често свързана с развитие на вторичен сепсис. Представяме случай на пациентка в краен стадий на хронично бъбречно заболяване, провеждаща хемодиализно лечение от осем години, която постъпва в клиниката с оплакване от поява на болезнени червено-виолетови петна по долни крайници . По време на хоспитализацията се установи силно завишено серумно ниво на паратхормон - 3231.3 pg/ml (12-88 pg/ml) . При проведеното ехографско изследване на паращитовидни жлези се диагностицира третичен хиперпаратиреоидизъм с оформени два паратиреоидни аденома. Извърши се компютърно-томографското изследване на гръден кош, при което се описаха тежки деструкции с костно преустройство в торакални и лумбални прешлени. При последното пролежаване на пациентката в нефрологична клиника през 2019г е насочена за паратиреидектомия, което не е осъществено.

Ключови думи: калцифилаксия, хиперпаратиреоидизъм, хемодиализа

ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът „калцифилаксия“ е въведен от Hans Selye през 1962 г. за да опише появата на кожна некроза при животни с хиперкалцемия, предизвикана от въздействието на високи дози витамин „D” и паратиреоиден хормон (PTH) [1]. Хистологичната находка на кожните лезии при хора включва интимална хипертрофия, медиална калцификация и тромбоза на малките съдове, както и паникулит, което се различава от описаните по-рано животински модели, поради което Coates и сътр. предлагат използването на термина “калцифициращa уремична артериолопатия“, описваща по-добре наблюдаваните промени [2]. Има съобщения, че честотата ѝ сред пациентите провеждащи хемодиализно лечение е около 4%, но точното разпространение остава неизвестно [3, 4]. Смята се, че промените в калциево-фосфорният метаболизъм стоят в основата патологичния процес, но скорошни проучвания установиха възможни допълнителни механизми, като повишено производство на остеопонтин от гладкомускулните клетки на съдовете, водещо до съдова тромбоза, както и участието на костен морфогенетичен протеин-4 в съдовата калцификация [5, 6]. В допълнение, при пациенти в краен стадий на ХБЗ серумните нива на фетуин-А – циркулиращ инхибитор на калцификацията са понижени [7]. Клиничната изява на калцифициращата уремична артериолопатия най-често се характеризира с поява на болезнени еритематозни кожни лезии, предимно по крайниците и корема, които бързо прогресират до некротични язви. Въпреки риска от усложняването им, провеждането на кожна биопсия с последващо хистопатологично изследване остава основен метод в диагностицирането на това състояние. Все още липсват утвърдени терапевтични модели, като лечебния подход е комплексен и включва корекция на биохимичните аномалии, оптимални грижи за кожните рани, добавяне на антибиотик при нужда, паратиреоидектомия. Лечението с натриев тиосулфат и хипербарната кислородотерапия изглеждат обещаващи, но са необходими допълнителни проучвания по отношение на ефективността им [8,9].

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

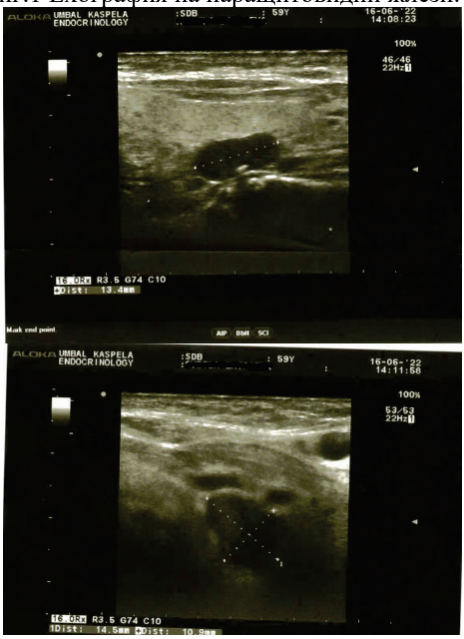
Клиничен случай:

Касае се за пациентка на 58 г., стартирала хемодиализно лечение през 2014г., а появата на настоящите кожни симптоми при болната са с шест месечна давност. Основната диагноза довела до краен стадий на хронично бъбречно заболяване е грануломатоза с полиангиит. От клиничния преглед се установи наличие на болезнени подкожни възли и хеморагични кожни лезии (purpura retiforme), някои от които с некротични зони, локализирани предимно по дясна подбедрица. Регистрираха се екстремно завишени серумни нива на паратхормон (табл. 1) Ехографското изследване на паращитовидни жлези, установи наличие на третичен хиперпаратиреоидизъм с оформени два паратиреоидни аденома и един суспектен (фиг.1). Проведе се компютърно-томографско (КТ) изследване на гръден кош, при което се описаха тежки деструкции с костно преустройство в торакални и лумбални прешлени, ребрени фрактури с давност и вкалцяване на аортната стена (фиг.2).

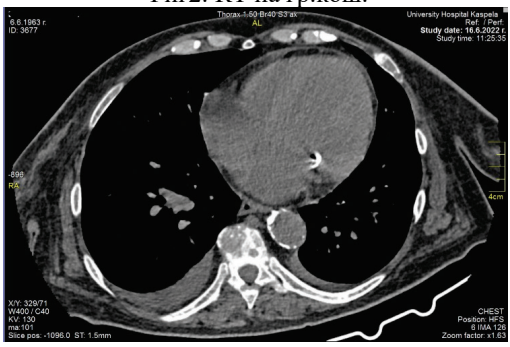
Табл.1 Серумни нива паратхормон , калций и фосфор и калциево-фосфорно произведение.

PTH	3231,3 pg/ml	
Общ Ca	2,35 mmol/l	
P	1,51 mmol/l	
Ca x P	3,54	

Фиг.1 Ехография на паращитовидни жлези.



Фиг2. КТ на гр.кош.



ДИСКУСИЯ

Характерните кожни прояви при пациентката, както и наличието на третичен хиперпаратиреоидизъм със силно завишени стойности на PTH и патологичните съдови промени от КТ насочват към калцифицираща уремична артериолопотия. Появата и при болни провеждащи хемодиализно лечение изключително влошава прогнозата и качеството

им на живот. Паратиреоидектомията като терапевтичен метод се препоръчва при трайно завишени стойности на паратхормон (PTH > 500 pg/ml), неповлияващи се от консервативно лечение. Макар и спорна по отношение на дългосрочния ефект при вече развила се калцифицираща уремична артериолопатия, тя дава възможност за частично овладяване на патологичния процес, като има съобщения за обратно развитие на кожните лезии и подобрена преживяемост при някои болни [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активното проследяване и превенция на усложненията свързани с минерално костните нарушения при пациентите с ХБЗ, включително провеждащи бъбречно заместително лечение е от ключово значение за качеството на живот, прогнозата и преживяемостта им. Сравнително рядко срещана, калцифициращата уремична артериолопатия е животозастрашаващо състояние, чието ограничаване изисква навременно диагностициране, агресивен и комплексен терапевтичен подход .

Библиография:

1. Selye H. Calciphylaxis. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1962.
2. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. Am J Kidney Dis. 1998 Sep; 32(3):384-391.
3. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. Surgery. 1997 Dec; 122(6):1083-1089; discussion 1089-1090.
4. Fine A, Fontaine B. Calciphylaxis: the beginning of the end? Perit Dial Int. 2008 May-Jun;28(3):268-270.
5. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. Am J Kidney Dis. 2001 Jun;37(6):1267-1276.
6. Griethe W, Schmitt R, Jurgensen JS, Bachmann S, Eckardt KU, Schindler R. Bone morphogenic protein-4 expression in vascular lesions of calciphylaxis. J Nephrol. 2003 Sep-Oct;16(5):728-732
7. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2- Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. J Clin Invest. 2003 Aug;112(3): 357-366.
8. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E, Jr. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 March 21;8(7): 1162-1170.
9. Rogers NM, Chang S, Teubner D, Coates P. Hyperbaric oxygen as effective adjuvant therapy in the treatmentof distal calcific uraemic arteriolopathy. Nephrol Dial Transplant Plus. 2008;1(4): 244-249.
10. Girotto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. Surgery. 2001 Oct;130(4):645-650; discussion 650-651

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

CLINICAL PARAMETERS AND PROGNOSTIC BIOMARKERS IN PATIENTS WITH COVID-19

I. Nikolova, P. Lukanova, Vl. Popov, Ts. Popova, P. Glogovska
Department "Propaedeutics of internal diseases",
Medical University – Pleven

Abstract:

The infection with COVID-19 is characterized by heterogeneous clinical manifestations affecting all organs and systems in the human body. More and more data is being accumulated, proving the importance of certain biomarkers for the prognosis of the disease.

Aim: To identify the most important clinical features and prognostic biomarkers in patients with COVID-19.

Methods: A retrospective study was conducted, including data from January 2021 to May 2022. The information was collected from the database of the Internal Medicine Clinic, UMHAT "Dr. Georgi Stranski", Pleven. Basic epidemiological and clinical indicators of the disease, as well as data on its outcome, are included. Correlations between clinical and laboratory indicators, mainly concerning gastroenterological complications in patients with COVID-19 pneumonia were sought. The "Statgraphics 19" program was used for the statistical analysis of the results.

Results: 209 patients on average age of 67.7 years ± SD 14.7 were included. 105 (50.2%) of them were women and 104 (49.8%) - men. Each one of them had a proven COVID-19 infection by PCR test and/or rapid antigen test. We found that the most common of all symptoms were malaise/fatigue (86.1%), fever (76.6%), cough (74.1%), loss of appetite (66.5%) and shortness of breath (50.7%). The following manifestations and complications from the gastrointestinal tract (GIT) were registered: nausea (35.4%), vomiting (12.0%), diarrhea (3.8%), bleeding from the GIT (3.8%). A significant part of the patients had deviations in liver enzymes - 114 (54.6%). The number of patients with a fatal outcome in the study was 30 (14.3%). In the correlation analysis a statistically significant relationship was found with the outcome of the disease in terms of the indicators: gender (p=0.0031), age (p=0.0002) and shortness of breath (p=0.001). In terms of the gastroenterological complications, the presence of bleeding was directly related to the outcome of the disease (p=0.0287). There was also a positive correlation between mortality and the presence of abnormalities in liver parameters (ASAT, ALAT, GGT, AP). 86.6% of the deceased patients had abnormalities in liver enzymes. In the others - 13.3%, the enzymes were within reference limits. p=0.0001. The presence of fever, cough, pain in the chest and throat, headache, lack of smell, general weakness and fatigue, loss of appetite and arthralgia and myalgia in the patients studied by us had no significant relationship with the outcome of the disease.

Conclusion: According to the study analysis, elevated liver enzymes are a significant prognostic biomarker in patients with COVID-19 infection. The occurrence of bleeding during the course of the disease is a significant complication correlating with the outcome of the disease.

Key words: COVID-19, gastrointestinal complications, biomarkers.

Introduction: Coronavirus infections are widespread worldwide. Usually in humans, they are characterized by a mild course - manifestations of a strange upper respiratory tract (rhinitis, nasopharyngitis) or with a diarrhea syndrome. Mutations and recombination can lead to the emergence of new strains that cause severe and often with fatal outcome. Such strains are the causative agents of SARS and MERS, which led to epidemics back in 2002 and 2012. In December 2019, a series of cases of severe pneumonia with an unknown cause occurred in the city of Wuhan, China. Clinically, they resemble viral pneumonia. A new strain of coronavirus called SARS-CoV-2 was isolated from these patients. The disease caused by this virus (COVID-19) had spread rapidly, causing a worldwide pandemic. As of July 2022, there are over 560 million confirmed cases in 230 countries and territories worldwide. Over 6 million of them are fatal. The infection with COVID-19 is characterized by heterogeneous clinical manifestations affecting all organs and systems in the human body. More and more data are accumulated and confirmed the importance of certain biomarkers for the prognosis of the disease.

The **aim** of the study is to identify the most important clinical features and prognostic biomarkers in patients with COVID-19.

Materials and methods:
A retrospective study was conducted, including data for the period from January 2021 to May 2022. The information was collected from the database of the Internal Medicine Clinic, "Dr. Georgi Stranski" UMBAL, Pleven. Main epidemiological and clinical manifestations of the disease were included, as well as data on its outcome. Correlation between clinical and laboratory indicators, mainly concerning gastroenterological complications in patients with COVID-19 pneumonia, and the outcome of the disease was sought.
Survey data were processed with statistical software: Statgraphics v.19.0 and Excel for Windows. In the analysis of the results, the following are applied:
- Kolmogorov-Smirnov test to check the distribution of variables (normal or different from normal distribution).
- Normal distribution for hypothesis testing: Student's t-test for dependent and independent samples; Analysis of Variance (ANOVA)–LSD, Tukey HSD, Duncan, Scheffe, Bonferroni test, Student – Newman – Keuls test.
- Non-parametric tests for non-normal distribution to test hypotheses: Pearson's $\chi 2$ test; Kruskal-Wallis test; Mann Whitney (Wilcoxon) test.
Significance of findings and conclusions was determined at $p<0.05$.

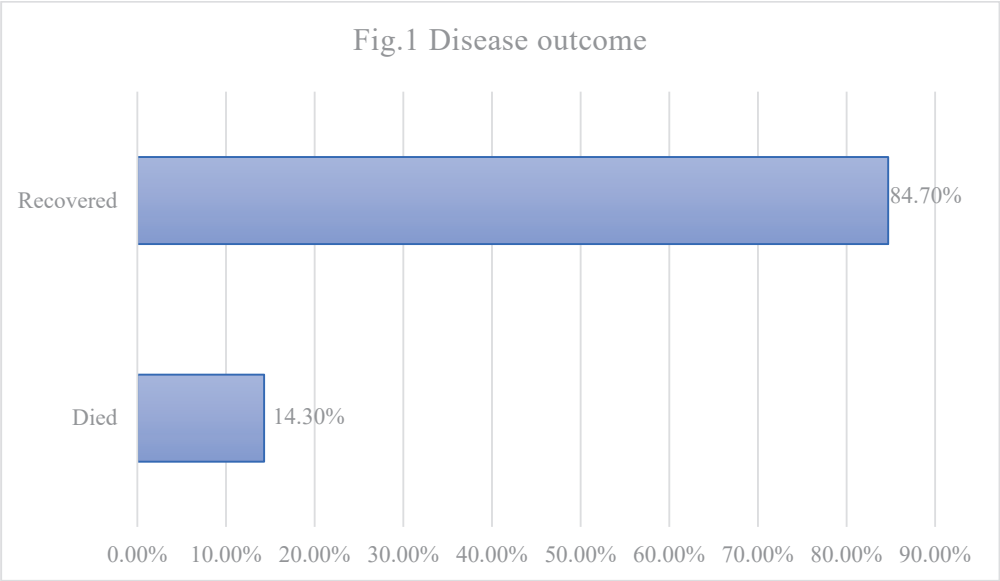
Results:
A total of 209 patients on average age 67.7 years ± SD 14.7 were included. The youngest patient was 21 years old, and the oldest - 97 years old. 105 (50.2%) were women and 104 (49.8%) – men, in absolute number and in percentage ratio. Every one of them had a proven COVID-19 infection by PCR-test and/or rapid antigen test. The number of patients with a fatal outcome in the study was 30 (14.3%) (fig.1).
We found that of all symptoms, the most common were weakness/fatigue (86.1% of patients), fever (76.6%), cough (74.2%), loss of appetite (66.5%) and shortness of breath (50.7%). Less common symptoms were: muscle and joint pain (22.5%), chest pain (21.1%), headache (12%), loss of smell (11.5%), headache (12%) and sore throat (6.2%) (fig.2).
The following manifestations and complications were registered from the gastro-intestinal tract (GIT): nausea (35.4%), vomiting (12.0%), diarrhea (3.8%), bleeding from the GIT (3.8%). A significant number of patients had abnormalities in liver enzymes - 114 (54.6%), which suggests that the liver was affected by the virus (fig.3).
In the correlation analysis we found a statistically significant relationship with the outcome of the disease in terms of gender, age and the presence of shortness of breath.

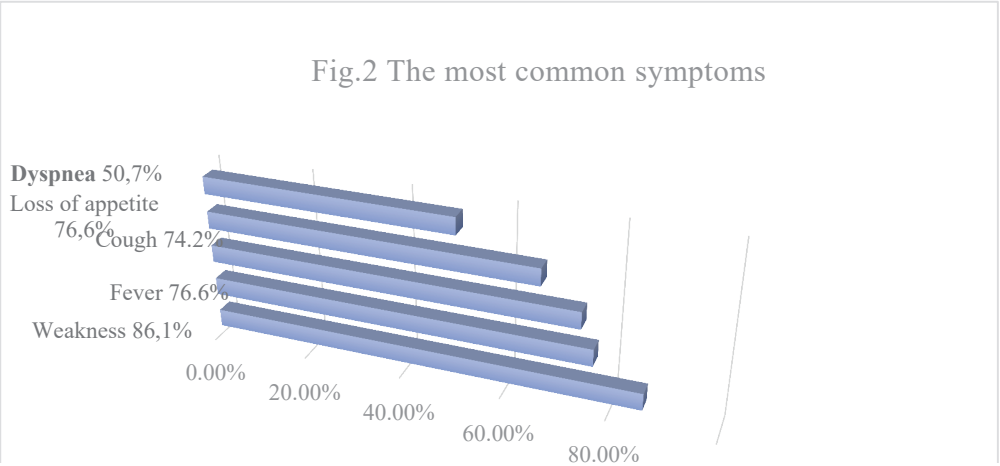
Death is more common in older patients, p=0.0002.We found in the study that female gender was associated with greater mortality. Out of all 30 patients with a fatal outcome, 8 were male (26.7%), and 22 were female (73.3%). p=0.0031

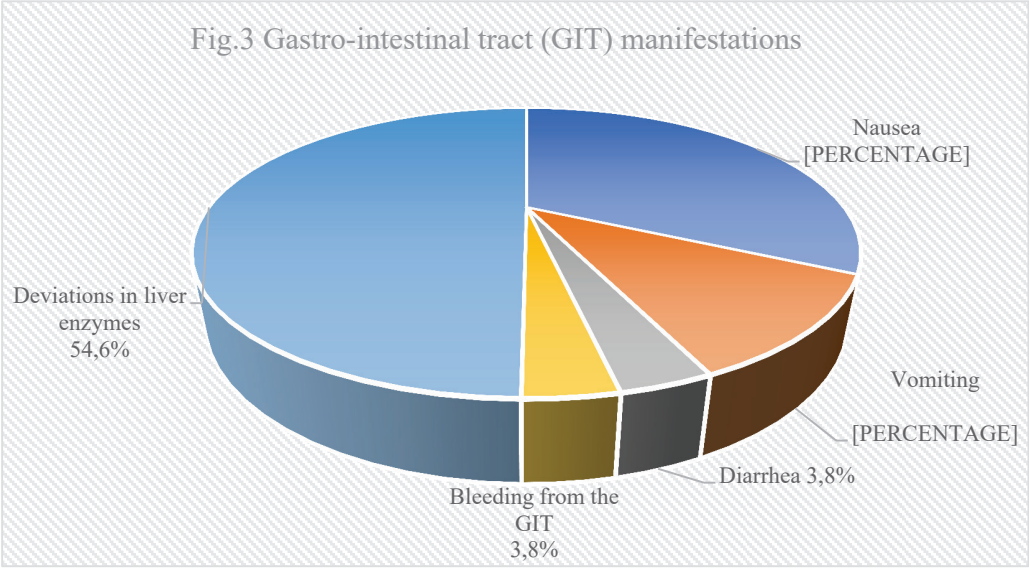
Among the general manifestations, the presence of shortness of breath in the patients was a good predictor of the outcome of the disease. 76.6% of patients with a fatal outcome had symptoms of dyspnea on admission to the clinic for treatment. p=0.001.

The presence of bleeding as a gastroenterological complication was directly related to the outcome of the disease (p=0.0287). Eight of our patients experienced gastrointestinal bleeding during hospitalization three of which were fatal (37.5%).

There was also a positive correlation between mortality and the presence of abnormalities in liver indicators (ASAT, ALAT, GGT, AP). 86.6% of the deceased patients had deviations (elevation) of the liver enzymes. In the remaining 13.3%, the enzymes were within reference limits. p=0.0001. The rest of the listed symptoms had no significant relationship with the outcome of the disease.







Discussion: The analysis of the conducted study shows a more severe course and an unfavorable outcome of the disease in adult female patients with manifestations of dyspnea. The dyspnea was described as a important clinical feature of the patient's characteristic (Azoulay, 2020). Analysis of the results of gastroenterological complications in patients with proven COVID-19 infections shows their importance for severity and outcome of the disease and supports data from the world literature in this sense (Wang, 2019; Gutiйrrez-Gutiйrrez, 2021). The results regarding gastrointestinal signs and complications during the hospitalization – nausea, vomiting, diarrhea, gatrointestinal bleeding as well as liver enzyme abnormalities in the studied patients are similar to those described by many authors. They underestimate the role of these clinical manifestations in the course and the prognosis of COVID-19 infection (Huang, 2020; Zhou, 2020).

Conclusion: According to the study analysis, elevated liver enzymes are a significant prognostic biomarker in patients with COVID-19 infection. The occurrence of bleeding during the course of the disease is a significant complication correlating with the outcome of the disease. This determines the relevance of the study of clinical parameters and prognostic biomarkers in patients with COVID-19 for medical practice.

References:

1. Elie Azoulay et al *(2020)*., Clinical phenotypes of critically ill COVID-19 Patients. *Intensive Care Med 46:1651–1652*
2. Dawei Wang, MD et al. (2019),. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia inWuhan, China
3. Belйn Gutiйrrez-Gutiйrrez et al.(2021), Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. Lancet Infect Dis 2021;21: 783–92
4. Chaolin Huang et al.(2020), Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506
5. Fei Zhou et al.(2020), Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

НЕГЛИЖИРАН ГИГАНТСКИ БАЗОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ НА СКАЛПА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Петър Георгиев[1], Милена Гулинац[2], Чавдар Калъчев[3], Цветелина Великова[4], Васко Гръклянов[5]

1. 3-курс студент по Медицина, Медицински Университет – Пловдив;
2. Катедра по Обща и клинична патология, Медицински Университет – Пловдив/ Отделение по Клинична патология, МБАЛ – Велинград;
3. Отделение по Хирургия, МБАЛ – Велинград;
4..Катедра по Клинична имунология, Медицински Университет / Университетска болница Лозенец, София, България,
5. 1-ва Катедра по вътрешни болести, секция хематология, Медицински Университет – Пловдив/ Клиника по Хематология, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

NEGLECTED GIANT BASAL CELL CARCINOMA OF THE SCALP – A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Petar Georgiev[1], Milena Gulinac[2], Chavdar Kalychev[3], Tsvetelina Velikova[4], Vasko Graklanov[5]

1 Student of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria;
2 Department of General and Clinical Pathology, Medical University of Plovdiv / Department of Clinical Pathology, MBAL – Velingrad, Bulgaria;
3 Department of General Surgery, MBAL – Velingrad, Bulgaria;
4 Department of Clinical Immunology, Medical University/ University Hospital Lozenetz, Sofia, Bulgaria;
5 First Department of Internal Diseases, Medical University of Plovdiv/ Department of Hematology, University Hospital “St. George” – Plovdiv, Bulgaria

Abstract: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer, and it makes up to 75% of non-melanocytic epithelial neoplasms. It usually affects sunexposed parts of the skin and 85% of all cases affect the head and the neck region. Rarely, BCC grows larger than 5cm in diameter – giant BCC. It’s locally invasive and grows deep into underlying tissues such as the fascia, muscles and bones. A giant basal cell carcinoma on the scalp, can also infiltrate the dura matter and the brain. The aggressive behavior of BCC implies development of potential regional and distal metastasis, hindering the possibilities for effective treatment, which questions reconstructive methods. Patient neglect is observed to be the main reason for the tumor growth reaches the large size, usually with duration of more than 1 year, as was in our case. We present a case of 37-year-old male patient with a neglected giant BCC on the scalp, with a diameter of 8 cm and perineural invasion. The tumour is classified as nodular histological variant, confirmed by the additionally performed

Immunohistochemical (IHC) examination. Keywords: basal cell carcinoma, gigantic, scalp, nodular basal cell carcinoma, immunohistochemistry.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Базоцелуларният карцином (BCC) е най-честата форма на кожен карцином и представлява над 75% от немеланоцитните епителни неоплазии. (Larsen, 2014). Засяга предимно откритите части на кожата, които са под прякото въздействие на УВ-лъчи (McDaniel, 2021), като в 85% от случаите са в областта на главата и шията (McDaniel, 2021). Много рядко базоцелуларният карцином се намира под ноктите и когато е пигментиран може да симулира малигнен меланом (Велев, 1996). При своевременна диагноза и лечение прогнозата е добра. Въпреки това, в около 0,8-2% от случаите се стига до тежки усложнения (Gupta N, 2022). Изключително рядко, в около 0,5% от описаните в литературата случаи, тези тумори могат да достигнат големи размери, над 5 cm в диаметър, и в такива случаи те са известен като гигантски базоцелуларен карцином. Последният расте локално инвазивно и инфилтрира подлежащите дълбоки тъкани, като фасцията, мускула и костта, и когато е локализиран върху скалпа, може да достигне до твърдата мозъчна обвивка и мозъка (Larsen, 2014). Гигантските BCC могат потенциално да дадат регионални и далечни метастази и по този начин да компрометират възможностите за лечение като поставя под въпрос методите за реконструкция. Най-честата причина за развитие на гигантски BCC е пренебрежението от страна на пациента с давност над 1 година (Larsen AK, 2014).

2. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае е се за 37 годишен мъж, който постъпва за първи път в Отделението по хирургия. По анамнестичните данни, след спъване пациента пада, удря главата си, без загуба на съзнание. По тази причина се е образувала разкъсно-контузна кървяща рана, която е била едновременно и повод за търсене на лекарска помощ. Пациентът съобщава също така за главоболие, гадене и повърнал еднократно.

При преглед се установява язвена туморна формация в дясна ретроаурикуларната зона (Фигура 1). След извършената ексцизия на по-горе описаната туморна лезия, същата е изпратена за хистологично изследване.

Клиничните и параклиничните изследвания не показват съществени отклонения от нормата, както и на КТ на ЗЧЯ И ГЛ.МОЗЪК – не се откриват промени в денситометричната характеристика на сивото и бялото мозъчно вещество.

Макроскопски: Изпратеният биопсичен материал представлява окосмена кожа от скалп с общ диаметър 10 см, като по-голямата й част е ангажирана от язвена туморна формация с диаметър 8см.

Постоперативно, след около един месец, при контролен преглед се установи гнойно-абсцедиращ възпалителен процес (Фигура 2).

Фигура 1.

Фигура 2.

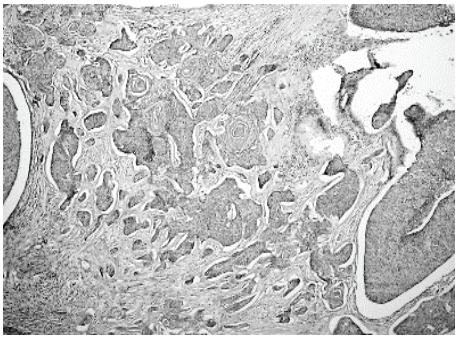
МЕТОДИ И МАТЕРИАЛИ

Получените тъкани са фиксирани в неутрален (буфериран) 10% формалин за 12 – 48 часа, след това третирани по съответния протокол в тъканен процесор „DIAPATH EN ISO 9001:2000“ и включени в парафин; от последните са изготвени микротомни срези с дебелина 4 – 5µм, рутинно оцветени с хематоксилин – еозин (HE)

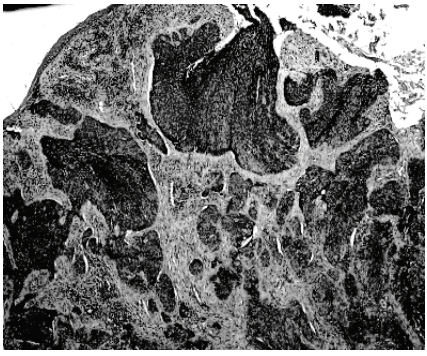
Имунохистохимичното (ИХХ) изследване е извършено в съответствие със стандартните протоколи на имуностейнер Autostainer Limk48. Dako.

Микроскопски: След извършване на серийно ***хистологично изследване*** се констатираха морфологични находки, съпоставими с базоцелуларен карцином нодуларен хистологичен вариант (Фигура 3-5). Туморътът илтрира ретикуларната дерма и хиподерма. Налице е и периневрална инвазия (Фигура 6).

Допълнително назначеното ***ИХХ изследване*** с: **ск34Ве12 /+/положителен** (Фигура 7,8)**; CD34 /-/** (Фигура 9) и **EMA** /-/ (Фигура 10) - негативни, потвърди диагнозата BCC и отхвърли възможността да се касае за трихилемален карцином (Фигура 6-9).



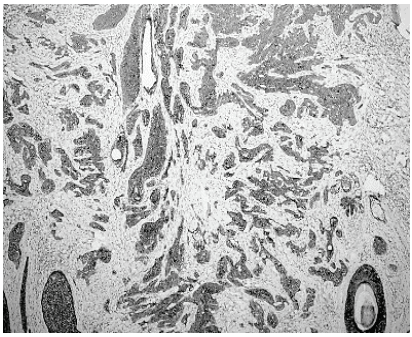
Фигура 3. *HE x 50*



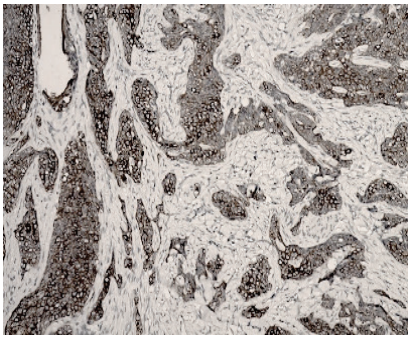
Фигура 4. *HE x 50*

Фигура 5. *HE x 100*

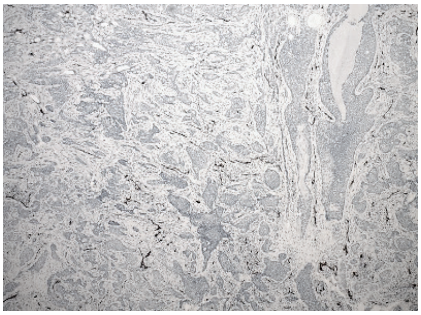
Фигура 6. *HE x 100*



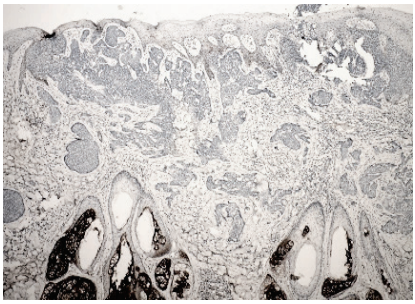
Фигура 7. ИХХ. *ck34Be12 x 50*



Фигура 8. ИХХ. *ck34Be12 x 100*



Фигура 9. *ИХХ. CD34 x 50*



Фигура 10. *ИХХ. EMA x 50*

3. ДИСКУСИЯ

Базоцелуларният карцином, познат още като Ulcus rodens и базелиом, е най-честата форма на кожен карцином при хора със светла кожа – 1 и 2 по скалата на Фитцпатрик (Cancer Epidemiol, 2013). Според литературните данни в Австралия заболеваемостта е най-висока и стига до 1000/100 000 души (Br J Dermatol, 2012). Честотата на BCC нараства с възрастта, като средната възраст на поставяне на диагнозата е 68 години (McDaniel B, 2021). Смъртността от BCC е необичайна и възниква предимно при имунокомпрометирани пациенти. Рискът от смъртност е

свързан с нарастващата възраст, мъжкия пол (повече от два пъти честотата на поява в сравнение с жените) и фенотипа на бялата раса (McDaniel B, 2021).

Базоцелуларен карцином произхожда от интерфоликуларения и/или фоликуларния епител. Въпреки локално агресивният си характер, бавното си развитие и липса на метастази в повечето описани случаи, той може да даде хематогенни разсейки в белия дроб и костите изключително рядко. Множествени базоцелуларни карциноми са налице при Синдром на Gorlin, Bazex-Dupré-Christol синдром, Синдром на Ромбо и ксеродерма пигментозум (Велев, 1996). BCC предимно засяга откритите части на кожата и то в правопропорционална зависимост от броя на космените фоликули в дадената топографска област (Велев, 1996). Главата и шията са най-честата локализация с 60-65%, като тук най-често се среща нодуларен хистологичен вариант. Друга локация е туловището 20-25% - повърхностен вариант (McDaniel B, 2021).

Различават се няколко хистологични варианти: нодуларен, повърхностен, склерозиращ, базо-сквамозен, морфеиформен, пигментен, фиброепителен тумор на Pinkus, BCC с аднексална диференцианция и др (Велев. 1996; Buljan M, 2008).

Диференциалната диагноза на BCC включва аднексални тумори с диференциация на фоликули, потни жлези или мастни жлези и някои видове плоскоклетъчен карцином. Нодуларният BCC може да бъде объркан с трихобластом или трихоепителиом. Повърхностният BCC може да имитира някои възпалителни дерматози като псориазис и екзема, докато Morphea-подобен BCC може да бъде объркан с плака от morphea или цикатрикс. В тези случаи хистопатологията помага да се установи диагнозата BCC (McDaniel B, 2021).

Етиологични причинители са УВ-лъчи, йонизираща радиация, отравяне с арсен, генетични заболявания, тютюнопушене и имунокомпроментираност.

Клинично, най-често се наблюдава не заздравяваща рана. При различните субварианти се наблюдава различна клинична картина. Нодуларният вариант е с перловидни ръбове, ерозии или улцерации, кървене, крусти, повърхностни телеангиектазии. При повърностния вариант са налице розови до червено-кафяви папули или хиперкератотични плаки. При пигментния базоцелуларен карциноном - кафяв или черен пигмент (Велев, 1996).

Хистопатологично типичните базоцелуларни карциноми са съставени от гнезда и повлекла от епителни клетки, заобиколени от обилна съединителнотъканна строма. Епителните клетки са с морфология близка до базалния слой на епидермиса. Те са с оскъдна цитоплазма, хиперхромни ядра и предимно окърглена форма. Важен морфологичен белег за BCC са равномерно подреждане на клетките по периферията на туморните повлекла. В редки случаи в централната част на гнездата се установяват клетки подобни на спинозния слой на епидермиса, подобни на раковите перли (Велев, 1996; McDaniel B, 2021).

Изключително рядко, в около 0,5% - BCC може да нарасне до големи размери, по-големи от 5 cm в диаметър, известен като гигантски BCC (Cardoso JC, 2017; M. Mahvash, 2014). Той расте локално инвазивно и инфилтрира подлежащите дълбоки тъкани, като фасцията, мускула и костта, и когато е локализиран върху скалпа, може да достигне до твърдата мозъчна обвивка и мозъка (Tandon A, 2016; C. Naumann, 2007; M. Mahvash,2014; C.-S. Kwon, 2018). Гигантските BBC имат лоша прогноза поради инвазията в околните тъкани и възможността за далечно метастазиране.

Хирургичната ексцизия има непълен ефект, тъй като не се постига пълно отстраняване на тумора поради голям размер, инвазивен строеж, трудна локализация. В такива случаи към лечението се допълва и лъчетерапия (Gupta N, 2022). Друга възможност е използването на инхибитори на Hedgehog сигналния път (McDaniel B, 2021).

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Защитата от УВ-лъчите играе основа роля като защитна мярка против развитието на неопластичните заболявания на кожата, в това число и на базоцелуларен карцином. Ранно откриване на лезии при рискови пациенти (светъл фототип), прецизна хирургична интервенция и агресивно лечение може да подобри прогнозата на пациентите с BCC.

5. БИБЛИОГРАФИЯ

1. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. [Updated 2021 Sep 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/
2. Gupta N, Ruiz ES. Current Perspectives in the Treatment of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:183-190 https://doi.org/10.2147/DDDT.S325852
3. Tandon A, Therattil PJ, Lee ES, Chokshi RJ. Giant Basal Cell Carcinoma of the Scalp. Eplasty. 2016 Jun 28;16:ic28. PMID: 27418951; PMCID: PMC4930012.
4. C. Naumann and S. R. Cordes, “Giant Basal Cell Carcinoma of the Forehead with Extensive Intracranial Involvement,” *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, vol. 116, no. 9, pp. 663–666, 2007.
5. M. Mahvash, “Intracranial basal cell carcinoma with extensive invasion of the skull base,” *Turkish Neurosurgery*, vol. 24, no. 4, pp. 571–573, 2014.
6. C.-S. Kwon, O. Al Awar, V. Ripa, G. Said, and S. Rocka, “Basal cell carcinoma of the scalp with destruction and invasion into the calvarium and dura mater: Report of 7 cases and review of literature,” *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 47, pp. 190–197, 2018.
7. Larsen AK, El-Charnoubi WA, Gehl J, Krag C. Neglected giant scalp Basal cell carcinoma. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2014 Apr 7;2(3):e120. doi: 10.1097/GOX.0000000000000066. PMID: 25289314; PMCID: PMC4174146.
8. Cardoso JC, Tchernev G. Large basal cell carcinoma of the scalp. Wien Med Wochenschr. 2017 Apr;167(5-6):142-143. doi: 10.1007/s10354-017-0550-x. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28265785.

9. Buljan M, Bulat V, Situm M, Mihić LL, Stanić-Duktaj S. Variations in clinical presentation of basal cell carcinoma. Acta Clin Croat. 2008 Mar;47(1):25-30. PMID: 18714644.
10. Велев Г. Clinical pathology, first edition, 1996, pg.518-519.
11. Khalesi M, Whiteman DC, Tran B, Kimlin MG, Olsen CM, Neale RE. A meta-analysis of pigmentary characteristics, sun sensitivity, freckling and melanocytic nevi and risk of basal cell carcinoma of the skin. Cancer Epidemiol. 2013 Oct;37(5):534-43. doi: 10.1016/j.canep.2013.05.008. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23849507.
12. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. Br J Dermatol. 2017 Aug;177(2):359-372. doi: 10.1111/bjd.15321. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28220485.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ТЪНКОИГЛЕНА АСПИРАЦИОННА БИОПСИЯ ПОД УЛТРАЗВУКОВ КОНТРОЛ ЗА ДИАГНОСТИКА НА БЪБРЕЧНИ ЛЕЗИИ

Младен Дойков
Катедра по „Урология и обща медицина“, Медцински факултет, Медицински Университет – Пловдив
Клиника по „Урология“, Университетска Болница „Каспела“ - Пловдив

ENDOSCOPIC ULTRASOUND-GUIDED BIOPSY FOR THE DIAGNOSIS OF KIDNEY LESIONS

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

Abstract
Traditionally, treatment of renal lesions is indicated based only on imaging features. Although contro- versy exists about tissue sampling from small renal masses, renal biopsy is indicated in some cases. In this review, we discuss the rationale for endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) and summarize the recent advances in this field, providing recommendations for the practicing clinician. The use of EUS-FNA appears to be a safe and feasible means of confirming or excluding malignancy. EUS allows assessment and biopsy of masses or lesions within both kidneys and related complications are rare. The main advantages of EUS-FNA are that it can be done as an outpatient procedure, with good results, minimal morbidity and a short hospital stay. Nevertheless, EUS-FNA of renal masses should be indicated only in selected cases, in which there is potential to decrease unnecessary treatment of small renal masses and to best select tumors for active surveillance and minimally invasive ablative therapies. Additionally, some renal lesions may be ineligible for EUS-guided biopsy because of anatomical limitations. EUS-FNA renal biopsy will probably be best applied to central anterior renal masses, while tumors on the posterior aspect of the kidney, percutaneous access will probably be superior.

Key words: Kidney; Renal; Endoscopic ultrasound; Cancer; Puncture

Въведение

Подобренията в технологиите за образна диагностика и широкото използване на образни изследвания не само повиши откриването, но също така позволи по-добра диагностика и профилактика при откриване на случайни бъбречни лезии [Kutikov,2006]. До 80% от бъбречно-клетъчните карциноми (БКК) се откриват инцидентно, по време на ехографско изследване, обикновено при неурологични показания. При нефректомия, над 90% от солидните бъбречни лезии се оказват БКК [Farrell,2002]. Този вид карцином представлява 2% от всички ракови заболявания и е водеща злокачествена неоплазия на бъбреците [Davis ,1987,Sweeney,1996,Konnak].

Няколко проучвания показват, че до 30% от откритите бъбречни лезии са доброкачествени при операция, в зависимост от размера на бъбречната лезия [Glassman,2007,Ozen,1993]. Освен това, текущите препоръките за справяне с малки бъбречни тумори включват от стратегии за наблюдение до алтернативни минимално инвазивни и щадящи бъбреците опции, като лапароскопска и роботизирана хирургия. При този сценарий, биопсията преди терапията може да бъде полезна за избягване на ненужна операция и да се използва като избор на най-подходящата стратегия за лечение. При почти 30% от избрани пациенти, хирургичната процедура е отпаднала след получаване на резултата от бъбречната биопсия. Бъбречната биопсия може да повлияе значително подбора на лечение, следователно трябва да се обмисли използването й преди да се насрочи оперативна интервенция.

При повечето пациенти, лечението на бъбречни лезии се определя само въз основа на образни характеристики. Въпреки че съществува противоречие относно вземането на тъканни проби от малки бъбречни образувания, бъбречната биопсия се назначава за: (1) характеризиране на ехографски неопределени лезии; (2) потвърждаване на злокачествено заболяване при пациенти, които или не са за операция, или планират първично лечение с минимално инвазивна аблационна терапия; и (3) изключване на небъбречни първични тумори (метастази и лимфом) или доброкачествени състояния (абсцес), които може да не изискват операция [Renshaw,1997, Khan,2007, DeWitt,2009].

Биопсията също се използва за потвърждаване на диагнозата и хистологичния подтип на първична бъбречна лезия при неоперабилни били или при такива с дисеминирани метастази. При метастатичен БКК, пациентите с хистология на светлоклетъчен подтип, е най-вероятно да се възползват от адювантна имунотерапия след нефректомия. Освен това, новите таргетни терапии показват отлични нива на отговор спрямо БКК и неговите подтипове [Moura,2014].

Вземането на тъканни проби от бъбречни лезии, обикновено се извършва чрез използване на перкутанен достъп с помощта на ехограф и биопсичен пистолет за еднократна или многократна употреба. В световните бази данни съществуват малко проучвания, насочени към безопасността и осъществимостта на тази техника [Artifon,2008, Eloubeidi,2006,Lakhtakia,2012].

Обосновка за използване на тънкоиглена асбирационна биопсия (EUS-FNA) при бъбречни лезии

От първото съобщение на ехографския метод през 80-те години на миналия век, той бързо се превърна от просто образна методика, използвана главно за диагностични цели, до терапевтично приложение, особено с навлизане на биопсичната техника [Trindade,2013]. Този неинвазивен подход за оценка на доброкачествени и злокачествени заболявания на стомашно-чревния тракт и съседни органи, постепенно се превърна в златен стандарт [Erickson,2004,Tharian,2012] . EUS-FNA е много точен, чувствителен и специфичен хистологичен метод [Chang,1994,Vilmann,1995,Karadsheh.2014]. Важно е да се отбележи, че перкутанната бъбречна биопсия не трябва да се извършва при бъбречни лезии, по-малки от 40мм, а трябва да се прилага при ненапълно точна бъбречна образна диагностика. Основното предимство на EUS-FNA е потенциалът да се намали ненужното лечение на малки бъбречни новообразувания и да се подберат най-добре бъбречните тумори за активно наблюдение и тезо за оперативно лечение [Volpe,2007].

Инструментариум необходим за вземане на биопсия

EUS-FNA се извършва с помощта на ехограф с конвексен трансдюсер и специално пргоден за биопсията метален водач.

Понастоящем, иглите за бъбречната EUS-FNA, се предлагат в няколко размера, като калибър от 16G е най-подходящ. По-тънките игли се използват при вземане на цитологични проби, докато по-дебелите игли се използват по-добре при вземане на тъканна проба за хистологично изследване, което може да бъде по-полезно за достигане на окончателна диагноза. Изборът на иглата зависи от вида и мястото на лезията, както и от индивидуалния опит на специалистта, който взима биопсия.

При възможност, манипулацията е добре да се извършва под седация с помощ от специалист анестезиолог. Въпреки това едно от основните предимства на EUS-FNA е, че спокойно може да се извършва като амбулаторна процедура с добри резултати, минимална болезненост и кратък болничен престой.

Процедурни усложнения

Свързаните с EUS-FNA усложнения при вземане на проби от бъбречни лезии включват локално кървене, инфекция, хематом, хематурия, и в някои тежки случаи пневмоторакс. Рискът от усложнения, свързан с вземане на биопсия, варира от от 1% до 6%. При сравнително малка група пациенти, честотата на кървене в резултат на бъбречна тънкоигленна аспирация, е 0.5%, докато честотата, свързана с тънкоигленна аспирация на гастроинтестинални лезии, е 1.3%[Farrell,2002].

EUS-FNA не се извършва в ситуации, когато процедурата е малко вероятно да промени лечението на злокачествения процес. В допълнение към обичайните противопоказания за всяка ендоскопска процедура, включително диатеза с тежко кървене и тромбоцитопения, EUS-FNA не се препоръчва, когато по пътя към целта има наличие на големи съдове и паренхимни органи [Trindade,2013].

Заключение

Тази минимално инвазивна техника се развива все повече през последните години и вероятно ще играе все по-голяма роля в диагностичния процес в бъдеще. Това е така тъй като тази процедура изглежда безопасна и сравнително лесно осъществима в опитни ръце.
Категорично се препоръчва прилагането на EUS-FNA при бъбречни лезии да бъде назначавана само в избрани случаи, при които процедурата може да промени клиничното протичане чрез избягване на ненужно лечение и подпомагане на избора на пациенти за активно наблюдение и минимално инвазивни терапии. Несъмнено бъдещо проучване трябва да оцени ползите от предоперативната употреба на бъбречна биопсия и да сравни рандомизирането на перкутанен, лапароскопски и ехоендоскопски подход.

Библиография

1. Kutikov A, Fo ssett LK, Ramchandani P, Tomas zewski JE, Siegelman ES, Banner MP, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006; 68: 737-740 [PMID: 17070344 DOI: 10.1016/j.uro1ogy.2006.04.011]

2. Farrell JJ, Brugge WR. EUS-guided fine-needle aspiration of a renal mass: an alternative method for diagnosis of malignancy. *Gastrointest Endosc* 2002; 5i6: 450-452 [PMID: 12196796 DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70062-X]

3. Davis CJ. Pathology of renal neoplasms. *Semin Roentgenol* 1987; 22: 233-240 [PMID: 2825358]

4. Sweeney JP, Thornhill JA, Graiger R, McDermott TE, Butler MR. Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. *Br J Urol* 1996; 78: 351-353 [PMID: 8881940 DOI: 10.1046/j.1464-410X.1996.00140. x]

5. Konnak JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. I *Urol* 1985; 134: 1094-1096 [PMID: 4057398]

6. Glassman D, Chawla SN, Waldman I, Johannes J, Byrne DS, Trabulsi EJ, Gomella LG. Correlation of pathology with tumor size of renal masses. *Can J Urol* 2007; 14: 3616-3620 [PMID: 17784981]
7. Ozen H, Colowick A, Freiha FS. Incidentally discovered solid renal masses: what are they* *Br I Urol* 1993; 72: 274-276 [PMID: 8220985 DOI: 10.1111/j.1464-410X.1993.tb00716.x]
8. Moura RN, Lopes RI, Srougi M, Da11'og1io MF, Sakai P, Artifon EL. Initial experience with endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of renal masses: indications, app lication s and limitations. *Arq Gastroentero 1* 2014; 51: 337-340 [PMID: 25591164]
9. Renshaw AA, Granter SR, Cibas ES. Fine-needle aspiration of the adult kidney. *Cancer* 1997; 81: 71-88 [PMID: 9126135]
10. Khan AA, Shergill IS, Gujral SS, Timoney AG. Management of small indeterminate renal tumours: is there a case for needle biopsy? *BJU Int* 2007; 100: 1-3 [PMID: 17433032 DOI: 10.1111/ j.1464-410X.2007.06856.x]
11. DeWitt J, Gress FG, Levy MJ, Hernandez LV, Eloubeidi MA, Mishra G, Sherman S, Al-Haddad MA, LeBlanc JK. EUS-guided FNA aspiration of kidney masses: a multicenter U.S. experience. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 573-578 [PMID: 19560139 DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.006]
12. Artifon EL, Lopes RI, Kumar A, Lucon AM, Dall'o glio M, Hawan B, Sakai P, Srougi M. Endoscopic ultrasound facilitates histological diagnosis of renal cell cancer. *J Endourol* 2008; 22: 2447-2450 [PMID: 19046085 DOI: 10.1089/end.2008.0151]
13. Eloubeidi MA, Tamhane A, Jhala N, Chhieng D, Jhala D, Crowe DR, Eltoum IA. Agreement between rapid onsite and final cytologic interpretations of EUS-guided FNA specimens: implications for the endosonographer and patient management. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2841-2847 [PMID: 17026562 DOI: 10.1111/j .1572-0241.2006.00852.x]
14. Lakhtakia S, Wee E, Gupta R, Anuradha S, Kalpala R, Monga A, Arjunan S, Reddy DN. Hematuria after endoscopic ultrasound- guided fine needle aspiration of a renal tumor in von Hippel- Lindau disease. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E133 [PMID: 22619034 DOI: 10.1055/s-0030-1256682]
15. Trindade AJ, Berzin TM. Clinical controversies in endoscopic ultrasound. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2013; 1: 33-41 [PMID: 24759665 DOI: 10.1093/gastro/got0l0]
16. Erickson RA. EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 267-279 [PMID: 15278063]
17. Tharian B, Tsiopoulos F, George N, Pietro SD, Attili F, Larghi
A. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration: Technique and applications in clinical practice. *World J Gastrointest Emclosc* 2012; 4: 532-544 [PMID: 23293723 DOI: 10.4253/wjge.v4.i12.532]
18. Chang KI, Katz KD, Durbin TE, Erickson RA, Butler JA, Lin F, Wuerker RB. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 694-699 [PMID: 7859967]
19. Vilmann P, Hancke S, Henriksen FW, Jacobsen GK. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lesions in the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1995; 41:
230-235 [PMID: 7789681 DOI: 10.1016/S0016-5107(95)70343-8] 22
20. Karadsheh Z, Al-Haddad M. Endoscopic ultrasound guided fine needle tissue acquisition: where we stand in 2013? *World I Gastroenterol* 2014; 20: 2176-2185 [PMID: 24605016 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2176]
21. Volpe A, Ka chura JR, Geddie WR, Evans AJ, Gharajeh A, Saravanan A, Jewett MA. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *J Urol* 2007; 178: 379-386 [PMID: 17561170]
22. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EU S-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 690-695 [PMID: 14595302]

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

РОЛЯ НА 10-ТОЧКОВАТА СИСТЕМА НА ИЗОБРАЗЯВАНЕ В ЛЕЧЕБНИЯ АЛГОРИТЪМ НА ПРОСТАТНИЯ КАРЦИНОМ: НОВИ ПОДХОДИ В УРОЛОГИЧНИЯТ МЕНИДЖМЪНТ

Младен Дойков
Катедра по „Урология и Обща Медицина“, Медицински Факултет, Медицински Университет - Пловдив
Клиника по Урология, УМБАЛ „Каспела“ – Пловдив

THE ROLE OF 10-IMAGING TOUCH POINTS IN PROSTATE CANCER CARE PATHWAY: NOVEL APPROACHES TO UROLOGIC MANAGEMENT

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

Abstract
A typical prostate cancer care pathway was made through discussion of updates on modern imaging. Multiparametric magnetic resonance imaging is the most sensitive and specific imaging tool for diagnosis and local staging, but transrectal ultrasound remains the most widely used technique for prostate biopsy guidance. Computed tomography and bone scan are useful in initial staging and recurrence detection. Novel imaging techniques in ultrasound elastography and multiparametric magnetic resonance imaging allow for increased lesion detection sensitivity and have the potential to enhance biopsy, while the development of new positron emission tomography radiotracers has great promise for improved detection of local and metastatic disease in patients with biochemical recurrence.

Key words
Prostate cancer, management, pathway,

Въведение
Мултипараметричното магнитно резонансно изследване е най-чувствителният и специфичен метод за диагностика и локално разпространение на простатен карцином, но трансректалният ултразвук все още остава най-широко използваната техника за насочване на простатната биопсия. Компютърната томография и костното сканиране са полезни при първоначалното стадиране и откриването на рецидив. Новите техники за изобразяване при ултразвукова еластография и мултипараметричния магнитен резонанс позволяват повишена чувствителност при откриване на лезии и имат потенциал за засилване на качеството на биопсията. Разработването на нови радиоактивни изотопи с позитронна емисионна

томография предоставя подобрено откриване на локални и метастатични заболявания при пациенти с биохимичен рецидив.

Ракът на простатната жлеза е втория най-разпространен рак при мъжете и е петата водеща причина за смърт сред мъжкия пол по света(Siegel,2016). Стратификацията на риска е решаващ елемент от специфичната профилактика на рака на простатата. Образната диагностика предлага механизъм за споделяне на полезна информация в рамките на непрекъснатост на грижите, смекчаване на комуникационните бариери и оптимизиране на вземането на терапевтични решения. Въпреки това, грижата при рак на простатата е мултидисциплинарна и включва специалисти в области като урология, радиология, онкология, патоанатомия, лъчетерапия и палиативни грижи. В този общ преглед се обсъди и начерта път за диагностициране, стадиране, лечение и наблюдение на това значимо злокачествено заболяване чрез въвеждане на модерна образна диагностика.

Точкова система за изобразяване
Този графичен преглед се стреми да опише пътя на грижата за пациента от първоначалната оценка до диагностицирането, стадирането, лечението и наблюдението; да подчертае ролята на всеки един метод на изобразяване в различните етапи на лечебния алгоритъм; и да разшири показанията, предимствата и недостатъците на всяка техника за изобразяване.

Точка 1:
Диагноза – с локализиране на лезии на простатен карцином

Трансректална ултрасонография (ТРУС). ТРУС в конвенционален режим В може да се използва при профилактика на простатен карцином, но не се препоръчва като първичен диагностичен тест поради ниската си чувствителност и специфичност (40%-50%). За щастие, няколко нововъзникващи технологии като контрастно усилена ултрасонография (КУУС), цветен доплер и еластография демонстрират подобрена възможност за откриване на рак на простатната жлеза.

КУУС оценява туморната васкуларност, за да подобри степента на детекция и може също така да произведе количествени параметри за точно локализиране на лезиите. Неотдавнашно проучване създаде мултипараметрови карти от КУУС записите и ги сля с изображения на простатата, като установи, че комбинация от 4 параметъра дава по-висока точност (81%) за откриване на рак на простатата (Wildeboer,2017). Този метод извлича както перфузионни, така и дисперсионни параметри и може да служи като полезен инструмент за локализиране на рак на простатата и насочване на биопсия или терапия.

Еластографията предоставя информация относно твърдостта на тъканите. Компресионната еластография в реално време, измерва твърдостта в зависимост от оператора или физиологичните сили за получаване на тъканна деформация и показва умерена чувствителност (75,4%) и специфичност (76,6%) за откриване на рак на простатната жлеза (Salomon, 2008). Друг вид еластография използва ултразвукова машинно генерирана акустична радиационна сила, за да предизвика тъканно движение, което от своя страна създава тъканни срязващи вълни и позволява количествена оценка на твърдостта на тъканта. В проучване на 53 пациенти, претърпели еластография със срязващи вълни преди биопсия, еластографията показва висока чувствителност и специфичност (съответно 96,2% и 96,2%) за диференциране на доброкачествен и злокачествен процес (Barr,2012). Потенциалните ограничения на еластографията включват необходимостта от допълнителен софтуер и зависимост от уменията на оператора (Pallwein,2007)

Магнитен резонанс (ЯМР). Мултипараметричният ЯМР (мпЯМР) е разработен за комбиниране както на параметрите на морфологичния, така и на функционалния магнитен резонанс - дифузионно претеглени изображения (DWI), T1-претеглено изображение, T2-претеглено изображение, видим дифузионен коефициент, както и ЯМР спектроскопия за подобряване на детекцията и локализирането на рак на простатата. Този вид магнитен резонанс има способността да идентифицира и характеризира първичния рак на простатата, дори и окултни лезии с повишаване на персистиращ простатно-специфичен антиген (ПСА) и отрицателни резултати от биопсия (Hoeks,2012). Поради своята висока диагностична точност, мпЯМР има потенциал да намали ненужната простатна биопсия(Shakir,2014). Освен това е особено полезен за откриване на клинично значим рак. Значимо клинично проучване сравнява диагностичните показатели на мпЯМР и калкулатора за превенция на рак на простатата за прогнозиране на рак на простатата с висок *Gleason* резултат (≥7) и установява, че мпЯМР има по-голяма доказателствена стойност (Salami,2014).

Точка 2:
Диагноза – насоки за изображения на биопсия на простатата

Систематична биопсия. Ракът на простатата е предимно хетерогенно и мултифокално заболяване(Halpern,2006). Затова систематичната ТРУС-ръководена биопсия към момента е най-често използваният метод за точно диагностициране на предполагаемия рак. Дванадесетточковата иглена биопсия се осъществява чрез получаване на равномерно разпределени биоптати от всеки лоб, като периферните биопсии се вземат близо до капсулата на простатата, за да се максимизира вземането на проби от периферната зона.

Ултразвуково-ръководената трансперинеална простатна биопсия е друга техника въведена в клиничната практика. Предишни проучвания не показват разлика между трансперинеалните и трансректалните подходи по отношение на честотата на детекция на рак. Въпреки това, процентът на сепсис с трансректален подход се увеличава, поради увеличената ректална флора, резистентна на много лекарствени средства. Трансперинеалният подход наскоро привлече повече внимание поради значителното намаляване на септичните проценти, като по този начин се намали необходимостта от профилактични антибиотици(Cicione,2012).

ЯМР-ръководена биопсия
С подобрената детекция и локализиране на рак на простатата, използването на мпЯМР данни за насочване на биопсията на простатата стана широко разпространено.

При ЯМР-ръководена биопсия се получават проби, като се използва трансперинеален подход със серийни ЯМР сканирания за проследяване и потвърждаване на поставянето на иглата. Поради сравнително продължителното време на процедурата, неудобното положение на пациента в лежаща позиция и изискване за специализирано и много скъпо ЯМР-съвместимо оборудване, този тип биопсия в момента не се използва широко в клиничната практика.

Точка 3:
Стадиране – оценка на простатната лезия и включване на капсулата

ТРУС. Двуизмерният ТРУС има ниска чувствителност (от 11,8% до 26%) за детекция на екстракапсуларно разширение и инвазия на семенните мехурчета (Özgür,2004). Цветният или мощният Доплер и КУУС показват подобрение в първичната детекция на рака на простатата. Соноеластографията показва подобрено локализиране на простатния рак, но има ограничени данни за нейната полезност за оценка на участието на капсулата на жлезата.

КТ и МР. Специфичността на КТ за локално стадиране е сравнително висока при напреднал рак на простатата, варираща от 80% до 89% (Pinto,2012). КТ обаче има ограничена стойност при детекция и стадиране на първичен рак на простатата, като чувствителността варира от 26% до 29%(Tarcan,1996). мпЯМР се използва все повече за стадиране на степента на първичен тумор, особено след широкото използване на *3 Tesla* магнита. При мета-анализ, съобщената максимална чувствителност и специфичност на ЯМР за детекция на участие на простатната капсула и семенните мехурчетаса 64% и 82% съответно(Engelbrecht,2002). При Т2-претеглените изображения, участието на семенните мехирчета се визуализира като директно удължаване на тумора в перипростатна мастна тъкан или прекъсване на контура на простатната капсула. Допълнителните данни за ЯМР включват асиметрия на невроваскуларния пакет, неправилен контур, заличаване на ректопростатния ъгъл или интервал между тумор и капсула > 1 см(Talab,2012).

Простатно-специфичния мембранозен антиген и глутамат карбоксипептидаза II, имат селективна свръхекспресия в първични и метастатични ракови клетки на простатата. Проследяващите изображения, насочени към ПСМА, наскоро привлякоха вниманието. ^{68}Ga-ПСМА, на основата на базиран на урея ПСМА инхибитор, чрез свързване към структурата на ПСМА, има предимството на висока чувствителност за рак на простатата, независимо от нивото на ПСА и размера на лезията; той може да открие остатъчен рак или рецидив с по-нисък ПСА след простатектомия в сравнение с конвенционалната флуодеоксиглюкоза (FDG)-ПЕТ или ЯМР(Ceci,2018).

Точка 4:
Стадиране – оценка на регионалните лимфни възли

Метастазите на лимфните възли имат неблагоприятно прогностично значение за карцинома на простатната жлеза. Преобладаващите регионални вериги от лимфни възли, участващи в разпространението на рак на простатата, са обтураторните, пресакралните и външни и вътрешни илиачни лимфни възли. През последните години по категоричен начин се доказа, че образната диагностика играе ключова роля при стадирането на лимфните възли.

КТ и ЯМР. Използването на КТ за детекция на метастази в лимфните възли все още намира своето място в клиничната практика. Диаметър на лимфните възли над 10 мм обикновено се диагностицира като метастаза.

Конвенционалният ЯМР е относително нечувствителен към метастази на лимфните възли, особено тези, които са клинично окултни.

ПЕТ. 18F-FDG ПЕТ-КТ понастоящем служи като допълнение към други начини на образна диагностика за детекция на злокачествени лимфни възли. Възпроизвеждането на ПЕТ с помощта на по-нови радиоактивни маркери може да бъде от полза за оценката на тазовите лимфни възли. Специфичността на ^{18}F-холина за детекция на метастатични лимфни възли е била 80% – 100%, но обхватът на докладваната чувствителност е широк (10% – 100%), вероятно поради вариацията на размера на лезиите в различните изследвания. Например, стойността на ^{18}F-холин ПЕТ-КТ за по-малки възлови метастази (<5 мм в диаметър) се установява за ограничена, вероятно поради ограничената пространствена разделителна способност на ПЕТ изображения.

Възможността за детекция на малка лезия на рак на простатата е предимство на ^{68}Ga-ПСМА, но степента на детекция на метастазите на лимфните възли не е напълно документирана. Едно проучване установява, че ^{68}Ga-ПСМА ПЕТ-КТ правилно прогнозира интрапростатния тумор при 92,9% от пациентите, но чувствителността към метастази в

лимфните възли е само 33,3%, което се дължи на ограничената пространствена разделителна способност на ПЕТ (4,8 мм) за малки лимфни възли, особено тези с размери <5 мм(Beheshti,2010).

Точка 5:
Стадиране – оценка на отдалечени метастази

Костно сканиране с технеции - *Th*^{99}. Като основна техника за идентифициране на костни метастази, костното сканиране с *Th*^{99} се препоръчва само при симптоматични и асимптоматични пациенти от мъжки пол, за които се счита, че са с повишен риск от окултни метастази(Abuzallouf,2004). Предимствата му включват широка достъпност, ниска цена и способност за изобразяване на целия скелет. Недостатъците включват излагане на йонизираща радиация и липса на специфичност, което често води до допълнителни образни изследвания. Чувствителността му е по-ниска от ^{18}F-NaF или клетъчно насочващи агенти при рак на простатата, като ^{68}Ga-ПСМА или ^{18}F-FACBC (анти1-амино-3-(18)флуороциклобутан-1-карбоксилна киселина).

ЯМР. Данните за този вид изследване на цялото тяло за скрининг на костни метастази са ограничени, но ЯМР може да бъде по-чувствителен от радионуклидното костно сканиране за откриване на окултни метастази. В проучване, целящо да открие костни метастази при пациенти с новодиагностициран рак на простатата (*Gleason* резултат ≥8 и ПСА ≥20 мг/мл) или бързо повишаване на ПСА в рамките на 3 години след радикална простатектомия, чувствителността и специфичността на ЯМР за костни метастази са 100 % и 88% съответно(Lecouvet,2007).

ПЕТ. Новите тъканно-специфични маркери имат потенциала да подобрят чувствителността и специфичността на ПЕТ за отдалечени метастази на рак на простатата. ^{18}F-NaF е агент с висок афинитет към остеобластна активност, така че ^{18}F-NaF ПЕТ-КТ има по-добра чувствителност и специфичност (100% и 100%) от костнотото сканиране с *Th*^{99} (70% и 57% метастази)(Even-Sapir,2006).

Разработват се други маркери, насочени към уникални туморни антигени на рак на простатата, като антитела и малки молекули, които се прикрепват към специфични места, свързани с растежа на раковите клетки. Проучване от 2016 година установява превъзходството на ^{18}FDCFPyL ПЕТ-КТ пред конвенционалните изображения (рентгеново, КТ и костно сканиране) при метастатичен рак на простатата. При 8 пациенти са установени 139 метастатични области на ^{18}F-DCFPyL, но само 45 лезии са идентифицирани при конвенционалните изображения(Rowe,2016).

Точка 6:
Лечение – стратификация на риска

Новодиагностицираният рак на простатата трябва да бъде класифициран като рисков въз основа на степента на заболяването, серумния ПСА преди лечението, както и Gleason сборът от точки при биопсия преди лечението. Образната диагностика предоставя допълнителна информация за разслояването на риска и формира основата на първоначалните решения за лечение. При първоначалната оценка радионуклидното костно сканиране, КТ на корема и таза, както и мпЯМР на простатата се използват селективно за оценка на екстрапростатното засягане и регионалните или отдалечените метастази. Тези изследвания могат да се вземат предвид при пациенти с клинично локално напреднало или много рисково заболяване, включително пациенти със засягане на съседни структури или органи, както и пациенти с агресивен първичен рак (сбор по Gleason 5 или 8-10

идентифицирани в ≥ 4 биопсични ядра), при които образната диагностика може да помогне за изключването на висок риск за засягане на тазовите лимфни възли.

За да се увеличи качеството и диагностичната стойност на ЯМР за фокални възли на простатата, беше разработена система за докладване и информационна обработка на простатата (PI-RADS), при която нивото на подозрение за рак на простатата се оценява с помощта на 5-точкова скала. Последната версия на PI-RADS (версия 2, 2014) се основава на вероятността за откриване на клинично значим рак (Gleason резултат ≥7). Тя включва следните категории: PI-RADS 1, много ниска (малко вероятно да има клинично значим рак); PI-RADS 2, ниска (няма вероятност от клинично значим рак); PI-RADS 3, междинна (наличието на клинично значим рак е неустановено); PI-RADS 4, висока (вероятно е наличие на клинично значим рак); и PI-RADS 5, много висока (има голяма вероятност за наличие на клинично значим рак)(Weinreb,2016). Използвайки PI-RADS, скорошен мета-анализ установи, че МР има чувствителност от 85% и специфичност от 71% за откриване на рак на простатата (Gleason резултат ≥7)(Zhang,2017).

Точка 7:
Лечение – наблюдение на заболяването

Широко използваните първични параметри за мониториране на рак на простатата включват серумен ПСА, дигитално ректално туше и повторна биопсия на простатата. Потенциалната стойност на изобразяването в стратегията за мониторинг е в наблюдението на прогресията на заболяването, като и изходният и последващият ЯМР (Klotz,2015).

Активното наблюдение е понастоящем приета опция за мъжете с нискорисков рак на простатата, включително ранен клиничен стадий, сравнително нисък серумен ПСА и Gleason резултат, съответстващ на умерено или добре обособен тумор. Оценката на мпЯМР за развитието на тумора и възможните степени може да бъде полезна като допълнителна техника за оптимизиране на стратификацията на пациента. В скорошно проучване за активно наблюдение, повторна биопсия при 13 от 60 (22%) пациенти с лезия >1 см, оценката на мпЯМР въз основа на PI-RADS доведе до прекласифициране на 10 ракови заболявания, което показа, че стратификацията на риска с ЯМР може да намали ненужните последващи биопсии(Alberts,2017).

Точка 8:
Лечение – избор на терапия

Радикална простатектомия. Радикалната простатектомия е опция за мъже с локализиран рак на простатата и продължителност на живота от поне 10 години, но не е показна при пациенти с далечни метастази или туморно засягане на съседни структури и органи(Bill-Axelson,2014). Образната диагностика предоставя важна информация за стадиране на локално и далечно заболяване и по този начин помага да се оцени показанието за радикална простатектомия.

Лъчелечение. Този метод може да се използва за лечение на рак на простатата с междинен и висок риск, особено при локализирано заболяване. КТ обикновено се използва за планиране на лечението, но има ограничена точност до контура на простатата поради трудността да се разграничи границата на простатата от съседната тъкан, което води до неточна локализация и последващо неточно лекуване на тумора. мпЯМР значително подобрява локализацията на рака и разпознаването на границата на простатата, като по този начин позволява точна регистрация по време на планирането на лъчетерапията. Неотдавнашно проучване прехвърли и интегрира МР-идентифицираната интрапростатна лезия с КТ, което беше

използвано за планиране на лечение с висока точност на лъчетерапията(Ciardo,2017). ЯМР може да се използва и за оценка на ефикасността на радиотерапията(Wu,2017)

Брахитерапия. Брахитерапията е подход на локализирана лъчева терапия чрез поставяне на радиоактивни зони в простатата. Този метод е подходящ за пациенти с нисък или среден риск. Магнитният резонанс е докладван като технология за водене на брахитерапия, която предлага високо качество на изображението, за да идентифицира точно локализираните интрапростатни тумори, което позволява по-високи дози радиация без повишени странични ефекти(Nicolae,2016).

Аблативна терапия. Аблативните терапии включват криотерапия, ултразвук с висока интензивност, микровълни и лазерна терапия. Терапевтичната цел е да се отстрани специфичен фокус на рака в простатата, като същевременно се сведе до минимум увреждането на околните структури. ЯМР представлява обещаващо средство за насочване на терапиите за отстраняване, включително интраоперативен мониторинг, оценка на резултатите и наблюдение след процедурата. ЯМР може да се използва за идентифициране на маркерите на лечение преди или по време на аблативното лечение или за откриване на неадекватно лечение и рецидив след лечение(Woodrum,2017). Количествената ЯМР термометрия, осигурява наблюдение в реално време по време на лечение, за да се предотврати термичното увреждане на ключови структури като уретра или невроваскуларни връзки(Napoli,2013).

ПСМА-базирана радиотерапия. ПСМА не се използва само за диагностика на рак на простатата, но също така се счита за изключително добра при лечение на рак на простатата. Този метод е опция за пациенти с биохимичен рецидив или персистиране след простатектомия. Прогресията на заболяването може да бъде забавена чрез доставяне на радиоактивния агент към лезиите с ПСМА-лиганди. В проучване на 129 пациенти с биохимичен рецидив или персистиране, ескалиране на радиоактивната доза по време на терапията е открито при локален макроскопски тумор, простатна фоса и ПЕТ-положителни лимфни възли. Резултатите от проследяването показват ПСА ≤0,2 ng/mL при 94% от пациентите с биохимична рецидив и при 82% от пациентите с биохимично персистиране(Schmidt-Hegemann,2018).

Точка 9:
Наблюдение – локален рецидив след интервенция

ТРУС и КТ. В сравнение с дигиталния ректален преглед, ТРУС има по-висока чувствителност (76% срещу 44%) и по-ниска специфичност (67% срещу 91%) за откриване на рецидив след простатектомия(Leventis,2001). ТРУС на везико-уретрална анастомоза обикновено се счита за полезен диагностичен инструмент за откриване на рецидив на рак на простатата, а всички лезии, идентифицирани в перианастомозната област, шийката на пикочния мехур или ретро-тригонума се считат за анормални. Поради излагане на радиация, откриването на тазово рецидивиране с КТ е ограничено при пациенти с нисък ПСА и не се препоръчва, освен ако серумното ниво на ПСА не надвишава 10 ng/mL, или скоростта на повишаване на ПСА е > 20 ng/mL годишно.

ЯМР. мпЯМР е полезно за идентифициране на рецидиви на вътрешнопростатни лезии, капсулна инвазия или обхващане на семенните мехурчета след първоначална лъчетерапия. Ефективността на мпЯМР за откриване на рецидив след брахитерапия обаче е противоречива. Някои проучвания установяват, че мпЯМР дава сравнително висока чувствителност и специфичност за рецидив след простатектомия, например едно проучване на 16 мъже след брахитерапия, използвайки таблетен мпЯМР, показа чувствителност от

77% и специфичност от 92% за откриване на рецидив(Tamada,2011). Други проучвания докладват за ограничена ефикасност, вероятно поради относително ниския процент на рецидив на тумора в изследваната популация (Nanni,2016).

ПЕТ. Ролята на ^{18}F-FDG ПЕТ при пациенти с биохимичен рецидив е противоречива, особено за тези с нисък серумен ПСА. За откриване на рецидив обаче се използват нови маркери като ^{18}F-холин, ^{18}F-натриев флуорид, ^{11}C-ацетат, ^{11}C-холин и ^{18}F-флуцикловин. ^{18}F-флуцикловин, и други. Първоначалните резултати показват предимство на ^{11}C-холин за откриване на локален рецидив след радикална простатектомия, но ограниченията включват неспецифично поемане, свързано с инфекция или възпаление и доброкачествена хиперплазия на простатата. ^{68}Ga-ПСМА може да открива малки повтарящи се лезии при пациенти с нисък ПСА с добър контраст между лезиите и фона, но степента на откриване за локален рецидив все още се повлиява от нивото на ПСА(Schreiter,2016). ^{18}F-DCFPyL-ПЕТ също е установено в проучване, че има по-добро предимство за откриване на тазов рецидив отколкото ^{18}F-fluciclovine, като при него е докладвана висока максимална стандартизирана стойност на поглъщане в същата лезия (15,8 срещу 5,9)(Gorin,2017).

Точка 10:
Наблюдение – далечни метастази след интервенция

Исторически, костното сканиране с Th^{99} е най-често използваната техника за диагностициране на костни метастази, въпреки че има ограничена чувствителност, особено в гръбначния стълб и таза. В сравнение с костното сканиране с технеций, нови маркери, като ^{18}FnaF и ^{18}F-флуцикловин са показали подобрена чувствителност и специфичност.. ^{68}Ga-ПСМА ПЕТ-КТ се счита за важен инструмент за оценка по време на метастази на рак на простатата, като се отчита, че при 446 лезии с хистопатология ^{68}Ga-ПСМА ПЕТ-КТ е открил 13 локални рецидиви, 328 метастази на лимфни възли, 129 метастази на меки тъкани и 359 костни метастази (Demirkol,2015)

Заключение
Текущите техники за образна диагностика играят ключова роля по време на диагностицирането, стадирането, лечението и наблюдението след интервенции по пътя към лечението на рака на простатната жлеза. Новите техники за изобразяване, позволяват повишена чувствителност при откриване на лезиите и имат потенциал да подобрят биопсията, докато разработването на нови радиоактивни вещества обещава по-добра детекция на локално и метастатично заболяване при пациенти с биохимични рецидив.

Библиография
1.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66:7-30.
2. Wildeboer RR, Postema AW, Demi L, Kuenen MPJ, Wijkstra H, Mischi M. Multiparametric dynamic contrast-enhanced ultrasound imaging of prostate cancer. Eur Radiol. 2017;27:3226-234.
3. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. Eur Urol. 2008;54:1354-1362.
4. Barr RG, Memo R, Schaub CR. Shear wave ultrasound elastography of the prostate. Ultrasound Q. 2012;28:13-20.
5. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. BJU Int. 2007;100:42-46.
6. Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JGR, et al. Three-tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostatespecific antigen and repeated, negative, random, systematic,

transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. Eur Urol. 2012;62:902-909.
7. Shakir NA, George AK, Siddiqui MM, et al. Identification of threshold prostate specific antigen levels to optimize the detection of clinically significant prostate cancer by magnetic resonance imaging/ ultrasound fusion guided biopsy. J Urol. 2014;192:1642-1649.
8. Salami SS, Vira MA, Turkbey B, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging outperforms the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in predicting clinically significant prostate cancer. Cancer. 2014;120:2876-2882.
9. Halpern EJ. Contrast-enhanced ultrasound imaging of prostate cancer. Rev Urol. 2006;8 (suppl 1):S29-S37.
10. Cicione A, De Nunzio C, Manno S, et al. An update on prostate biopsy in the era of magnetic resonance imaging. Minerva Urol Nefrol. 2018.
11. Özgür A, Önol FF, Türkeri LN. Important preoperative prognostic factors for extracapsular extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement in cases with radical retropubic prostatectomy. Int Urol Nephrol. 2004;36:369-373.
12. Pinto F, Totaro A, Palermo G, et al. Imaging in prostate cancer staging: present role and future perspectives. Urol Int. 2012;88:125-136.
13. Tarcan T, Türkeri L, Biren T, Küllü S, Gürmen N, Akdas¸ A. The effectiveness of imaging modalities in clinical staging of localized prostatic carcinoma. Int Urol Nephrol. 1996;28:773-779.
14. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier H, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Eur Radiol. 2002;12:2294-2302.
15. Talab SS, Preston MA, Elmi A, Tabatabaei S. Prostate cancer imaging: what the urologist wants to know. Radiol Clin North Am. 2012;50:1015-1041.
16. Ceci F, Castellucci P, Fanti S. Current application and future perspectives of PSMA PET imaging in prostate cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2018.
17. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. Radiology. 2010;254:925-933.
18. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol. 2004;171(6pt 1):2122-2127.
19. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. J Clin Oncol. 2007;25:3281-3287.
20. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multifield-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med. 2006;47:287-297.
21. Rowe SP, Macura KJ, Mena E, et al. PSMA-based [18F]DCFPyL PET/CT is superior to conventional imaging for lesion detection in patients with metastatic prostate cancer. Mol Imaging Biol. 2016;18:411-419.
22. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol. 2016;69:16-40.
23. Zhang L, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X, Huan Y. A metaanalysis of use of prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. Eur Radiol. 2017;27:5204-5214.
24. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol. 2015;33:272-277.
25. Alberts AR, Roobol MJ, Drost F-JH, et al. Risk-stratification based on magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density may reduce unnecessary follow-up biopsy procedures in men on active surveillance for low-risk prostate cancer. BJU Int. 2017;33:272-279.

26. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med.2014;370:932-942.
27. Ciardo D, Jereczek-Fossa BA, Petralia G, et al. Multimodal image registration for the identification of dominant intraprostatic lesion in high-precision radiotherapy treatments. Br J Radiol. 2017;90:20170021.
28. Wu X, Reinikainen P, Kapanen M, Vierikko T, Ryymin P, Kellokumpu-Lehtinen P-L. Diffusion-weighted MRI provides a useful biomarker for evaluation of radiotherapy efficacy in patients with prostate cancer. Anticancer Res. 2017;37:5027-5032.
29. Nicolae AM, Venugopal N, Ravi A. Trends in targeted prostate brachytherapy: from multiparametric MRI to nanomolecular radiosensitizers. Cancer Nanotechnol. 2016;7:6.
30. Woodrum DA, Kawashima A, Gorny KR, Mynderse LA. Prostate cancer: state of the art imaging and focal treatment. Clin Radiol.2017;72:665-679.
31. Napoli A, Anzidei M, De Nunzio C, et al. Real-time magnetic resonance–guided high-intensity focused ultrasound focal therapy for localised prostate cancer: preliminary experience. Eur Urol. 2013;63:395-398.
32. Schmidt-Hegemann N-S, Fendler WP, Ilhan H, et al. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. Radiat Oncol. 2018;13:37.
33. Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. Radiology. 2001;219:432-439.
34. Tamada T, Sone T, Jo Y, et al. Locally recurrent prostate cancer after high-dose-rate brachytherapy: the value of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging in localizing tumors. AJR Am J Roentgenol. 2011;197:408-414.
35. Mertan FV, Greer MD, Borofsky S, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging of recurrent prostate cancer. Top Magn Reson Imaging. 2016;25:139-147.
36. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:1601-1610.
37. Schreiter V, Reimann C, Geisel D, Schreiter NF. Nuclear medicine imaging of prostate cancer. Rofo. 2016;188:1037-1044.
38. Gorin MA, Pienta KJ, Pomper MG, Rowe SP. Prostate cancer local recurrence detected with both 18F-Fluciclovine and PSMA-targeted 18F-DCFPyL PET/CT. Urology. 2017;107:e9-e10.
39. Demirkol MO, Acar O, Uçar B, Ramazanogˇlu SR, Sagˇlıcan Y, Esen T. Prostate-specific membrane antigen-based imaging in prostate cancer: impact on clinical decision making process. Prostate. 2015;75:748-757.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

GENERAL PRACTITIONERS INTO MEDICAL INFORMATION FLOW MANAGEMENT DURING COVID 19 PANDEMIC

Rostislav Kostadinov, Vasil Topalov
Medical University Plovdiv, Faculty for Public Health,
Department for Epidemiology and Disaster Medicine,
Section Disaster "Medicine"

ABSTRACT

Introduction COVID 19 pandemic development has revealed significant medical information's sharing shortcomings. Medical community as the entire population, months after the first casualties reporting, were facing severe difficulties into obtaining reliable, unambiguous and worthy data regarding the biological agent, the routes of exposure, symptoms, prevention required etc. General Practitioners are at the frontline of the healthcare system, they are the first to be contacted not only by the patients, but by the ordinary citizens as well, who were either appalled by the possibility to be infected and hospitalized, or were ignoring all the alerts and were asking for confirmation of their decisions taken.

The aim of this article is to analyze the General Practitioners significant role into the medical information exchange during the COVID-19 pandemic

Materials and Methods By the means of descriptive and comparative methods the available reports regarding the COVID 19 medical information exchange shortfalls in our country and all over the world were thoroughly analyzed in order to depict the role of the General practitioners into the medical information flow management.

Results and Discussion Majority of the authors are reporting the ambiguity of the received into first months medical information related to the SARS CoV-2 virus characteristics – virulence, resistance, contagiously, morbidity, routes of exposure, required preventive and isolations measures, treatment protocols, indicators for hospitalization, vaccination, etc. The inconsistency and at several instances even contradictory guidance issued by the health and governmental authorities are pointed as some of the main sources of confusion and were the most frequently addressed to general practitioners topics by the patients and citizens.

The role of the General Practitioners as sources and providers of medical data regarding the morbidity and treatment challenges faced among the non-hospitalized COVID-19 patients are extremely valuable for the medical planners, policy and decision-makers.

Conclusions: Based on the results of the performed analyses as conclusion the significant role of the General Practitioners into the medical information chain during the epidemics and pandemics has to be noted.

Keywords: COVID-19 pandemic, General Practitioners, Medical Data, Medical Information

Introduction

COVID 19 pandemic from its beginning has required specific extraordinary activities from the healthcare systems all over the world. It is undisputable truth that the success of any medical complex operation in response to incident, emergency, crisis or disastrous situation could be achieved only when it is based on elaborated medical plan. Within the plan the best possible courses of action are described and all the required medical and non medical resources are allocated and secured, prior the first activity commencement. In order such a comprehensive medical planning to be performed, medical planners have to be aware of:

1. what has happened,
2. what is its progress,
3. what are the consequences on the critical infrastructure, environment and society,
4. what development of the situation could be forecasted,
5. available resources,
6. undergoing activities,
7. operational reserve sources for resources mobilization,
8. possible cooperation and etc.

In summary what the medical planners require for fulfilling their duties is constant medical information influx.

The success of the medical operation is also based on patients, population at risk and the society as a whole understanding, acceptance and assistance. Without population cooperation majority of the planned and required results will be not fully achieved, efforts and resources will be gone in vain and what is most significant many lives will be lost. In order population understanding and cooperation to be achieved, every citizen has to be well informed regarding the health hazard/s and related to them health risks that are requiring the specific medical operation and the implementation of some restrictions and strict following of the healthcare providers recommendations. (1)

COVID 19 pandemic development has revealed significant medical information's sharing shortcomings. Medical community as the entire population, months after the first casualties reporting, were facing severe difficulties into obtaining reliable, unambiguous and worthy data regarding the biological agent, the routes of exposure, symptoms, prevention required etc. (2-4) General Practitioners are at the frontline of the healthcare system, they are the first to be contacted not only by the patients, but by the ordinary citizens as well, who were either appalled by the possibility to be infected and hospitalized, or were ignoring all the alerts and were asking for confirmation of their decisions taken.

Objective

The aim of this article is to analyze the General Practitioners significant role into the medical information exchange during the COVID-19 pandemic

Materials and Methods

By the means of descriptive and comparative methods the available reports regarding the COVID 19 medical information exchange shortfalls in our country and all over the world were thoroughly analyzed in order to depict the role of the General practitioners into the medical information flow management.

Results and Discussion

At the beginning of the coronavirus spread the Bulgarian population was expecting to be provided with reliable, up-to-dated, secured, unambiguous, comprehensive, confirmed and focused medical data that will address their fears and assure answers to all raised questions. Questions raised among the general population were related mainly to the following topics - virus virulence, contagiousness, morbidity, mortality, environmental resistance, resistance to the drugs, incubation period. The citizens were also desperate to receive medically confirmed data regarding recommended preventive measures (isolation, social distance protective individual equipment, decontamination -personal and environmental, etc.), medical visits protocols, treatment algorithms, indicators for hospitalization, passive and active immunizations etc. Unfortunately, at the first half year what was propose to the entire population were thousands of media publications and statements full of ambiguity and in some occasions entirely contradictory statements , advice, directives and guidance. Moreover, these contradictions were originated by distinguished, famous well recognized within the society medical specialists - leading professors and researches from diverse medical specialties. The approach adopted by the government and the Ministry of Health also contributed to established among the citizens of COVID-phobia and COVID rejection, but nonetheless what was the individual acceptance of the pandemic, within the population started to grow up big confusion and distinct mistrust of the medical community. Based on these "tsunami" of contradictions, enormous amount of ambiguous medical information sharing (5, 6) it was not surprising the population response - the General practitioners were overwhelmed by patients demands for clear, comprehensive and confirmed medical information on almost hourly basis. The family doctors were transformed into their patients perceptions as a solid island into the stormy ocean of medical data influx provided via all types of media - journals, TV- or radio broadcastings, posts and advice at social medias etc. At the point where the great amount of information became misinformation or even disinformation, all the queries regarding the ongoing pandemic and required measures and treatment were safely addressed to the General practitioner.

General practitioners were also assessed by the medical managers and planner as the most reliable source for obtaining confirmed, reliable medical data regarding the ongoing at the field progress of the virus spreading and its affect on public health. The family doctors were the required source of information related to the required and expected by the planners data for the results achieved by the implemented measures, the new clinical features detected, the recorded trends into the morbidity and recovery, the treatment algorithms and protocols effectiveness, the population acceptance or reluctance of the proposed and implemented preventive measures, vaccination included, etc. General practitioners were also a valuable advisor regarding what and how to be delivered to the general public by the Ministry of Health and the Regional Health Inspections, in order to be better accepted and followed.

As a summary of the findings of the performed analyses could be stated that throughout COVID-19 pandemic the General practitioners act as a reliable and valuable source of information

for both society and medical managers and planners. They are collecting, analyzing, processing and distributing medical data to the planners and managers and at the same time they are providing population with clear, comprehensive, focused and unambiguous directives and guidance, as well as answers to the citizens fears.

Conclusions

Based on the results of the performed analyses as conclusion the significant role of the General Practitioners into the medical information chain during the epidemics and pandemics has to be noted. Their role as a transmitters of the data into information and knowledge for the patients and entire population has to be also highlighted.

References

1. Bhatia, Rajesh. Public engagement is key for containing COVID-19 pandemic. Indian Journal of Medical Research: Feb–Mar 2020 - Volume 151 - Issue 2-3 - p 118-120 doi: 10.4103/ijmr.IJMR_780_20
2. Diez Roux AV. Population Health in the Time of COVID-19: Confirmations and Revelations. Milbank Q. 2020 Sep;98(3):629-640. doi: 10.1111/1468-0009.12474. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32808700; PMCID: PMC7461092.
3. Singh PK, Anvikar A, Sinha A (2022) COVID-19 related knowledge, attitudes, and practices in Indian Population: An online national cross-sectional survey. PLoS ONE 17(3): e0264752. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264752
4. Gómez-Salgado, Juan; Palomino-Baldeón, Juan Carlos; Ortega-Moreno, Mónica; Fagundo-Rivera, Javier; Allande-Cussó, Regina; Ruiz-Frutos, Carlos. COVID-19 information received by the Peruvian population, during the first phase of the pandemic, and its association with developing psychological distress: Information about COVID-19 and distress in Peru. Medicine: February 04, 2022 - Volume 101 - Issue 5 - p e28625 doi: 10.1097/MD.0000000000028625
5. Irwin RE. Misleading media coverage of Sweden's response to covid-19. BMJ. 2020 Aug 3;370:m3031. doi: 10.1136/bmj.m3031. PMID: 32747388.
6. Casigliani, V. , De Nard, F. , De Vita, E. , Arzilli, G. , Grosso, F. M. , Quattrone, F. , Tavoschi, L. & Lopalco, P. (2020). Too much information, too little evidence: is waste in research fuelling the covid-19 infodemic? BMJ, 370 , m2672. doi: 10.1136/bmj.m2672.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

COVID 19 PRIMARY MEDICAL TRIAGE AND GENERAL PRACTITIONERS

Rostislav Kostadinov, Vasil Topalov

Medical University Plovdiv, Faculty for Public Health, Department for Epidemiology and Disaster Medicine, Section Disaster "Medicine"

ABSTRACT

Introduction: The COVID 19 pandemic has raised the need of implementation of some well-forgotten practices related to the management of area of biological damage. Knowledge and skills that were considered by the medical professionals as basic into the beginning and mid of XX century have become challenges for the healthcare system and to the general practitioners, in particular. Unfortunately these shortfalls have resulted into a number of infected and even deceased pre-hospital medical providers.

The aim of this study is to analyze the challenges related to the COVID 19 patients' triage reported by the general practitioners.

Material and Methods Descriptive and comparative methods are applied in order to present and analyze the difficulties pre-hospital practices were forced to overcome, in order to safeguard their own and the health and life of their patients. The main factors jeopardizing and impeding the primary triage procedures are listed.

Results and Discussion Majority of the General Practitioners are reporting severe shortage of focused medical information and lack of real communication between the different healthcare system parts. These have led to difficulties into purchasing and obtaining the required personal protective equipment and other required capabilities for adequate and effective patients triage at the date of their practices.

Conclusions The primary medical triage at front of the General Practitioners studios have been seriously negatively impacted, especially at the first months of the COVID 19 pandemic. The noted deficiencies into healthcare system have to be acknowledged and studied, in order not to be repeated in future epidemics and pandemics.

Keywords: COVID-19 pandemic, Triage, General Practitioners challenges

Introduction

COVID 19 pandemic has all the characteristics of the Biological area of Damage and has been recognized as a health, economical crisis and even in great majority of the countries it easily could be defined as a health disaster. What are the proves for this statement? The crisis and disaster are differentiated mainly regarding the availability of the resources required for the undesirable event consequences management and returning to the normal status as it was prior the event occurrence. Into the crisis situation the available resources are not sufficient, therefore the mobilization of all resources into the system, region, country are mobilized. After such a mobilization the newly acquired availability of resources - human and material are sufficient for the managers to organize and execute the required relief operations. On the opposite into a disastrous event even after mobilizing all what is at warehouses and reserve stations, the situation is still out of any control, therefore, external assistance is urgently required in order the affected region to cope with the damages and number of the casualties.

The COVID-19 pandemic into its first two waves - into the beginning and mid 2020 has clearly demonstrated that the interconnected global world is not prepared to handle health emergencies with a global impact. When the first alert was raised by the China, the rest of the world, the Western countries in particular, had made a terrible and unexplainable error. Contrary to what is written into the medical students textbooks, the Western governments ordered and executed evacuation of their citizens form the declared by the Chinese authority Biological area of damage, thus spreading the biological agents to their own territories. The China was complete correct by declaring the biological threat - new identified virus with significant virulence, high morbidity rate, moderate mortality rate, with no successful therapy algorithm established, requiring implementation of the strict and ferocious measures. What is more, the Chinese healthcare system managers have identified the enormous requirement for medical equipment - from the face masks, through the full biological personal protective equipment to the ventilators. The need of extended infectious diseases inpatient clinics was also noted. All these had led to requesting governmental assistance to the affected province and imposing isolation and restrictive measures countywide - the borders were closed and strict sanitary control implemented. What was the impact on the world outer of China? The world that was relying almost a 100% on the Chinese export for great number of medical products. The virus was spreading within the countries, the number of infected and hospitalized and patients at intensive care units climbing every day, but no import through the closed border and because of the jeopardize logistics, trade lines and production. Moreover, the virus spread became uncontrolled and for first time after decades of local or regional biological threats, the COVID-19 pandemic has raised the need of implementation of some well-forgotten practices related to the management of area of biological damage. Not only materials and medical equipment, knowledge and skills were absent. The analysis of the pandemic response into great majority of the world, it will be more easy to count the few countries with correctly planned and imposed measures, undoubtedly have proved that what was considered by the medical professionals as basic knowledge, routine practice and organization into the beginning and mid of XX century, has become almost challenge without possible prompt and adequate response for the healthcare system and to the general practitioners, in particular. The well-known, boring for the students, but repeated several times during the underground medical education terms as medical intelligence, medical triage, first medical aid, medical evacuation, medical information, sanitary education had been highlighted as a shortfalls into medical specialist readiness and preparedness. Unfortunately these shortfalls have resulted into a number of infected and even deceased pre-hospital medical providers.

Objective

The aim of this study is to analyze the challenges related to the COVID 19 patients' triage reported by the general practitioners.

Materials and Methods

Descriptive and comparative methods are applied in order to present and analyze the difficulties pre-hospital practices were forced to overcome, in order to safeguard their own and the health and life of their patients. The main factors jeopardizing and impeding the primary triage procedures are listed.

Results and Discussion

Based on the thoroughly performed analyses of the literature sources - published articles and studies (1-6), on the shared information at conferences and on the personally acquired data from the individual practice and as an face to face interview with general practitioners, mainly in Plovdiv region the authors have listed the following main challenges affecting the process of primary medical triage that have to be performed at the gates of their practices:

From the beginning of the COVID-19 spread into the country the number of the patients seeking information regarding the virus, the symptoms, the routes of exposure, the required prevention and drugs for stimulation of the immune system, the changes into therapeutically plans for the chronic diseases, for the most vulnerable groups, for what to do and where to go if some symptoms are recognized by the patient or into his/her relative or family member, where is more suitable or less dangerous to be treated, if infected, when is necessary to be hospitalized, where to look for hospital treatment, how to reach the hospitals, what are the best therapies and etc. Hundreds of questions, a lot of fear into the beginning was reported by the general practitioners. First months the number of patients coming for regular visits decreased in numbers, because of the patients were frightened of becoming infected into the practices waiting rooms. The patients were demanding information because of the contradictory statements made by famous medical specialists and broadcasted by the medias. This imposed phone mode examination was one the first primary triage challenges noted by the General practitioners.

Related to the primary triage challenge, also highlighted as a significant one, was the national policy regarding the distribution of the personal protective biological suits among the medical community. Because of the severe paucity of the personal protective equipment the General practitioner were left without any possibility to receive from the warehouses and from the factories for months the required for their personal protections biological suits. This initial shortage of protective equipment led to reluctance of some healthcare providers to admit and treat patients with symptoms suspected for COVID-19 infection. These patients were directed to seek medical advice into hospital premises, thus omitting the primary pre-hospital stage of medical care and leading to unnecessary overload of the established into hospitals station for admission of COVID-19 patients.

The primary medical triage into General practitioners practices was also jeopardized from the unclear guidance regarding the status of the infected patients that were set as a minimal for hospital admission into the first months of the pandemic. One of the principles to be followed during the primary medical triage is the need and priority of the medical evacuation. Without clear

guidance regarding who and where will be admitted the General practitioners were seriously affected into their decisions and the following advice to the patients with COVID-19.

One of the greatest challenge faced by the General practitioners was related to the location of the primary medical triage. In Bulgaria majority of the practices are individual one and they are situated in confined regarding space premises. With some exception, when the practices are situated into the former policlinics, nowadays transformed into diagnostic medical centres, the General practitioner practice poses only one waiting room in front of the examination room. This became a significant challenge - how to split into the space the suspected and non suspected patients. Of course, the solution of the primary medical phone triage prior arrival for the visit was established sooner after the COVID-19 pandemic declaration, but it proved to be not a hundred percent efficient.

As a summary, the General practitioners have face a lot of challenges, especially into the beginning of the virus spread. Implemented preventive measures were not satisfactory and several rules of the primary medical triage were violated leading to significant amount of infected primary healthcare providers with several fatalities. Bearing in mind the low mortality rate of the COVID-19, these findings have to alert the medical community of the system shortfalls that have to be addressed as soon as possible.

Conclusions

The primary medical triage at front of the General Practitioners studios have been seriously negatively impacted, especially at the first months of the COVID 19 pandemic. The noted deficiencies into healthcare system have to be acknowledged and studied, in order not to be repeated in future epidemics and pandemics.

References

1. Copp T, Isautier JMJ, Nickel B, Pickles K, Tracy M, Doust J, Bonner C, Dodd RH, Ayre J, Cvejic E, Trevena L, Manocha R, McCaffery KJ. COVID-19 challenges faced by general practitioners in Australia: a survey study conducted in March 2021. Aust J Prim Health. 2021 Oct;27(5):357-363. doi: 10.1071/PY21165. PMID: 34586061.
2. Mahlknecht A, Barbieri V, Engl A, Piccoliori G, Wiedermann CJ. Challenges and experiences of general practitioners during the course of the Covid-19 pandemic: a northern Italian observational study-cross-sectional analysis and comparison of a two-time survey in primary care. Fam Pract. 2022 Apr 8:cmac025. doi: 10.1093/fampra/cmac025.
3. Kurotschka PK, Serafini A, Demontis M, Serafini A, Mereu A, Moro MF, Carta MG, Ghirotto L. General Practitioners' Experiences During the First Phase of the COVID-19 Pandemic in Italy: A Critical Incident Technique Study. Front Public Health. 2021 Feb 3;9:623904. doi: 10.3389/fpubh.2021.623904. PMID: 33614587; PMCID: PMC7888233.
4. Kippen R, O'Sullivan B, Hickson H, Leach M, Wallace G. A national survey of COVID-19 challenges, responses and effects in Australian general practice. Aust J Gen Pract. 2020 Nov;49(11):745-751. doi: 10.31128/AJGP-06-20-5465. PMID: 33123716.
5. Van Poel, E., Vanden Bussche, P., Klemenc-Ketis, Z. et al. How did general practices organize care during the COVID-19 pandemic: the protocol of the cross-sectional PRICOV-19 study in 38 countries. BMC Prim. Care 23, 11 (2022). https://doi.org/10.1186/s12875-021-01587-6
6. Bouchez, T., Gautier, S., Le Breton, J. et al. The challenge for general practitioners to keep in touch with vulnerable patients during the COVID-19 lockdown: an observational study in France. BMC Prim. Care 23, 82 (2022). https://doi.org/10.1186/s12875-022-01694-y

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

EFFICACY OF ANTI-SARS-COV-2 VACCINES

Lyubomir Gaydarski[1,2], Ivan Angushev[1], Ivailo Ivanov[1,3], Dimitar Simeonov[1], Gabriela Velizarova[1], Georgi Mirazchiyski[1], Stefan Chavdarov[1], Ahmed Strandzhev[2], Miroslav Kafedzhiev[2], Georgi Kolev[2], Alexandar Ilkov[2], Huben Kozhuharov[2], Sneja Baharova-Reshidova[2], Petar Atanasov[3]

1Medical student, Medical University of Sofia
2Clinic of Orthopedics and Traumatology, UMHATEM "N. I. Pirogov," Sofia, Bulgaria
3Clinic of Internal Diseases, UMHATEM "N. I. Pirogov," Sofia, Bulgaria

Abstract

Amid the desolation of the Covid-19 pandemic, the newly discovered Anti-SARS-CoV-2 vaccines came as a saving grace and the only hope for dealing with the daily increasing new cases. Based on their sophisticated mechanism of action, the Anti-SARS-CoV-2 vaccines can be divided into mRNA-based and vector-based. Despite all clinical trials, further research is required to determine the exact efficacy of Anti-SARS-CoV-2 vaccines. This study aims to evaluate the efficacy of Anti-SARS-CoV-2 vaccines among the patients with identified Covid-19 infection hospitalized in the Covid-19 ward of UMHATEM "N. I. Pirogov ."From October 1st, 2021, to January 1st, 2022, 238 patients were hospitalized in our Covid-19 ward, and only 16 (6.7%) of them were vaccinated: 7 of which with the Pfizer-BioNTech vaccine; 4 - with the Astra-Zeneca vaccine; 3 – with the Johnson & Johnson vaccine and 2 – with the Moderna vaccine. 7 out of the 16 vaccinated patients were moved to the ICU, 5 of which were put on ventilators and later passed away. They were all old (70+ years old) and polymorbid patients. In conclusion, further research is required to determine the exact efficacy of the Anti-SARS-CoV-2 vaccines. However, most studies conclude that the benefits of the Anti-SARS-CoV-2 vaccines heavily outweigh the risks.

Keywords: SARS-CoV-2, vaccines, efficacy

1. INTRODUCTION

The COVID-19 infection caused by the SARS-CoV-2 virus was first described in December 2019 in Wuhan, China [Zhu, 2020]. Since then, the infection has spread rapidly across the globe, causing the biggest pandemic in our modern history. Regardless of all measures implied to diminish the infection's spread, the number of new cases kept on growing daily. With the discovery of the Anti-SARS-CoV-2 came the hope for defeating the pandemic [Mathieu, 2021]. Based on their sophisticated mechanism of action, the Anti-SARS-CoV-2 can be divided into mRNA-based and vector-based [Mascellino, 2021]. Despite all clinical trials, further research is required to determine the exact efficacy of Anti-SARS-CoV-2 vaccines.

This is a single-center retrospective study aiming to evaluate the efficacy of Anti-SARS-CoV-2 vaccines among the patients with PCR identified SARS-CoV-2 infection who were hospitalized in the COVID-19 ward of UMHATEM "N. I. Pirogov."

2. METHODS AND MATERIALS

We conducted a retrospective study of hospitalized patients with a PCR confirmed SARS-CoV-2 infection in the COVID-19 department of UMHATEM "N. I. Pirogov" from October 1st, 2021 – January 1st, 2022. All collected data was in accordance with the data privacy law and the Declaration of Helsinki.

3. RESULTS

From October 1st, 2021, to January 1st, 2022, 238 patients in the age group 65-95 years old (mean age 76.8 years old) were hospitalized in our COVID-19 department. 16 (6.7% of total) of them were vaccinated: 7 (3% of total) of which with the Pfizer-BioNTech vaccine; 4 (1,7%) – with the Astra-Zeneca vaccine; 3 (1,3% of total) – with the Johnson & Johnson vaccine and 2 (0,9% of total) – with the Moderna vaccine. During the studied period, 53 patients passed away (22% of the total). 7 (3% of total) vaccinated patients were moved to the ICU, 5 (2,1% of total) of which were put on ventilators and later passed away. The remaining two were put onto high-flow machines and managed to survive.

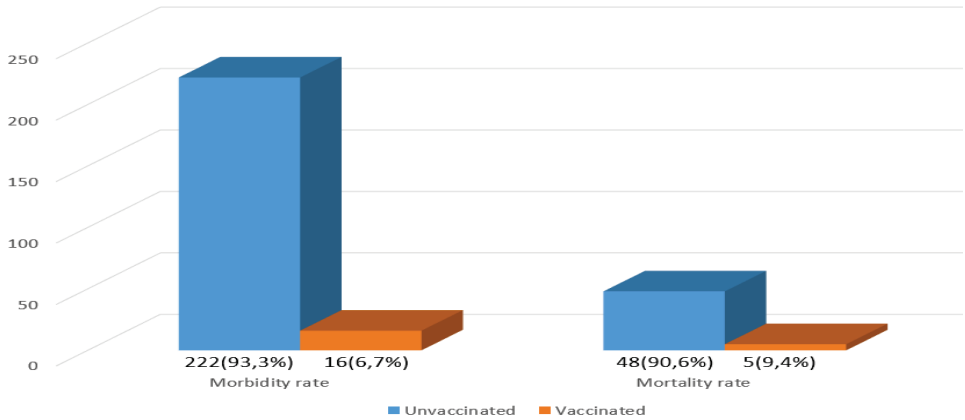


Fig. 1 Morbidity and mortality rate among hospitalized COVID-19 patients.

All five patients with severe COVID-19 infection, who were put on ventilators and later on passed away, were in the 70+ years old group and had been vaccinated more than six months prior to the infection. 2 (1,6% of total) of them were vaccinated with the Pfizer-BioNTech vaccine; 2(1,6% of total) - with the Astra-Zeneca vaccine, and 1 (0,8% of total) - with the Moderna vaccine.

Of the two patients on high-flow machines, one was vaccinated with the Johnson & Johnson vaccine three months before the infection, and the other with the Moderna vaccine five months before the infection. They were in the 45-60 age group. Out of the other nine vaccinated patients, 8 - were with mild COVID-19 infection, and they were in the 50-70 age group and had been vaccinated 3-4 months prior to the infection. Furthermore, one patient was with moderate COVID-19 infection and was put on 10l oxygen ventilation for five days, after which he got better. He had been vaccinated with the Johnson & Johnson vaccine three months before the infection.

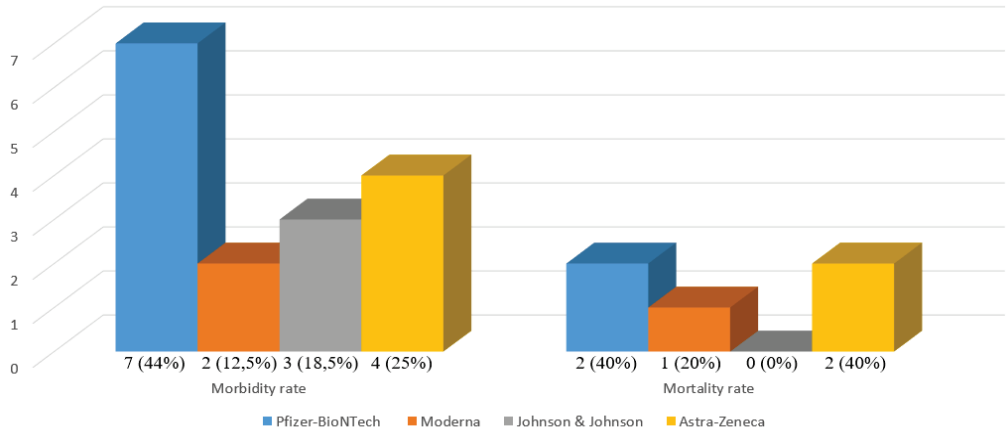


Fig. 2 Morbidity and mortality rate among vaccinated, hospitalized COVID-19 patients.

In order to compute the efficacy rate of the Anti-SARS-CoV-2, we used the following formula described by Orenstein et al.:

$VE = \frac{ARU - ARV}{ARU} \times 100$ Where VE – vaccine efficacy; ARU – morbidity among vaccinated; ARV – morbidity among unvaccinated [Orenstein, 1985]. After simplification, we got the following formulas for calculating the vaccine efficacy in preventing hospitalization:

$1 - \frac{\text{Morbidity among vaccinated}}{\text{Morbidity among unvaccinated}} \times 100\%$ In total and $1 - \frac{\text{Morbidity among vaccinated with vaccine x}}{\text{Morbidity among unvaccinated}} \times 100\%$ for the given vaccine.

Moreover, the following formulas for calculating the vaccine efficacy in preventing death:

$1 - \frac{\text{Mortality among vaccinated}}{\text{Mortality among unvaccinated}} \times 100\%$ In total and $1 - \frac{\text{Mortality among vaccinated with vaccine x}}{\text{Mortality among unvaccinated}} \times 100\%$ for the given vaccine.

Thus we can conclude that the Anti-SARS-CoV-2 vaccines have a mean efficacy rate of 93% (95% CI) in preventing hospitalization and 90%(95% CI) in preventing death. The efficacy of the Pfizer-BioNTech vaccine is 97%(95% CI) prevention rate of hospitalization and 96%(95% CI) prevention rate of mortality. The efficacy of the Moderna vaccine is 99%(95% CI) prevention rate of hospitalization and 98%(95% CI) prevention rate of mortality. The efficacy of the Johnson & Johnson vaccine is 99%(95% CI) prevention rate of hospitalization and 100%(95% CI) prevention rate of mortality. And the efficacy of the Astra-Zeneca vaccine is 98%(95% CI) prevention rate of hospitalization and 96%(95% CI) prevention rate of mortality.

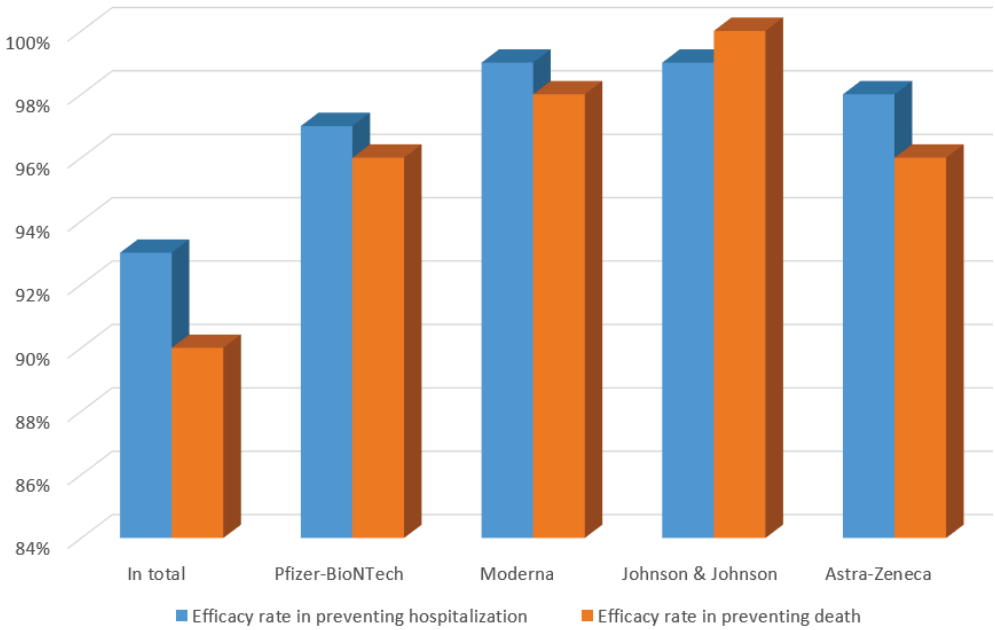


Fig. 3 Efficacy rate in preventing hospitalization and death of Anti-SARS-CoV-2 vaccines.

4. DISCUSSION

Since their development, Anti-SARS-CoV-2 vaccines have undergone numerous immense trials before being approved for emergency use by the FDA and the EMA [Vasireddy, 2021; Lythgoe, 2021]. During our literature review, we stumbled upon several independent studies aiming to determine the safety and efficacy of the Anti-SARS-CoV-2. We found similar to the results of our study for the mRNA vaccines throughout the literature. According to Vergnes, the Pfizer-BioNTech vaccine has a 94,8% efficacy rate among adults [Vergnes, 2021]. Baden et al. concluded that the Moderna vaccine has an efficacy rate of 94,1% among adults [Baden, 2021]. However, our study shows a significant difference between our and the results in the literature for the efficacy of vector-based vaccines. Sadoff et al. reported an efficacy rate of 66,1% for the Johnson & Johnson vaccine among adults [Sadoff, 2021]. Furthermore, Chagla concluded that the Astra-Zeneca vaccine has 70% efficacy among adults [Chagla, 2021].

Based on the results of our study, we can conclude that vaccinated people are 14 times less likely to be hospitalized with a SARS-CoV-2 infection. Moreover, vaccinated hospitalized patients are 10 times less likely to die from a SARS-CoV-2 infection and its complications.

As a single-center observation study, our study has several limitations, such as a small sample size, lacking a placebo control group, and not being randomized. However, it was necessary for us to report the collected data to better understand the importance of the Anti-SARS-CoV-2 vaccines in preventing severe COVID-19 infection and their alleged key role in battling the COVID-19 pandemic.

5. CONCLUSIONS

In conclusion, further research is required to determine the exact efficacy of the Anti-SARS-CoV-2 vaccines. However, most studies conclude that the benefits of the Anti-SARS-CoV-2 vaccines heavily outweigh the risks.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

THE ROLE OF MELATONIN IN CARBOHYDRATE METABOLISM IN HEART TISSUE OF PREDIABETIC RATS INTOXICATED BY ALLOXAN

Oleksandra Kushnir[1]; Iryna Yaremii[1]
[1]Bukovinian State Medical University

Abstract: This study investigated the possible protective effects of melatonin as an antioxidant against alloxan-induced diabetic heart injury in rats. The introduction of melatonin to alloxan diabetic rats is conducive to a decrease in them of the level of basal glycemia BG, as well as – a stabilization of the indices of the body's antioxidant defense and carbohydrate metabolism in rats heart.

Keywords: melatonin, alloxan diabetes, rats, heart tissue

INTRODUCTION

Melatonin is a hormone synthesized from tryptophan mainly in the pineal gland.

There are evidence that melatonin has protective effects on liver, kidney and muscle tissues by preventing the intensive lipid peroxidation processes in initial (diene conjugation production) and late stages (malonic aldehyde level), and significantly reduced the level of aldehyde and ketone protein derivatives (Ceban E, 2016). Melatonin plays both an antioxidant and immunoregulatory role, but about the effect of melatonin in patients with prediabetes is little known.

Goal. Determine the effect of melatonin on basal glucose level and content of HbA_{1c} in blood, levels of glycogen, activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase, pyruvate kinase and lactate dehydrogenase in the heart muscle tissue of rats with alloxan intoxication in prediabetes conditions.

METHODS AND MATERIALS

Materials and methods. The experiments were performed on 60 adult male rats with body weight 0.18-0.20 kg. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of 5% aloxane monohydrate solution at the rate of 170 mg / kg body weight (Djindjic B., 2017). The animals were distributed on 3 groups: 1) control group; 2) group with prediabetes conditions (basal glycemia level) (BG) <6.9 mmol / l); 3) prediabetic animals with preserved glycemia, which were administered melatonin. Melatonin (Sigma, USA) was administered intraperitoneally at the rate 10 mg / kg of body weight daily for 42 days, starting on the 5th day after injection of alloxan. Blood was taken from the tail vein to assess the level of BG with OneTouchUltra (LifeScan, USA). Rats were sacrificed on the 47th day of the experiments in accordance with the ethical treatment of animals. To precipitate glycogen tissue hearts were cleaved with 30% KOH solution followed by ethanol and cooling. Then the glycogen was hydrolyzed with sulfuric acid to glucose level which was used as an indicator of glycogen content. To determine activity of enzymes glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH), pyruvate kinase (PC) and lactate dehydrogenase (LDH) by standard methods, heart tissue was removed, washed with saline, soaked, weighed and homogenized. Then homogenate (5% in ice-cold 0.25 mm Tris-HCl buffer) was ultracentrifuged (10 min at 1500 rpm)

and the supernatant was used for measurement. Statistical analysis was performed using Statistica 10 (StatSoft Inc).

RESULTS

The content of HbA_{1c} in the blood of prediabetic rates increased by 30% from base line. In rats with prediabetes, LDH activity increased by an average of 29%, whereas glycogen content and PC activity decreased by an average of 18%, 26%, and G6PDH increased by 38% compared to control values. Increase G6PDH activity in the state of preserved glycemia is probably a compensatory reaction, aimed at reducing the active forms of oxygen. Introduction of melatonin (42 daily injections of 10 mg / kg) improved carbohydrate metabolism: HbA_{1c} content, content of glycogen, PC activity, G6PDH and LDH were normalized.

DISCUSSION

Melatonin probably increases use of glucose for regeneration of $NADPH_2$ and aerobic oxidation of glucose that indicate an acceleration of antioxidative protection and energy production in heart of diabetic rats (Gerush I., 2012).

CONCLUSIONS

In this case, melatonin is likely to increase glucose utilization for $NADPH_2$ regeneration and aerobic oxidation of glucose, indicating accelerating antioxidant protection and energy production in the heart of prediabetic rats. Furthermore, melatonin restored elevated HBA_{1c} level.

REFERENCES

1. Ceban E, Banov P, Galescu A, Botnari V. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicated urolithiasis. J Med Life. 2016; 9(3): 259–262.

2. Djindjic B, Kostic T, Radovanovic Z, Djindjic N, Lazovic M, Zivic M, Perisic Z, Krstic N. The contributions of fasting and postprandial blood glucose increments to oxidative stress and inflammation in dyslipidemic type 2 diabetic patients with stable ischemic heart disease. Int J Cardiol. 2017;227:611-616. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.089.

3. Gerush I., Boichuk T., Yaremii I., Kushnir O., Gerush O. Effects of melatonin on the glutathione system in the blood of alloxan diabetic rats. The International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) and The Federation of European Biochemical Societies (FEBS). 2012;279(1):88.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

АКСИЛАРНО КРЪВОСНАБДЯВАНЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА НА M.PECTORALIS MAJOR FLAP

Петър-Преслав Петров, Стоян Новаков

Катердра Анатомия, Хистология и Ембриология, МУ-Пловдив, бул. Васил Априлов 15А

AXILLARY BLOOD SUPPLY AND WAYS TO USE PECTORALIS MAJOR FLAP

Petar-Preslav Petrov, Stoyan Novakov

Department of Anatomy, Histology and Embryology

Abstract

In recent years surgeons use flap made out of m. pectoralis major for reconstruction a number of different surgical defects. The type and size of the flap depends strongly on the type of blood supply of the axillary fossa. This flap can be used for reconstruction on the oral, maxillofacial regions as well as for nasal reconstruction. Hueston uses for the first time pectoralis major myocutaneous (PMMC) pedicled flaps for reconstruction of big defects on the chest wall. Depending on the length, lumen and branches of the thoracoacromial, lateral thoracic and internal thoracic arteries different types of musculocutaneous flaps can be made. Their usage in different fields is strongly associated with the type, size and number of blood vessels of the respective muscle pedicle.

Keywords: muscle pectoralis major flaps, blood supply of axillary fossa

In recent years surgeons use flap made out of m. pectoralis major for reconstruction a number of different surgical defects.The type and size of the flap depends strongly on the type of blood supply of the axillary fossa. This flap can be used for reconstruction on the oral, maxillofacial regions **(Patel, 2014)** as well as for nasal reconstruction.Hueston uses for the first time PMMC pedicled flaps for reconstruction of big defects on the chest wall. Depending on the length, lumen and branches of the thoracoacromial, lateral thoracic and internal thoracic arteries different types of musculocutaneous flaps can be made. Their usage in different fields is strongly associated with the type, size and number of blood vessels of the respective muscle pedicle.The active flap of the pectoralis major muscle is used for more than 40 years. During this period its usage has been

constantly perfected. The first publications of usage of a deltopectoral flap date to 1917 which were described by Aymard (**Hwang, 2016)**. He showed lifting the medial based fasciocutaneous flap for nasal reconstruction. Conley also describes laterally based deltopectoral flap which is supplied from the lateral thoracic artery and the thoracoacromial branches. Bakamijian uses medially based deltopectoral flap for pharyngoesophageal reconstruction. The muscles which take part in the formation of these types of flaps are located in some of the walls of the axillary fossa.The axillary fossa is located between the lateral wall of the thoracic cavity and the proximal end of the arm. When the upper limb is abducted, the fossa has a form of a four-wall pyramid with an apex pointing upwards. It is filled with fatty tissue, blood vessels and nerves. The walls of the axillary fossa consist mainly out of muscles. The pectoralis major and minor muscles as well as the deep sheet of the pectoral fascia make the front wall of the axillary fossa. The pectoralis major muscle has a triangular shaped form. Based on the attaching points of the muscle there are three parts: clavicular - begins from the clavicle; sternocostal - begins from the sternum and the rib cartilage; abdominal - begins from the vagina of the rectus abdominis muscle.The pectoralis major muscle connects to crista tuberculi majoris of the humerus. Its blood supply comes from: superior thoracic, thoracoacromial and lateral thoracic arteries.

Fig 1.

|Fig 2.

Fig.3

Perforating branches of the internal thoracic artery also supply the pectoralis major muscle. The usage of a pectoralis major myocutaneous pedicled flaps (PMMC) is only possible when there is an adequate blood supply to the free flap **(Menezes, 2018)**. Currently sparing mechanism are used to prevent the loss of the free vascularized flap **(Liu, 2001)**. Every usage of this kind of flap must be accompanied by a thorough preoperative discussion of the anatomy, the surgical technique and every possible complication. The goal of this study is to examine and measure the arterial vessels of the axillary fossa which are used to make the PMMC.Our team concentrated its attention to the length and the lumen of the axillary artery as a leading blood vessel of the fossa and as a starting point of the three arteries which are used to form a PMMC. We also measured the distance from which these three arteries branch out of the axillary artery.The most common lengths of the axillary artery of the 124 measured axillary fossae were 10,2 cm and 10,7 cm. Roughly 1/3 or 40 cases (32,2%) were in the length between 10 and 11cm.The mean length and the standard deviation are 10,4 cm and 1,44 cm.The diameter measured above the dilatation of the separating subscapular artery is on the average 6,78 mm with a standard deviation of 1,65 mm.A significant difference based on sex was observed for the length but not for the diameter. There isn't a statistically meaningful difference between the left and the right side.41 axillary fossae of the dissected cadavers were measured for the distance of separation of each of the main vessels from the beginning of the axillary artery (the middle point of the artery where it crosses the lateral margin of the first rib).

We have these results from these measures:

-a.thoracica superior arises on the average 1,1cm from the beginning of the axillary artery

-a.thoracoacromialis arises on the average 2,8cm from the beginning of the axillary artery.

-a.thoracica lateralis arises on the average 3,65cm from the beginning of the axillary artery

These results have a very important for determining the type and the ways to form the PMMC.

The pectoralis major muscle can be used with conventional methods as well as with the newly arising stage methods. The reconstruction of long and deep sternal defects is constantly changing and evolving **(Teo, 2013)**. For the new PMF methods it is necessary the blood supply to be adequate mainly from the thoracoacromial artery.When using a traditional flap, it is necessary to cut the upper half of the muscle. The usage of improved and perfected methods allows other parts of the muscle to be used. In these cases, it is extremely important to know thoroughly the branches of the axillary artery.The musculocutaneous flap of the pectoralis major muscle is a big flap used for reconstructing big defects of the head and neck.It is also used for thoracic defects which were caused by mediastinitis and sternal osteomyelitis **(Meier, 2021)**. The detailed knowledge of the blood supply of this muscle is vital for its surgical usage.The PMMC flap is an approved and popular flap which will continue to be used and perfected in the reconstructive surgery.

Literature reference

1.Patel K, Lyu DJ, Kadaemani D. Oral Maxillofac Surg Clin North Am.
2014. **Pectoralis major myocutaneous flap**. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2014 Aug;26(3):421-6.

2. Menezes MB, Saleh KS, Nakai MY, Dias LPM, Kavabata NK, Gonçalves AJ. **Pectoralis major myocutaneous flap** in Head And Neck Surgery reconstructions: critical analysis. Rev Col Bras Cir. 2018 Mar 29;45(2)
3. Hwang K. The Origins of Deltopectoral **Flaps** and the **Pectoralis Major Myocutaneous Flap**. J Craniofac Surg. 2016 Oct;27(7):1845-1848.
4. Liu R, Gullane P, Brown D, Irish J. **Pectoralis major myocutaneous pedicled flap** in head and neck reconstruction: retrospective review of indications and results in 244 consecutive cases at the Toronto General Hospital. .J Otolaryngol. 2001 Feb;30(1):34-40.
5. Teo KG, Rozen WM, Acosta R. The **pectoralis major myocutaneous flap**. J Reconstr Microsurg. 2013 Sep;29(7):449-56.
6. Meier JK, Spoerl S, Spanier G, Wunschel M, Gottsauner MJ, Schuderer J, Reichert TE, Ettl T. Alternatives to free **flap** surgery for maxillofacial reconstruction: focus on the submental island **flap** and the **pectoralis major myocutaneous flap**. BMC Oral Health. 2021 Apr 19;21(1):198.

Adress for correnspodence:

Dr.Petar-Preslav Petrov, MD

Departament of Anatomy, Histology and Embryology

15,Vasil Aprilov, Blvd,4002,Plovdiv,Bulgaria

Tel:0889990874

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ПОДОБРЯВАНЕ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ЧРЕЗ АРТТЕРАПИЯ: ОБУЧЕНИЕ НА СПЕЦИАЛИСТИ В 2 НОВИ ПРОГРАМИ

Деспотова-Толева Л дм, [1]; Шекерджиева-Новак Т, ди [2];
1 БДПГПМ, МУ-Пловдив, МФ
2АМТИИ "ПРОФ. АСЕН ДИАМАНДИЕВ" – ПЛОВДИВ

IMPROVING THE QUALITY OF LIFE THROUGH ART THERAPY: TRAINING OF SPECIALISTS IN 2 NOVEL PROGRAMS

Despotova-Toleva L, MD, PhD [1] Shekerdzhieva-Novak T. PhD [2]
1 Bulgarian Long Term and Palliative Care Society, Bulgaria. Department of Urology and General Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
2 Department of Classical, Pop and Jazz Performing Arts, Faculty of Music Pedagogy, Academy of Music, Dance and Visual Arts – Plovdiv, Bulgaria

Abstract: Art therapy is a form of expressive therapy that uses an art-making process to improve physical, mental, and emotional well-being. With the creation of master's and doctoral programs in art therapy, we aim to fill a gap in the training of qualified specialists to contribute to achieving an optimal quality of life with a focus on specific groups of patients.

Keywords: medical art therapy, specific patient groups, master's program, doctoral program

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Арттерапията е форма на експресивна терапия, която използва процес на създаване на изкуство с цел подобряване на физическото, ментално и емоционално благополучие Amy Bucciarelli (2016)(Bitonte RA, De Santo M, 2014) (Haeyen S, Noorthoorn E, 2001)(Vaartio-Rajalin H, Santamäki-Fischer R, Jokisalo P, Fagerström L, 2020). Интердисциплинарността на проблематиката изисква съвместни усилия на висококвалифицирани изследователи и специалисти в областта на изкуствата и медицината - университетски изследователи и преподаватели, и др. У нас съществува определена необходимост от специалисти-арттерапевти. Със създаването на магистърска и докторска програми по арттерапия ние се стремим да запълним една празнина в обучението на квалифицирани специалисти, които да допринесат за постигане оптимално качество на живот с фокус върху специфични групи пациенти (Aguilar BA, 2017)(Choi, B, & Pak, A, 2006)(Gussak D, 2001)(Lock J, Fitzpatrick KK, Agras WS, Weinbach N, Jo B, 2018)(Mahendran R, Gandhi M, Moorakonda RB, Wong J, Kanchi MM, Fam J, Rawtaer I, Kumar AP, Feng L, Kua EH, 2018)(Schouten KA, de Niet GJ, Knipscheer JW, Kleber RJ, Hutschemaekers GJ, 2015) (Soape E, Barlow C, Gussak DE, Brown J, Schubarth A, 2021).

2. ЦЕЛ

Нашата цел бе да подобрим качеството на живот чрез арттерапия чрез обучение на специалисти, като създадем и акредитираме магистърска и докторска програми по арт терапия към АМТИИ

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

При създаването на магистърската и докторската програми по арттерапия спазихме всички изисквания на ЗВО и НАОА.

4. РЕЗУЛТАТИ

При създаването на магистърската и докторската програми по арттерапия приложихме нтердисциплинарния подход. В тематично отношение бе поставен акцент върху основите на арттерапията, на медицинската арттерапия и приложението й при специфични групи пациенти. Цялостната документация бе подготвена и представена в НАОА. Арттерапията се подава за утвърждаване и акредитиране в област 8 „Изкуства“, п**рофесионално направление** 8.1 „Теория на изкуствата“. Обучението ще се провежда в АМТИИ, гр. Пловдив. Екипът, който ще провежда обученията, се състои от висококвалифицирани университетски преподаватели, вкл. лекар. Подготвени и включени в програмата са специални предмети по медицинска (клинична) арт терапия.

I. **Основи на медицинската арттерапия** се преподава в 40 учебни часа (20 ч лекции, 20 ч. семинари/упражнения) и акцентира върху здравето, благополучието и ролята на арттерапията, използваните подходи, оценъчни методи, екипи, сътрудничество, видове арттепария, етика, особености на провеждането на научни изследвания в медицинската арттерапия и приложението на информационните и комуникационни технологии и дигиталните медии за нуждите на медицинската арттерапия.

II. **Арттерапията при специфични групи пациенти** се преподава в 40 часа (20 ч лекции, 20 ч. семинари/упражнения), като е насочена към арттерапия в контекста на болестта, болестно променената личност и качеството на живот, арттерапия, при деца, стари хора, пациенти с болка, психиатрични пациенти, такива със зависимости, при бърнаук синдром, провеждане на индивидуална и групова арттерапия, особености на провеждането на арттерапията в различни места и някои особени приложения на арттерапията (в места за задържане, за нуждите на съдебната медицина и др.).

Обучителното съдържание следва изискванията за магистърска програма. По всеки предмет се провеждат лекции, упражнения и семинари, разглеждат се практически случаи. Предвидени часове за самостоятелна работа, като по този начин студентите развиват умения за: откриване и решаване на проблеми, провеждане на малки самостоятелни проучвания и развитие на тяхните комуникативни умения и творческо мислене. За обучение в магистърската програма по арттерапия могат да кандидатстват успешно завършилите бакалавърска и магистърска степен (като втора магистратура) с изявени интереси в арт терапията. Кандидати от ЕС и други страни могат да бъдат приети в съответствие със законите и наредбите, регулиращи приема във висшето образование.

Докторска програма по арт терапия надгражда магистратурата по арт терапия като трето ниво във висшето образование.

По отношение на придобитите знания, умения и компетентности завършилите курса по арттерапия: придобиват дълбоко разбиране за естеството, необходимостта и важността на арт терапията; разбират в рамките на своята компетентност най-важните немедицински и медицински аспекти на арт терапията; усвояват най-важните теоретични знания и практически умения за работа с различни групи (с особено внимание към специалните групи пациенти), както и работа с родители и грижещи се за болни и хора със специални нужди.

За успешното провеждане на арт терапията интердисциплинарността, респ. усилията на специалисти от различни области е изключително важно, за да могат арт терапевтите да: се справят успешно с различните случаи; да разпознават необходимостта от комплексна помощ; да спазват етичните стандарти при провеждане на арттерапията; да използват съвременните ИКТ и възможностите, които предоставя теледейнотите и телекомуникациите; успешно да провеждат проучвания, вкл. чрез използване на

възможностите на е-науката; да участват с компетентно мнение в развитието на политиките в тази област.

III. ОБСЪЖДАНЕ

Възможностите за професионална реализация и развитие на завършилите са твърде широки, потенциалните работни места включват университети; болници (вкл. отделения неврологични, травматологични, онкологични и др) (Aguilar BA, 2017)(Choi, B, & Pak, A, 2006)(Schouten KA, de Niet GJ, Knipscheer JW, Kleber RJ, Hutschemaekers GJ, 2015); старчески домове и хосписи (Mahendran R, Gandhi M, Moorakonda RB, Wong J, Kanchi MM, Fam J, Rawtaer I, Kumar AP, Feng L, Kua EH, 2018); психиатрични отделения, болници, кабинети (деца, юноши, възрастни и стари хора) (Lock J, Fitzpatrick KK, Agras WS, Weinbach N, Jo B, 2018)(Schouten KA, de Niet GJ, Knipscheer JW, Kleber RJ, Hutschemaekers GJ, 2015); структури, ангажирани с хора с увреждания (напр. глухота, физически и умствени увреждания, аутизъм, говорни затруднения и др.); в центрове за психично здраве, включително центрове за помощ и психотерапевтични отделения; в проекти за преодоляване на зависимости (наркотици, алкохол и др); в палиативнитегрижи и периода на скърбене на близките; в криминалистичнитеуслуги (Gussak D, 2001)(Soape E, Barlow C, Gussak DE, Brown J, Schubarth A, 2021); в изследователски институти; в регионални, национални и международни правителствени и неправителствени организации, ангажирани с проблемите на целевите групи, както и определящи политиките (Zubala A, Kennell N, Hackett S, 2021).

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените магистърска и докторска програма по арттерапия и фокуса върху медицинската артгерапия разширяват и допълват спектъра на обучението в АМТИИ. Чрез образование и практическо обучение на високомотивирани млади хора и стимулирането им да се усъвършенстват в тази интердисциплинарна област ние целим постигане на по-добро качество на живот на нуждаещите се и по-специално на някои специфични групи пациенти.

REFERENCES

1. Aguilar BA. The Efficacy of Art Therapy in Pediatric Oncology Patients: An Integrative Literature Review. J Pediatr Nurs. 2017 Sep-Oct;36:173-178. doi: 10.1016/j.pedn.2017.06.015. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28888499.
2. Amy Bucciarelli. Art Therapy: A Transdisciplinary Approach Art Therapy **j**ournal of the American Art Therapy Association Volume 33, 2016 - Issue 3: Is There a Need to Redefine Art Therapy? Pages 151-155 |
3. Bitonte RA, De Santo M. Art Therapy: An Underutilized, yet Effective Tool. Ment Illn. 2014 Jul 3;6(1):5354.
4. Choi, B., & Pak, A. (2006). Multidisciplinarity, interdisciplinarity, and transdisciplinarity in health research, services, education, and policy: 1. Definitions, objectives, and evidence of effectiveness. *Clinical & Investigative Medicine*, *29*(6), 351–364.
5. Collette N, Güell E, Fariñas O, Pascual A. Art Therapy in a Palliative Care Unit: Symptom Relief and Perceived Helpfulness in Patients and Their Relatives. J Pain Symptom Manage. 2021 Jan;61(1):103-111.
6. Deshmukh SR, Holmes J, Cardno A. Art therapy for people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 13;9(9):CD011073.
7. Gussak D. Investigation vs. intervention: Forensic art therapy and art therapy in forensic settings 2001 Nov American Journal of Art Therapy 40(2):123-135

8. Haeyen S, Noorthoorn E. Validity of the Self-Expression and Emotion Regulation in Art Therapy Scale (SERATS). PLoS One. 2021 Mar 10;16(3):e0248315.
9. Judith Aron Rubin Approaches to Art Therapy: Theory and Technique Routledge, 2016, ISBN 9781138884564
10. Lock J, Fitzpatrick KK, Agras WS, Weinbach N, Jo B. Feasibility Study Combining Art Therapy or Cognitive Remediation Therapy with Family-based Treatment for Adolescent Anorexia Nervosa. Eur Eat Disord Rev. 2018 Jan;26(1):62-68.
11. Mahendran R, Gandhi M, Moorakonda RB, Wong J, Kanchi MM, Fam J, Rawtaer I, Kumar AP, Feng L, Kua EH. Art therapy is associated with sustained improvement in cognitive function in the elderly with mild neurocognitive disorder: findings from a pilot randomized controlled trial for art therapy and music reminiscence activity versus usual care. Trials. 2018 Nov 9;19(1):615.
12. Schouten KA, de Niet GJ, Knipscheer JW, Kleber RJ, Hutschemaekers GJ. The effectiveness of art therapy in the treatment of traumatized adults: a systematic review on art therapy and trauma. Trauma Violence Abuse. 2015 Apr;16(2):220-8.
13. Soape E, Barlow C, Gussak DE, Brown J, Schubarth A. Creative IDEA: Introducing a Statewide Art Therapy in Prisons Program. Int J Offender Ther Comp Criminol. 2021 May 11:306624X211013731.
14. Vaartio-Rajalin H, Santamäki-Fischer R, Jokisalo P, Fagerström L. Art making and expressive art therapy in adult health and nursing care: A scoping review. Int J Nurs Sci. 2020 Sep 28;8(1):102-119
15. Zubala A, Kennell N, Hackett S. Art Therapy in the Digital World: An Integrative Review of Current Practice and Future Directions. Front Psychol. 2021 Apr 8;12:595536.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

A CASE REPORT OF A POLYMORBID PATIENT WITH NSCLC HARBORING AN UNCOMMON L861Q EXON 21 EGFR MUTATION

Aneliya Petrova[1,2], Marin Kanarev [1,2]
1 Medical University of Plovdiv, Department of Anatomy, Histology and Embryology
2 MHAT Park Hospital, Medical Oncology Ward

Mutations involving the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene are among the most common in None small cell lung cancer (NSCLC), predicting a response to *EGFR* tyrosine kinase inhibitors. Molecular profiling has allowed for the detection of uncommon EGFR mutations, which account for 10-18% and respond poorly to most EGFR inhibitors. Here we report a case of a polymorbid 69-year-old male patient, diagnosed with NSCLC, harboring an uncommon exon 21 L861Q EGFR mutation. His diagnosis was set in Feb/2021 and the initial assessment showed a stage IIIA lung adenocarcinoma with metastasis in mediastinal lymph nodes, after which right lung bilobectomy and mediastinal lymph node dissection were performed, followed by 4 cycles of adjuvant chemotherapy and concomitant treatment for cardiac disorders and a M.avium infection. In Nov/2021 disease progression was observed with histologically proven bilateral mediastinal and supraclavicular lymph node metastasis, harboring an exon 21 L861Q EGFR mutation. Since Jan/2022 the patient receives treatment with Afatinib, which has shown clinical activity against uncommon EGFR mutations in several real-world studies. After 3 cycles a response within stable disease was achieved. This case provides further support for the use of afatinib as a treatment option in patients with uncommon *EGFR* mutations.

Keywords: EGFR, exon 21, NSCLC, polymorbid**,** treatment.

1. INTRODUCTION

Lung cancer remains the third most common cancer worldwide and the leading cause of death in both sexes globally for 2020. (GLOBOCAN 2020) Non-small cell lung carcinoma (NSCLC) cases account for about 85% of all lung cancer cases (Navada et al., 2006, Yang, 2005). Mutations in the EGFR gene represent about 15 % of all mutations in this type of tumors, and their predictive value has led to a new era in the treatment of NSCLC with tyrosine kinase inhibitors (Tkis). Among the classic mutations in the EGFR gene are the deletion in exon 18 and the L858R substitution in exon 21, showing high sensitivity to TKis and providing patients with longer progression-free survival (PFS) compared to traditional chemotherapy. (Rossel et al., 2012, Mok et al., 2009, Wu et al., 2015, Lee et al., 2013). Three generations of TKis are currently available in most countries: 1st generation reversible Tkis (gefitinib, erlotinib), second generation irreversible ErbB blockers (afatinib, dacometinib) and third generation irreversible TKis (osimertinib) (Shah at al., 2019). The introduction of Next Generation Sequencing (NGS) revolutionized genomic research (Behjati et al., 2013) and enabled precise molecular profiling and detection of the uncommon mutations in the EGFR gene, which account for 10- 20% of all EGFR positive NSCLC cases. (Russo et al., 2019) Available TKis show variable efficacy in patients with uncommon mutations, and the mechanisms of resistance are not fully understood. (Zhang et al., 2019) The exon 21 L861Q mutation is considered one of the major uncommon EGFR mutations and accounts for about 1% of all EGFR mutations. (Kobayashi et al., 2016)

In this regard, we present a case study from our practice of a patient with multiple comorbidities, one of which is NSCLC, harboring an uncommon exon 21 L861Q EGFR mutation.

2. METHODS AND MATERIALS

For the presentation of the case, we have used the patients history, the available medical source data from local medical institutions, the available laboratory, microbiological and histopathological results, imaging and instrumental studies, as well as the result of a molecular genetic study /NGS - panel/.

3. CASE PRESENTATION

We present a case study of a patient - a 65-year-old Caucasian male, a smoker, with no family history of malignancies and multiple co-morbidities, including arterial hypertension, non-ST elevation myocardial infarction (June/2020), chronic atrial fibrillation, chronic hepatitis B, duodenal ulcer and glaucoma.The current disease debuted in January 2021 with dyspnea, fatigue, and unintentional weight loss, persisting after a COVID-19 infection. The initial diagnosis was set at Am Friedrichshain Hospital, Berlin, Germany. The physical examination revealed a patient in a good general condition, ECOG PS:0, axillary lymphadenomegaly and dry wheezing in the right lung base, with no other abnormalities. On January 15th, 2021 fibrobronchoscopy (FBS) and endobronchial ultrasound with biopsy of a suspected involved paratracheal lymph node were performed in the same hospital. The morphological results showed lymph nodes with metastasis from lung adenocarcinoma, confirmed by immunohistochemistry (TTF - positive, CK7 - negative, p40 – negative). The initial staging was performed by computer tomography (CT) of the thorax and abdomen, magnetic resonance imaging (MRI) of the head and subsequent positron emission tomography (PET/CT), objectifying the primary tumor as a bifocal formation at the border of the 3-4 segment of the right lung/T3/ and confirming the metastatic mediastinal lymph nodes – stage cT3 pN2 cM0, without distant metastases. On February 16th, 2021 radical surgery was performed: upper right bilobectomy and with mediastinal lymph node dissection. The pathology report demonstrated two distinct findings: moderately differentiated pulmonary adenocarcinoma stage pT1c pN2 pL1 Pn0 LP0 R0, and granulomatous inflammation from M.avium. The patient received Anti-tuberculosis therapy with Rifampicin, Ethambutol and Clarithromycin, together with adjuvant chemotherapy - 2 courses in the Cisplatin/Vinorelbin regimen, with pronounced hematological (Grade 4 febrile neutropenia) and non-hematological toxicity - paroxysmal atrial fibrillation, which indicated radiofrequency catheter ablation and electrical cardioversion. After he overcame the complications, with an improved cardiac status, the patient returns to Bulgaria and continues his adjuvant treatment from May 2021 to August 2021 in the Medical Oncology Ward of MHAT Park Hospital, Plovdiv with 4 more courses of Vinorelbin monochemotherapy with concurrent antituberculosis treatment. Re-staging was carried out by a CT scan (August 19th, 2021) and by PET/CT (September 14th, 2021), which showed no recurrence and no distant metastases. The patient remained under active surveillance. On November 10th, 2021 a new PET/CT scan was performed, objectifying metabolically active supraclavicular and mediastinal lymph nodes suspected of being metastatic. Given the chronic inflammatory process of the lungs with M.avium, further verification of the process was necessary. On December 2nd, 2021 in the Department of Thoracic Surgery of Tokuda Hospital, FBS and biopsy of the middle bronchus were performed (without achieving histological verification) and cervicotomy on the right with subsequent excision of a bundle of lymph nodes with a hard-elastic consistency, highly suspicious of metastatic. The pathology report showed lung adenocarcinoma with an EGFR-mutation in exon

21, ALK/-/; PD-L1 TPS /-/. Subsequent NGS was performed, establishing the presence of the exon 21 L861Q EGFR mutation. (*Fig.1*)

AmoyDx® HANDLE CLASSIC NGS panel

УСТАНОВЕНИ СОМАТИЧНИ ПРОМЕНИ

EGFR:NM_005228.5:exon21:c.2582T>A:p.Leu861Gln

Fig.1 Molecular genomic testing - NGS panel therapy

On January 14th 2022, first-line targeted therapy with 40mg afatinib was initialized. The CT imaging (April 4th, 2022 - *Fig. 2*) after 3 courses and therapy with Afatinib and subsequent CT restaging after 6 courses of target therapy (July 4th, 2022. – *Fig. 3*) show that there is no evidence of progression of the mediastinal lymphadenomegaly, and no hematogenous dissemination. Overall responce: stable disease.

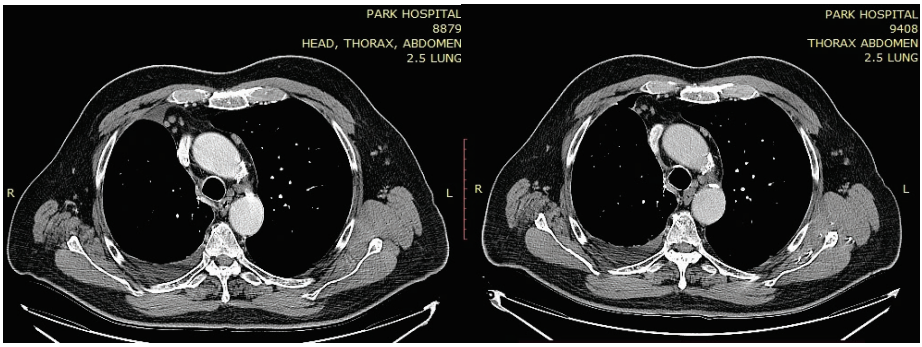


Fig. 2 CT scan April 11 2022 *Fig. 3 CT scan July 4 2022*

4. DISCUSSION

An EGFR L8610 mutation in exon 21 is found in approximately 2% of patients with NSCLC positive for EGFR mutations. In a prospective clinical trial, Yang et al., reported high efficacy of afatinib treatment in patients with EGFR L8610 mutation, with an objective response rate (ORR) of 56.3%, median progression free survival (PFS) of 8.2 months, and median overall survival (OS) of 17.1 months. (Wu at al., 2018) According to a recently collected database of early access programs, phase 3 clinical trials and patient case studies, patients harboring an uncommon exon 21 L861Q EGFR mutation had a response rate of 60% and the median time-to-treatment failure was 10.0 months.(Yang et al., 2020). The clinical case presented by us provides further support for the use of afatinib as a treatment option in patients with uncommon EGFR mutations.

5. REFERENCES

1. **Behjati S, Tarpey PS**. What is next generation sequencing? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013 Dec;98(6):236-8. doi: 10.1136/archdischild-2013-304340. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23986538; PMCID: PMC3841808.
2. **GLOBOCAN 2020**, International Agency for research on Cancer 2022, World Health Organisation
3. **Kobayashi Y**. Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy.Cancer Sci. 2016; 107: 1179-1186
4. **Lee CK**, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2013;105:595-605.

5. **Mok TS**, Wu Y, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57.

6. **Navada S**, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the national Surveillance Epidemiology and End-Results (SEER) database [abstract 7082] *J Clin Oncol.* 2006;24(18S) suppl:384S.

7. **Rosell R**, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:239-46.

8. **Russo A.** Franchina T. Ricciardi G. Battaglia A.Picciotto M.Adamo V. Heterogeneous responses to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with uncommon EGFR mutations: new insights and future perspectives in this complex clinical scenario. Int J Mol Sci. 2019; 20: 1431

9. **Shah R. Lester J.F.** Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a clash of the generations. *Clin Lung Cancer.* 2019; **21**: e216-e228

10. **Wu YL**, Hirsh V, Sequist LV, et al. Does EGFR Mutation Type Influence Patient Reported Outcomes in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer? Analysis of Two Large, Phase III Studies Comparing Afitinib with Chemotherapy (LUX-Lung 3 and LUX-Lung II. 6). Patient 2018:11:131-41. 10.1007/s40271-017-0287-z

11. **Wu YL**, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. Ann Oncol 2015;26:1883-9.

12. **Yang J.C**. Schuler M. Popat S. et al., Afatinib for the treatment of NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: a database of 693 cases.J Thorac Oncol. 2020; 15: 803-815

13. **Yang P**, Allen MS, Aubry MC, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest.* 2005;128(1):452–462.

14. **Zhang T**. Wan B. Zhao Y. et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. Transl Lung Cancer Res. 2019; 8: 302-316

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

APOPTOSIS IN TESTICULAR STEROID- PRODUCING CELLS IN MELATONIN DEFICIENCY CONDITIONS – THE ROLE OF CYCLIN D1

Darina Barbutska[1], Aneliya Petrova[1], Yvetta Koeva[1], Katerina Georgieva[2], Yana Tchekalarova[3], Georgi Nanov[4]

1Department of Anatomy, Histology and Embryology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

2Department of Physiology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

3Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, Bulgaria

4Student in Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract: Recently, melatonin secreted by the pineal gland has been an object of research, both as a regulator of circadian rhythms and in terms of its anti-apoptotic and anti-inflammatory biological activity. Previous studies have shown an association between melatonin and apoptosis in steroid-producing Leydig cells /LCs/, but the mechanisms by which the latter mediates the function of these cells are still unclear. Apoptosis is a complex process that is regulated at multiple levels by a variation by pro and anti-apoptotic proteins. Cyclin D1 is known both for its involvement in the cell cycle and for provoking apoptotic changes in major DNA damage. In this regard, the purpose of our study was to investigate the morphological changes in testicular fragments of 3-, 15- and 20-month-old-Wistar rats, divided into 2 groups - animals with pinealectomy and sham-group. The morphological changes were demonstrated by routine histological analysis, and the expression of Cyclin D1 as a mediator of apoptosis was visualized by immunohistochemistry. The routine hematoxylin and eosin staining demonstrated characteristic age-related changes in testicular tissue without a significant difference between the two groups. There was more pronounced immunoreactivity for Cyclin D1 in LCs of 15- and 20- month-old animals with removed pineal glands, compared to the sham-group, without significant differences in its expression in young animals. Our results confirm the role of melatonin as an antiapoptotic agent in relation to LCs in the testis.

Key words: apoptosis, CyclinD1, Leydig cells, melatonin

1. INTRODUCTION

The pineal gland, known as the "biological clock" responsible for the correctly and consistently conducting of the genetically determined program of life, has recently been the subject of interest for its role beyond the regulation of circadian rhythms. Its main secretory product - melatonin has been studied in relation to its various anti-inflammatory, antioxidant and anti-apoptotic properties. (Gheban et al., 2019, Patel et al., 2020) Previous studied have demonstrated the relationship between melatonin and the steroid-producing function of the male gonad, but its involvement in the general process of cell apoptosis and as a modulator of testicular function and steroidogenesis is still poorly understood. Melatonin, released from the pineal gland into the circulation, is taken up by the testis, where it directly modulates the testicular activity (Reiter et al., 1991; Cardinali et al., 1972)

Apoptosis is a complex process involving two main pathways - intrinsic and extrinsic, finely regulated by numerous pro- and anti-apoptotic proteins. The disturbance in the balance between the latter leads to apoptotic changes in the corresponding cells. (Bozec et al., 2004) Cyclin D1 is the subject of research in 2 directions - participation in the cell life cycle and provoking apoptotic changes in case of major damage to the DNA of the cell (Beumer T et al., 2000). During the cell life cycle, Cyclin D1 regulates some growth factors, and its direct interaction with androgen receptors also affects nuclear receptors as a co-activator. This makes it an indirect regulator of hormone-sensitive tissues, including the testicular parenchyma (Shao et al, 2012). Previous studies have demonstrated increased immunoexpression of Cyclin D1 in Leydig cells during aging, suggesting its role in the regulation of apoptosis of steroid-producing cells of the testis. (Barbutska et al., 2017).

2. PURPOSE OF THE STUDY

The routine histological and the immunohistochemical analysis of Cyclin D1 as a marker of apoptosis in LCs in an experimental model of animals from different age groups with removed pineal glands makes it possible to clarify the action of melatonin on the processes of steroidogenesis in the male reproductive system during aging. In this regard, we aimed to investigate the morphological changes and the immunoexpression of Cyclin D1in the LCs of rats in melatonin deficiency conditions.

3. METHODS AND MATERIALS

Male Wistar rats, bred under standard conditions (Temperature: 21 ± 1°C, humidity: 50-60% and artificial lighting mode) from three different age groups: 5 months (sexually mature), 16 months (adults) and 20 months (old), were divided into two groups: (n=8) - sham- and rats with removed pineal glands. The experimental model of pinealectomy was performed according to the methodology described by Hoffman and Reiter. Testicular fragments (4–5 mm thick) were gathered after decapitation of the animals and were fixed in Buen's fluid for 24 h, embedded in paraffin and prepared for histological and immunohistochemical analysis. The morphological changes were demonstrated by a routine Haematoxylin and Eosin staining.
The expression of CyclinD1 was monitored using the ABC method with the ImmunoCruz™ rabbit ABC Staining System kit (Santa Cruz Biotechnology, Inc., USA), with DAB as chromogen and monoclonal primary anti-CyclinD1 antibody (1: 100). Sections in which the primary antibody was substituted with phosphate buffered saline (PBS) were used as negative controls.

4. RESULTS

The routine haematoxylin and eosin staining demonstrated characteristic age-related changes in testicular tissue, without a significant difference between the two groups. In 3- and 15-month-old animals, the LCs are presented as polygonal or rounded cells with eosinophilic cytoplasm, located around blood vessels and peritubularly. (Fig 1 – A, B, C and D). In 20-month-old rats, the steroid producing cell population was reduced, the LCs showed atrophic changes and were located around blood vessels in the expanded interstitium. (Fig. 1 – E and F)

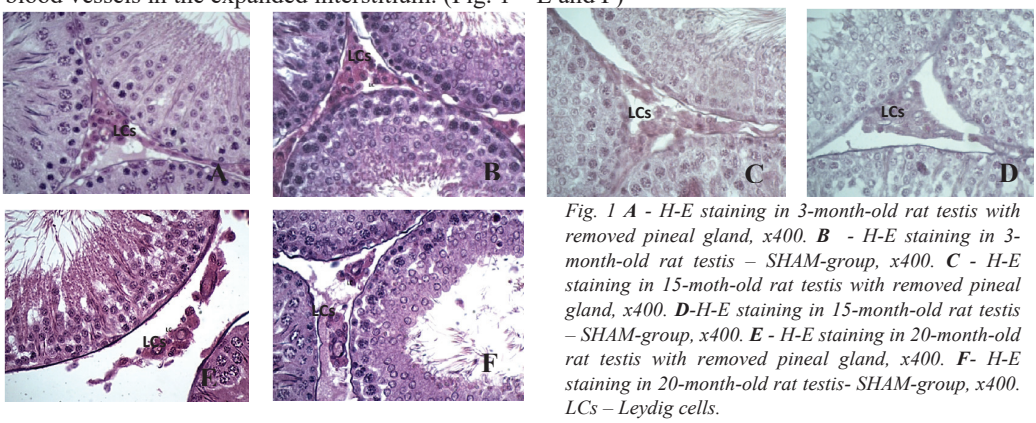


Fig. 1 ***A*** *- H-E staining in 3-month-old rat testis with removed pineal gland, x400.* ***B*** *- H-E staining in 3-month-old rat testis – SHAM-group, x400.* ***C*** *- H-E staining in 15-moth-old rat testis with removed pineal gland, x400.* ***D****-H-E staining in 15-month-old rat testis – SHAM-group, x400.* ***E*** *- H-E staining in 20-month-old rat testis with removed pineal gland, x400.* ***F****- H-E staining in 20-month-old rat testis- SHAM-group, x400. LCs – Leydig cells.*

Immunoexpression of Cyclin D1 in Leydig cells reveals no significant differences in the expression in young animals from the two groups (Fig. 2).

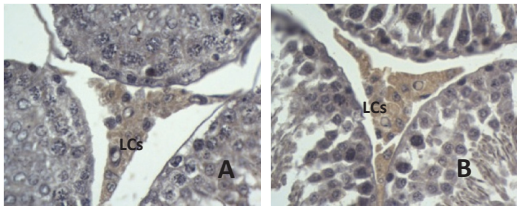


Fig. 2 A - Expression of Cyclin D1 in LCs of 3-month-old rat testis with removed pineal gland, x400.

2B - Expression of Cyclin D1 in LCs of 3-month-old rat testis – SHAM – group (arrow), x400 LCs – Leydig

There was more pronounced immunoreactivity for Cyclin D1 in LCs of 15- and 20- month-old animals with removed pineal glands, compared to the sham-group.(Fig. 3).

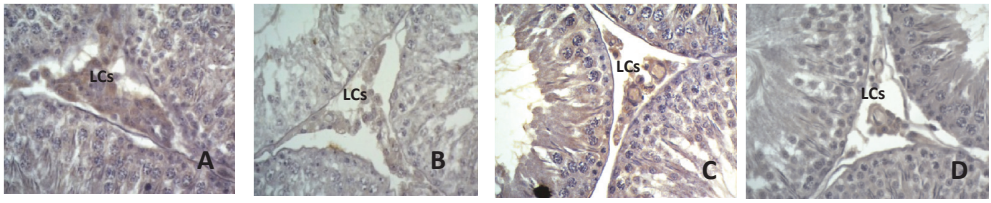


Fig. 3 A Expression of Cyclin D1 in LCs of 15-month-old rat testis with removed pineal gland, x400.
B - Expression of Cyclin D1 in LCs of 15-month-old rat testis – SHAM – group, x400. C - Expression of Cyclin D1 in LCs of 20-month-old rat testis with removed pineal gland, x400. D - Expression of Cyclin D1 in LCs of 20-month-old rat testis – SHAM – group, x400 (arrow). LCs – Leydig cells.

5. DISCUSSION

The results obtained demonstrate typical age-related morphological changes in the LCs of the animals from the 3 age groups, and no significant differences were observed between the pinealectomized animals and those from the sham-group. More pronounced immunoreactivity for Cyclin D1 was observed in the LCs of sexually mature and aged animals with removed pineal glands, compared to the sham-group, suggesting the antiaptotic properties of melatonin in steroid-producing testicular tissue (Xu et al., 2019).

Our results define Cyclin D1 as a potential marker for apoptotic changes in the steroid-producing cells of the testis- during normal sperm- and steroidogenesis, as well as in response to DNA damage (Beumer T et al., 2000). The control of cell death of LCs does not only include Cyclin D1, but other gene products are likely to be involved. Our results also confirm the role of melatonin as an antiapoptotic agent in relation to LCs in the aging testis.

6. REFERENCES

1. **Barbutska D**., Koeva I. Cyclin D1 and p53 and their expression in human Leydig cells during aging, Scripta Scientifica Medica, 2017,vol. 49, supplement 2, pp.28.
2. **Beumer T.L**., Roepers-Gajadien H.L., Gademan I., Kal H. and De Rooij D., Involvement of the D-Type Cyclins in Germ Cell Proliferation and Differentiation in the Mouse, Biology of Reproduction 63, 2000, 1893–1898.
3. **Bozec A**, Chuzel1 F, Chater S, C Paulin C, Bars R, Benahmed M and Mauduit C. The mitochondrial-dependent pathway is chronically affected in testicular germ cell death in adult rats exposed *in utero* to anti-androgens, *Journal of Endocrinology,*2004; 183: 79–90.

4. **Cardinali D**.P., Lynch H.J., Wurtman R.J. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. *Endocrinology.* 1972;91:1213–1218. doi: 10.1210/endo-91-5-1213.
5. **Gheban A., Rosca A., Crisan M.** The morphological and functional characteristics of the pineal gland, Medicine and Pharmacy Reports Vol. 92 / No. 3 / 2019: 226 – 234.
6. **Patel S,** Rahmani B, Gandhi J, Seyam O, Joshi G, Reid I, Smith NL, Waltzer WC, Khan S A. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin Functions, Int J Neurosci,2020 ;130(5):464-475.
7. **Reiter R.J.** Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr. Rev.* 1991;12:151–180. doi: 10.1210/edrv-12-2-151.
8. **Shao J**., Xu Z., Qian X., Liu F., Huang H. Effect of Combination Regimen of Low-dose Gossypol Acetic Acid with Steroid Hormones on Expression of Protein Kinase C alpha (PKC-α) and Cyclin D1 in Rat Testes, Journal of Reproduction & Contraception, 2012; 23(4): 199-208.
9. **Xu G,** Zhao J, Liu H, Wang J, Lu W. Melatonin Inhibits Apoptosis and Oxidative Stress of Mouse Leydig Cells via a SIRT1-Dependent Mechanism. Molecules. 2019 Aug 25;24(17):3084. doi: 10.3390/molecules24173084. PMID: 31450679; PMCID: PMC6749417.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ВЪЗПРИЗВОДИМОСТ НА ПАРАМЕТРИТЕ ТОНУС, СКОВАНОСТ, ЕЛАСТИЧНОСТ И РЕЛАКСАЦИЯ НА СКЕЛЕТНИТЕ МУСКУЛИ НА ЗДРАВИ ХОРА С МИОТОНОМЕТЪР МиотонПРО

Борис Спасов[1], Любомир Спасов[2], Добрин Попов[3], Пенка Ангелова[3], Георги Дименчев[4] и Николай Бояджиев[3]
1 Технически Университет – София, Клон – Пловдив;
2 Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“;
3 Медицински Университет – Пловдив, Медицински Факултет, Катедра Физиология;
4 Медицински Университет – Пловдив, Медицински Факултет, Катедра Физиология, секция Физкултура и спорт

VALIDITY OF MUSCLE TONE, STIFFNESS, ELASTICITY, AND RELAXATION MEASURED BY MyotonPRO IN HEALTHY PEOPLE

Boris Spasov[1], Lyubomir Spasov[2], Dobrin Popov[3], Penka Angelova[3], Georgi Dimenchev[4] and Nikolay Boyagjiev[3]
1 Technical University of Sofia - Branch Plovdiv;
2 Plovdiv University "Paisii Hilendarski“;
3 Medical University – Plovdiv, Department of Physiology;
4 Medical University – Plovdiv, Department of Physiology, Section of Physical education and sport

Abstract:

Detrmination of tone (F), stiffness (S), elasticity (D) and relaxation (R) of muscles is widely used in rehabilitation, rheumatology, pediatrics, and many other fields of medicine. Validity and reliability of non-invasive digital palpation devices for investigation of these indices in clinical practice is still a challenge.

Aim

The aim of the study is to assess validity and reliability of measuring tone, stiffness, elasticity, and relaxation of rectus femoris, trapezius, pectoralis major and triceps muscles by MyotonPRO device.

Material and Methods

A group of 67 healthy volunteers underwent myotonometry tests for F, S, D and R of the listed muscles.

MyotonPRO device provides non-invasive digital palpation of superficial skeletal muscles.

MyotonPRO tests were carried out twice on a particular place. The procedure was used for all tested muscles. Data was processed using paired samples t-test, SPSS v. 13. Difference of $P<0.05$ was considered as statistical.

Results

Results of the measurement of F, S, D and R of the listed muscles show that no statistical differences were found between first and second test for all variable groups ($P>0.05$). So repeated tests of one object are statistically equal. MyotonPRO device can be used for reliable determination of F, S, D and R of the listed muscles.

Conclusion

Data of the study show that measurement of tone, stiffness, elasticity, and relaxation of rectus femoris, trapezius, pectoralis major and triceps surae muscles by MyotnPRO non-invasive digital palpation are reliable and valid. MyotonPRO can be used reliably in clinical practice.

Keywords: myotonometry, digital palpation, skeletal muscles

Въведение

Двигателната активност има огромно значение за всеки жив организъм. Заседналият начин на живот създава благоприятни предпоставки за широко разпространение на различни отклонения от нормалното телосложение, развитие на мускулен дисбаланс и асиметрия. За изучаването на мускулния дисбаланс е необходима прецизна и лесно приложима апаратура.

Въпреки наличието на многобройни ръчни палпаторни техники и съвременни лабораторни изследвания като диагностичен ултразвук, магнитен резонанс, електромиография и т. н. те не винаги могат да се прилагат за определяне на количествените промени в мускулния тонус и скованост (Hu et al., 2018).

Определянето на тонуса (F), динамичната скованост (S), еластичността (D) и релаксацията(R), на различни мускули намира приложение в рехабилитацията, ревматологията, педиатрията и редица други области на медицината. Използването и валидирането на апарати, извършващи неинвазивна дигитална палпация за измерването на посочените показатели все още е предизвикателство за съвременната клинична практика.

Апаратът МиотонПРО извършва неинвазивна дигитална палпация за определяне на тонуса и биомеханичните свойства на скелетната мускулатура (https://www.myoton.com). Методът за измерване се състои в записване на затихващото естествено трептение на меката биологична тъкан (мускулите) под формата на сигнал за ускорение и последващо автоматично изчисляване на параметрите. Някои автори изразяват съмнение относно надеждността на миотонометрите, предполагайки, че работата на всяко ръчно устройство може да бъде повлияна от опита на оператора (Kim SG and Kim EK, 2016), измервателната техника (Farooq et al., 2016) и фоновия шум на средата (Van Deun et al., 2016). Проучвания от 2022 г. определят МиотонПРО като апарат с възможности за количествено определяне на мускулната еластичност и скованост (Nguyen et al., 2022; Li et al., 2022). В достъпната литература не открихме категорични данни за надеждността и възпроизводимостта на апарата при изследване на тонуса, динамичната скованост, еластичността и релаксацията, на различни мускули при здрави хора.

Цел

Целта на настоящото проучване е да се даде оценка на валидността и надеждността на МиотонПРО при изследване на тонуса, динамичната скованост, еластичността и релаксацията на мускули m. rectus femoris, m. trapezius, m. pectoralis major, и m. triceps surae.

Материал и методи

Група от 67 доброволци бяха подложени на миотонометрични тестове за изследване на F, S, D и P на мускули m. rectus femoris, m. trapezius, m. pectoralis major, и m. triceps surae. Участниците са клинично здрави на възраст от 18 до 28 години. Основни критерии за изключване са наличие на вродени деформации, травми на опорно-двигателния апарат с последвала имобилизация и повишена телесна температура.

Тестовете бяха проведени двукратно на едно място, на всеки един от описаните мускули.

Преди изследването информирахме изследваното лице за целите и същността на проучването. Позиционирахме тялото в положение, при което се постига пълно отпускане на мускулатурата и има възможност за възпроизводимост при следващи сесии на измерване. МиотонПРО работи с чувствителна сонда, която прилага бърз механичен удар

със слаба сила. Точката, върху която поставяхме сондата маркирахме предварително на най-изпъкналата част на съответния мускул, на определено разстояние от съответна антропометрична точка (T. acromialae за m. trapezius; T. tuberositas tibiae за m. rectus femoris; T. art. sternoclavicularis за m. pectoralis major; задколянната гънка за m. triceps surae). Устройството автоматично започва измерването и изчисляването на резултатите.

Резултатите от изследването на F, S, D и P бяха обработени с paired samples t-test, SPSS v. 13. За статистически достоверна разлика бе приета P<0.05.

Резултати и обсъждане

Данните от проведените двукратни тестове за определяне на F, S, D и P на описаните мускули показват, че няма статистически значими разлики между първото и второто измерване във всички вариационни групи (P>0,05), (Таблица 1).

	F 1	**F 2**	**S 1**	**S 2**	**D 1**	**D 2**	**R 1**	**R 2**
rectus femoris, n=34								
mean	14,89	14,87	272	272	1,53	1,49	21,3	20,6
SD	2,17	2,23	47	49	0,47	0,47	4	5
Trapezius, n=27								
mean	16,6	16,6	296	291	1,31	1,28	18,9	18,8
SD	2,1	2,2	35	42	0,56	0,53	3,1	3
pectoralis major, n=20								
mean	16,1	16	292	292	1,35	1,34	19,2	19
SD	3	3	75	76	0,43	0,43	4,4	4,4
triceps surae, n=33								
mean	15,1	15	274	264	1,43	1,42	21,7	20,8
SD	2,5	2,5	61	74	0,51	0,5	4,6	5,4

Таблица 1. Стойности на F, S, D и R на изследваните мускули. P>0.05 за всички вариационни редове от първо и второ измерване.

Резултатите доказват, че измерванията при един и същ тестван обект са повторяеми. От това следва, че използването на МиотонПРО за определяне на F, S, D и P на изброените скелетни мускули е валидно и достоверно.

Заключение

Резултатите от проучването показват, че приложението на неинвазивна дигитална палпация за определяне на тонуса, динамичната скованост, еластичността и релаксацията, на мускули m. rectus femoris, m. trapezius, m. latissimus dorsi, m deltoideus, m. pectoralis major и m. triceps surae и с апарат МиотонПРО е валидно и достоверно. МиотонПРО може да се използва надеждно в клиничната практика.

Литература:

Farooq MN, Mohseni Bandpei MA, Ali M, Khan GA. Reliability of the universal goniometer for assessing active cervical range of motion in asymptomatic healthy persons. Pak J Med Sci. 2016 Mar-Apr;32(2):457-61. doi: 10.12669/pjms.322.8747. PMID: 27182261; PMCID: PMC4859044.

Hu, X., Lei, D., Li, L. et al. Quantifying paraspinal muscle tone and stiffness in young adults with chronic low back pain: a reliability study. Sci Rep 8, 14343 (2018). https://doi.org/10.1038/s41598-018-32418-x

Kim SG and Kim EK. Test-related reliability of an active range of motion test for the shoulder and hip joints by unskilled examiners using manual goniometer. Journal of physical therapy science 28, 722 – 724, https://doi.org/10.1589/jpts.28.722 (2016).

Li YP, Liu CL, Zhang ZJ. Feasibility of Using a Portable MyotonPRO Device to Quantify the Elastic Properties of Skeletal Muscle. Med Sci Monit. 2022 Jan 28;28:e934121. doi: 10.12659/MSM.934121. PMID: 35087016; PMCID: PMC8805342.

Nguyen AP, Detrembleur C, Fisette P, Selves C, Mahaudens P. MyotonPro Is a Valid Device for Assessing Wrist Biomechanical Stiffness in Healthy Young Adults. Front Sports Act Living. 2022 Feb 21;4:797975. doi: 10.3389/fspor.2022.797975. PMID: 35265831; PMCID: PMC8899712.

Van Deun, Bieke PT, MSc1; Hobbelen, Johannes S. M. PT, PhD2; Cagnie, Barbara PT, PhD1; Van Eetvelde, Birgit PT, MSc1; Van Den Noortgate, Nele MD, PhD3; Cambier, Dirk PT, PhD1. Reproducible Measurements of Muscle Characteristics Using the MyotonPRO Device: Comparison Between Individuals With and Without Paratonia. Journal of Geriatric Physical Therapy: October/December 2018 - Volume 41 - Issue 4 - p 194-203 doi: 10.1519/JPT.0000000000000119

Кореспонденция:
penka.angelova@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ВЪЗРАСТОВИ РАЗЛИЧИЯ В НЯКОИ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА АДАПТАЦИЯ НА ОРГАНИЗМА КЪМ ФИЗИЧЕСКИ НАТОВАРВАНИЯ ПРИ ПРОФЕСИОНАЛНИ ФУТБОЛИСТИ

Добрин Попов[1], Пенка Ангелова[1], Костадин Каналев[2], Кирил Каблешков[2], Иън Райчев[3] и Николай Бояджиев[1]
1 Медицински Университет – Пловдив, Медицински Факултет, Катедра Физиология;
2 Медицински Университет – Пловдив, Медицински Факултет, Катедра Физиология, секция Физкултура и спорт;
3 Медицински Университет – Пловдив, Медицински Факултет, студент по медицина

AGE DIFFERENCES IN SOME INDICES OF BODY ADAPTATION TO PHYSICAL LOADING AMONG PROFRSSIONAL SOCCER PLAYERS

Dobrin Popov[1], Penka Angelova[1], Kostadin Kanalev[2], Kiril Kableshkov[2], Ian Raytchev[3], and Nikolay Boyadjiev[1]
1 Medical University – Plovdiv, Medical Faculty, Department of Physiology;
2 Medical University – Plovdiv, Medical Faculty, Department of Physiology, Section of Physical education and sport;
3 Medical University – Plovdiv, Medical Faculty, Medical Student.

Abstract: Soccer requires special abilities as well as fastness and endurance. Professional soccer players underwent different loading tests for evaluation their physical working capacity and their aerobic capacity. Ergospirometry functional tests provide reliable information about the potential of an athlete and the adaptation of his body to physical loading.

Aim

The aim of the study is to find out details about age differences in some indices of body adaptation to physical loading among professional soccer players.

Material and Methods

A group of 20 elite professional soccer players voluntary underwent incremental stepwise ergospirometry test in order to evaluate their physical working capacity and their aerobic capacity. The participants were divided in two groups according to their age: group 1 (25 – 32 years old, n=9) and group 2 (17 – 18 years old, n=11).

Results

There are no statistical differences in peak working capacity, peak oxygen consumption and peak heart rate between the groups ($P>0.05$, for all variables). We found out higher levels in some indices in different levels of physical loading in group 1 as compared with group 2. Durin first step of physical loading (30 W) and during fifth step (150 W) oxygen consumption and heart rate were higher in group 1 as compared with group 2 ($P<0.05$). The oxygen consumption during level six (180 W) was higher in group 1 as compared with group 2 ($P<0.05$).

Conclusion

Despite similar training sessions we found out differences in the oxygen consumption and the heart rate for professional soccer players age 17 – 18 years as compared with group 25 – 32 years. Data shows different economy of cycling.

Keywords: physical loading, soccer, age differences in body adaptation to physical loading, ergospirometry

ВЪВЕДЕНИЕ

Футболът е спорт, изискващ специфични умения, както и бързина и издръжливост. Той е най-популярният в света и се практикува независимо от възраст, пол и ниво на физическа активност (Mohr et al., 2003; Bangsbo et al., 2006).

За определяне на физическия работен капацитет и аеробнания капацитет професионалните футболисти преминават различни тестове с физическо натоварване. Ергоспирометричните функционални тестове предоставят достоверна информация както за потенциала на даден спортист, така и за адаптацията на организма му към физически натоварвания (Boyadjiev, 2018; Angelova et al., 2019). Максималната кислородна консумация (VO2max) е от най-използваните показатели в теоретичната и приложната физиология (Kirkeberg et al., 2011). VO2max е интегрален показател за състоянието на сърдечно-съдовата система, дихателната система, капацитета на кръвта да пренася кислород и възможностите на скелетните мускули да използват кислорода.

Енергийният разход при бягане (колоездене), известни като икономичност на бягане (колоездене) обикновено се представят като кислородна консумация на метър (или за минута) на определено ниво на субмаксимално физическо натоварване (Stølen et al., 2005). Кислородният пулс (VO2 pulse) е количеството кислород, пренесен с едно сърдечно съкращение (ml/beat) и също се използва в спортната медицина (Hossein., et al. 2017). Описаните функционални показатели продължават да се изследват при спортисти за оптимизиране на тренировъчния режим и повишаване на спортните постижения (Mohammed et al., 2018; Budijanto et al., 2020).

Въпреки многобройните изследвания в областта на спортната медицина някои особености в адаптацията на спортистите към физически натоварвания все още не са детайлно изяснени.

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да проучи детайли във възрастовите различия на някои показатели за адаптация на организма към физически натоварвания при професионални футболисти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Група от 20 елитни професионални футболисти бяха подложени доброволно на инкрементен стъпаловиден ергоспирометричен тест за определяне на физическия работен капацитет и аеробния капацитет. Участниците бяха разделени в две възрастови групи – група 1 (25 – 32 г. в., n=9), и група 2 (17 – 18 г. в., n=11).

За изследване на функционалните показатели се използва системата AT-104 (Schiller, Швейцария). Изследването протича в няколко етапа. Започва с измерване на количествата на поетия O2, отделения CO2 и белодробната вентилация при покой за около 40 секунди при спокойно дишане, без натоварване. Последва дозирано, стъпаловидно натоварване (30, 60, 90, 120, 150 W и т.н.). Продължителността на едно стъпало е 2 минути. При всяко ново стъпало се проследяват сърдечната и дихателната честоти, белодробната вентилация, кислородната консумация, стойностите на артериалното кръвно налягане и др. (Boyadjiev, 2018).

Данните са обработени с idependent samples t-test, SPSS v. 13. За статистически достоверна се прие разлика $P<0.05$.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Максимално достигнатите резултати от ергоспирометричния тест (пиков работен капацитет, пикова кислородна консумация и пикова сърдечна честота (HR)) са без статистически значими разлики между двете групи (P>0.05, за всички вариационни редове, Таблица 1).

Таблица 1. Максимално достигнатите резултати от ергоспирометричния тест.

mean ±SD	Група 1 **25 – 32 г. в.** n=9	Група 2 **17 – 18 г. в.** n=11	**P**
Пиково натоварване (W)	274.6 ±32	261.8 ±35	**P>0.05**
VO_2peak (l/min)	3.35 ±0.57	3.31 ±0.56	
O_2pulse peak (ml/beat)	19.4 ±2.0	18,9 ±2.1	
HR peak (bpm)	177.4 ±12.1	173 ±13.2	

При някои от нивата на физическо натоварване стойностите на изследваните показатели са по-високи при групата 25 – 32 г. в. в сравнение с група 2. При първо ниво на натоварване (30 W), кислородната консумация и кислородният пулс са по-високи при група 1 в сравнение с група 2 (P<0.05, Таблица 2). При натоварване 150W сърдечната честота и кислородната консумация са по-ниска при група 2 в сравнение с по-възрастните футболисти (Таблица 2). Кислородната консумация на шесто ниво на натоварване (180 W) също беше по-висока при група 1 в сравнение с група 2 (P<0.05, Таблица 2).

Таблица 2. Разлика в стойностите на VO_2, O_2 pulse и HR при някои от нивата на физическо натоварване.

mean ±SD	Група 1 **25 – 32 г. в.** n=9	Група 2 **17 – 18 г. в.** n=11	**P**
VO_2 (l/min) **30W**	0.80 ±0.1	0.68 ±0.15	**P<0.05**
O_2 pulse (ml/beat) **30W**	10.00 ±2.4	9.68 ±0.15	
HR (bpm) **150W**	138 ±11.2	128 ±9.3	
VO_2 (l/min) **150W**	2.03 ±0.11	1.86 ±0.14	
VO_2 (l/min) **180W**	2.38 ±0.17	2.17 ±0.21	

Проучване върху професионални колоездачи допуска обратна зависимост между максималната аеробна мощ и икономичността на колоездене (Lucia et al., 2002). Нашето изследване установява сходни пикови показатели и по-добра икономичност на колоездене при по-младата възрастова група при професионални футболисти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки сходния тренировъчен режим установихме разлика в кислородната консумация и сърдечната честота на някои нива на физическо натоварване между футболисти на възраст 17 – 18 г. в сравнение с футболисти 25 – 32 г. в. Резултатите показват по-добра икономичност на колоездене при групата на по-младите професионални футболист. Някои особености в адаптацията на спортистите към физически натоварвания все още не са детайлно изяснени.

ЛИТЕРАТУРА

Angelova P, Kanalev K, Boyadjiev N. AEROBIC AND CARDIAC PERFORMANCE OF ELITE WEIGHT LIFTERS AND SOCCER PLAYERS. KNOWLEDGE-International Journal. 2019 Oct 4;34(6):1811-5.

Bangsbo, J., Mohr, M., Krustrup, P. (2006). Physical and metabolic demands of training and match-play in the elite football player. J Sports Sci, 24, 665– 674.

Boyadjiev. Seminar Manual of Human Physiology. A practical course for medical students edited by professor N. Boyadjiev. Aqua Graphics, Plovdiv, 2018. ISBN9786199074046

Budijanto B, Kurniawan R. Aerobic Vs. Anaerobic Training to Increase VO2max Soccer Players. International Journal of Multicultural and Multireligious Understanding. 2020 Nov 19;7(9):383-7.

Hossein M., Agha-Alinegzad H. and Karimi M. (2017). Comparing the changes of oxygen pulse (HR/VO2) during maximal exercise after severe and moderate warming in women basketball players. Turkish Journal of Sports and Exercise, 19 (2), 273 – 278.

Kirkeberg, J. M., Dalleck, L. C., Kamphoff, C. S., & Pettitt, R. W. (2011, April). Validity of 3 protocols for verifying VO2 max [Comparative Study Validation Studies]. International Journal of Sports Medicine, 32(4), 266–270. https://doi.org/10.1055/s-0030-1269914

LUCiA AL, Hoyos JE, Perez M, Santalla A, Chicharro JL. Inverse relationship between VO~ 2~ m~ a~ x and economy/efficiency in world-class cyclists. Medicine and science in sports and exercise. 2002 Dec 1;34(12):2079-84.

Mohammed Z, Zohar BF, Gourar B, Ali B, Idriss MM. VO2max levels as a pointer of physiological training status among soccer players. Acta Facultatis Educationis Physicae Universitatis Comenianae. 2018 Nov 1;58(2).

Mohr, M., Krustrup, P., Bangsbo, J. (2003). Match performance of high-standard soccer players with special reference to development of fatigue. J Sports Sci, 21, 519– 528.

Stølen T, Chamari K, Castagna C, Wisløff U. Physiology of soccer: an update. Sports Med. 2005;35(6):501-36. doi: 10.2165/00007256-200535060-00004. PMID: 15974635.

Кореспонденция:
penka.angelova@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

SERUM MIRNA LEVELS AND FMRI-RESTING STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY AS NOVEL MARKERS FOR ASSESSING CHRONIC INSOMNIA DISORDER

Todor Georgiev[1], Krasimir Avramov[1], Aneliya Draganova[1], Kiril Terziyski[1]

1Pathophysiology Department, Medical University Plovdiv, Bulgaria

Abstract. Patients with insomnia are characterized by significant heterogeneity regarding symptoms, severity and outcome. Although various classifications have been proposed, they showed poor reliability and validity in terms of prognosis and treatment.

Grouping insomnia patients into two clusters based on objectively measured sleep duration – short sleep duration (total sleep time <6h) and normal sleep duration (total sleep time > 6h), is a practical approach demonstrating an association of "short-sleepers" type with increased cardiovascular morbidity and mortality, higher prevalence of diabetes mellitus type II, depression, and mood disturbances. However, this model is far from exhaustive and has not been linked to a specific pathogenetic mechanism.

Alterations in serum miRNA levels and fMRI - resting-state functional connectivity are promising markers for profiling these two insomnia subtypes. A growing body of evidence suggests overactivation of the default mode network and salience network in patients with chronic insomnia compared to healthy controls. Epigenetic modulation, presented as changes in circulating miRNA levels, is another emerging opportunity for subdividing insomnia groups. Numerous studies show variations in miRNA expression among patients with psychiatric and neurodegenerative disorders, in which insomnia is a key symptom.

By creating epigenetic and neurophysiological clusters and correlating these markers to routine tests, subjectively assessing insomnia severity, we expect to lay the groundwork for a more precise, pathophysiology-based classification of insomnia

Keywords: insomnia, miRNA, fMRI, phenotypes, sleep

Introduction. Insomnia is defined as repetitive difficulty in initiating or maintaining sleep, despite adequate opportunity, and frequent awakenings, associated with nonrestorative sleep and daytime consequences. (Sateia, 2014; Buysse, 2013). Insomnia is presumably the most prevalent sleep disorder, affecting up to 1/3 of the population in developed countries, with 48 % of the people experiencing insomnia symptoms more than once in their lifetime, while 10 % having been diagnosed with chronic insomnia (Riemann, 2017; Kryger, 2010). The constantly rising count of patients with insomnia, and the low treatment efficacy, support the significant socio-economic burden of this disorder (Gustavsson, 2011). Even cognitive-behavioural therapy for

insomnia (CBT-I), recognised as the first-line treatment, shows unsatisfactory results, with more than one-third of the patients never experiencing long-lasting remission (Riemann, 2017; Galbiati, 2019). The high therapeutical resistance has been attributed to the absence of pathophysiology-based classification of insomnia, along with the significant heterogeneity among patients in terms of symptoms, prognosis, and outcome (Vgontzas, 2013; Blanken, 2019; Fernandez-Mendoza, 2016). This review aims to summarise the recent findings in the field of insomnia classification and propose a novel methodology for defining insomnia subtypes based on objective epigenetic and neurofunctional markers.

Defining some aspects of the problem. Various classifications have been proposed based on etiology (primary and secondary), age of onset (in children or adults), and presence of dissonance between objective and subjective sleep assessment (Vgontzas, 2013). According to the contemporary classification, the disorder is divided into (a) Chronic, (b) Short-term and (c) Other insomnia (Sateia, 2014), but this approach, as well as the others, reflects neither the pathogenesis of insomnia nor its perpetuating factors.

The complexity of the problem is further heightened by the multitude of theories aiming to explain the onset and progression of the disease. In an attempt to reveal the development of insomnia, several theories have been formulated, such as the "Stimulus Control" model, the "3-P model", the "Neurocognitive model", the "Psychobiological inhibition model", and the "Drosophila model" (Kryger 2010 ;). Each one of them, independently or based on concepts of the others, illuminates a particular aspect of insomnia genesis (e.g., Genetic predisposition - Drosophila model, the complex influence of predisposing, precipitating, and perpetuating factors (3-P), the presence of cortical, cognitive, and physiological arousal. (Kryger, 2010).

Patients with insomnia are characterised by significant heterogeneity, even with respect to the core symptoms of insomnia – difficulty initiating sleep, sleep fragmentation, and daytime symptoms (Sateia, 2014). One of the most widespread classifications is based on the profile of their nocturnal sleep into three groups - patients with predominant difficulty falling asleep (SOI - sleep onset insomnia), patients with difficulty maintaining sleep (SMI – sleep maintenance insomnia) and combined insomnia (CI). With a follow-up of the patients, a large percentage of them appear to alter their symptom profile, refuting the credibility of this division (Pillai, 2015; Blanken, 2019). One of the main challenges of phenotyping insomnia has been the disorder's stability and evolution over time (Blanken, 2019).

Grouping insomnia patients into two clusters based on objectively measured sleep duration – short sleep duration (total sleep time < 6h) and normal sleep duration (total sleep time > 6h), is a practical approach demonstrating an association of “short-sleepers” type with increased cardiovascular morbidity and mortality, higher prevalence of diabetes mellitus type II, depression, mood disturbances and even telomere length. (Ferrini-Strambi, 2019; Vgontzas, 2013; Fernandez-Mendoza, 2016; Tempaku, 2018). The dependency is so pronounced that several authors define objective sleep duration as a measure of biological and medical severity of insomnia, including the effect of treatment (Vgontzas, 2013, Ferrini-Strambi, 2019), e.g., response to CBT-I is poorer in patients with short sleep duration (Ferrini-Strambi, 2019). A correlation with psychological characteristics such as internalising problems and more pronounced depression, rumination, and social isolation has been established. (Fernandez-Mendoza, 2016).

According to Vgontzas et al., these variations reflect discrepancies in the pathogenesis of the disorder in terms of the leading component - "biological" or "psychological". The presence of cognitive, cortical, and physiological arousal is characteristic for the first component, while only

cognitive and cortical for the second one (Vgontzas, 2013). Another approach to phenotyping insomnia is suggested by Blanken et al., who distinguish five phenotypes based on the differently expressed distress, reward, and reactivity in patients, assessed subjectively with a questionnaire (Blanken, 2019). This approach, however, is defined as problematic due to its reliance solely on subjective markers (Ferrini-Strambi, 2019).

Numerous researchers support the belief that the phenotyping system should be based on objective parameters reflecting pathogenetic mechanisms of insomnia (Ferrini-Strambi, 2019, Vgontzas, 2013), aiming at a better diagnosis and a personalised treatment approach (Galbiati, 2019; Krystal, 2019; Gehrman, 2013; Pillai, 2015). Polysomnographic assessment of insomnia seems to be the logical option for the neurobiological characterisation of the disorder. However, polysomnographic data have neither shown specificity nor sensitivity for implementing such grouping (Galbiati, 2019). Vgontzas et al. emphasise that future studies in this direction should focus on genetic and neurobiological markers of insomnia.

Promising diagnostic modalities for insomnia phenotyping are functional magnetic resonance imaging (fMRI) and assessing the epigenetic control mechanisms over gene expression – micro RNAs (miRNA).

Functional magnetic resonance imaging is a neuroimaging method based on the BOLD signal (blood-oxygen-level-dependent) in which brain activity is visualised by measuring changes in blood flow in the respective area (Buchbinder, 2016). In this manner, it is possible to measure brain function both when performing specific tasks and during mental rest (resting-state fMRI; rs-fMRI). Resting magnetic resonance imaging enables examination of those brain areas that are active at rest and most often suppressed during the performance of a particular task (Smitha, 2017). About 60-80% of the energy in the brain is consumed in a state of rest, i.e. brain activity is significant even when it is not directly related to solving a problem. The available connectivity in the central nervous system is visualised through rs-fMRI (Smitha, 2017). Brain connectivity is a concept that refers to available anatomical ("anatomical"), temporal-functional ("functional connectivity") and causal ("effective connectivity") connections between separate regions in the CNS (Sporns et al. 2007). While functional connectivity (FC) reflects statistical dependence between distant areas in the CNS and is highly time-dependent, effective connectivity (EC) discloses the effect (suppressive or excitatory) of a particular area of the cortex on another, as the activity of the first one precedes and predicts the activity of the second brain region (Sporns, 2007; Li, 2018).

Deep neural networks can depict functional connectivity (FC) in the CNS by delineating interconnected brain regions, however without indicating the direction of the interaction. FC has been researched in patients with various neurological and psychiatric diseases such as depression, mental disorders, and insomnia, aiming at finding neuroanatomical correlates of these disorders (Huang, 2012; Koenings, 2010). FC studies in insomnia reveal significant involvement of Default mode network (DMN), Salience network (SN) and Executive control network (ECN) in its pathogenesis.

A mounting body of data reveals the overactivation of neural networks related to information processing and thought rumination in patients with insomnia (Default Mode Network) (Marques, 2018). This statement is also consistent with pathogenetic models of insomnia related to cognitive arousal and the inability to suppress wakefulness and allow the passive induction of sleep. In support of these models is the reported correlation between increased EEG-gamma frequency and activity of the insula with its associated Salience network (Chen, 2014). Chen and

al. highlight the role of the insula in both the generation of slow brain waves in deep sleep and the anticipation and awareness of anxiety as part of the "emotional circuit" in the CNS. Disturbances in the anterior lobe of the insula, a key region of the Salience network, are identified as one of the potential causes of insomnia and the frequent comorbidity with other psychiatric disorders (Chen, 2014).

In another study, Huang and al. observed decreased FC of the amygdala with the insula, striatum and thalamus, and increased FC between the amygdala and the premotor cortex (PMC) in insomnia patients compared to healthy controls (Huang, 2012). It is a well-known fact that the amygdala is involved in regulating alertness and sleep, i.e. changes in its connectivity with other sleep-regulating areas could explain the occurrence of insomnia. In this manner, they posit the model of emotional-cognitive arousal. This research elucidates the role of the impaired FC between the amygdala and the other listed cortical areas, building on a previous study by Fernandez-Mendoza (Fernandez-Mendoza, 2016). They conclude that emotional-cognitive arousal is a cause of and not a consequence of insomnia. (Huang, 2012)

The importance of DMN and the altered FC between its components has also been studied (Koenigs, 2010). Koenigs et al investigated the magnitude of lesions in the left dorsomedial prefrontal cortex (PFC) in patients with insomnia after brain injury (Koenigs, 2010). Their results show that the most frequently damaged brain area is precisely the PFC, which is also a region of the DMN, reinforcing the importance of this network in insomnia.

Regen and al. report results that differ from those of previous studies. They measured DMN-FC in 20 insomnia patients and compared them to 20 healthy controls, finding no statistically significant differences between the two groups (Regen, 2016). According to them, the explanation could be due to either the small cohort they worked with or the heterogeneous phenotype of the insomnia patients. Whatever the cause, the differences in areas of activation and altered FC suggest the need for more extensive research to detect the presence of an association and indicate causality. The study of effective connectivity (EC) is suitable to achieve such a goal, as it indicates the direction of the relationship which is determining the causal interaction.

To the best of our knowledge, currently there is only one published study on EC in patients with insomnia. Chao Li et al. investigated the EC between the anterior lobe of the right insula and other regions of the cerebral cortex in 50 insomnia patients and 40 healthy controls (Li, 2018). Their data revealed a disturbed EC projecting from the insula to the left precuneus, i.e. between DMN and SN (Li, 2018). Their results are the first to shed light on the influence of one brain area on another in patients with insomnia, which will help reveal the pathogenetic interactions in this disorder.

Albeit numerous studies on changes in the neural connectivity at rest have been conducted, there is a lack of studies on the perspective of insomnia phenotyping according to sleep duration (normal and shortened). However, there are data on the dependence of functional connectivity on sleep duration in healthy volunteers, showing a positive correlation between sleep duration, on the one hand, and functional connectivity of the medial prefrontal cortex and rostral cingulum (Killgore, 2012) and the amygdala (Hehr, 2019) within the DMN. The DMN plays a significant role in balancing vigilant attention to internal and external stimuli (Killgore, 2012). The DMN shows weakened connectivity when focusing on external stimuli or cognitively challenging tasks (Killgore et al., 2012). This fact is relevant to the pathogenesis of insomnia, according to the hypotheses of improper processing of internal stimuli and mental rumination (Kryger, 2010).

Another study demonstrated the link between impairments in the connectivity of the insula, supramarginal and postcentral gyrus and sensory processing (Hehr, 2019). Sleep duration is so important to the functional connectivity of the DMN that even fluctuations between work and rest days significantly affect it (Zhang, 2020).

Alterations in the DMN are associated with changes in emotional processing - the reduced connectivity of the amygdala, which is observed with shorter sleep, also reduces the ability for active conscious emotional "up" and "down" - regulation (Hehr, 2019). Some studies illustrate disturbances in the "resting-state" networks in patients with anxiety-depressive spectrum disorders (Brakowski, 2017; Kaiser, 2016).

Changes in resting-state networks also correlate with alterations in cognition. For example, there is reduced functional connectivity of the posterior cingulum in patients with mild cognitive impairment (Chirles, 2017) and the DMN in non-demented patients with Parkinson's disease (meta-analysis) (Walters, 2018). The latter correlates with the cognitive deficit, and the relationship is so pronounced that the authors propose these changes as a "promising biomarker" for cognitive deficit (Chirles, 2017; Walters, 2018). Alterations in emotional processing, anxiety-depressive spectrum disorders, and cognition are essential to the insomnia profile that differs between patients with reduced and normal sleep duration. However, to this date, there are no comparative studies on the underlying changes in resting-state networks.

Of interest is the fact that reduced connectivity in the DMN is also observed in patients with hypersomnia, both idiopathic (Fulong, 2020) and narcolepsy (Pomares, 2019), indicating that the observed changes need to be detailed and correlated in the context of other objective indicators in order to evaluate their influence in the pathogenesis of insomnia. A promising diagnostic modality is the study of epigenetic control by measuring the transcriptional levels of micro RNAs.

Micro RNAs (miRNAs) are small, non-coding RNAs, 19-25 nucleotides in length, that regulate gene expression. They bind to their respective target mRNA, leading to subsequent degradation or translational repression, thereby inhibiting protein synthesis (Lam, 2015). Their concentration levels in the serum are relatively stable and higher than those in the central nervous system (Holm, 2014), making their detection in serum convenient and easy. To date, a considerable amount of data has been collected on miRNAs regulating the activity of circadian genes. The fact that the role of specific miRNAs has been investigated in a number of diseases leading to or manifesting with insomnia gives us the ground to evaluate their activity in chronic insomnia disorder.

The literature lacks data on changes in the activity and serum concentration of miRNA in insomnia patients. Based on reliable clinical studies, either because of a proven pathogenetic link or because of the presence of insomnia as a symptom, several miRNAs have been selected that are expected to show changes in their expression in insomnia patients.

The connection between patients with insomnia and depression is well-known and significant, and according to Riemann, almost every patient with clinically evident depression has manifested one or more sleep disorders, most of the chronic insomnia type (Riemann, 2019). According to another study, 20% of people diagnosed with "Chronic Insomnia" also develop a clinically significant depressive disorder (Kryger, 2010). Qi and colleagues report the results of their study on epigenetic control of symptoms of Major Depressive Disorder (Qi, 2019). They found that miRNA-132 plays a central role in the manifestation of the symptoms of depression and proved that some of the genes leading to depression are targets of miRNA-132. This includes the

CREB gene, part of the gene complex regulating circadian rhythms. In addition, genetic variants and single nucleotide substitutions in the pre-miRNA182 and CLOCK-gene were found in patients with depression and late-onset insomnia. (Kinoshita, 2020).

Further evidence supports the importance of miRNA-132 in regulating neuronal development and circadian rhythms (Wanet, 2012). They reported the association between increased daytime serum levels of 132 miRNA and CREB activity. The authors also point out the tandem function of this miRNA with another one - miRNA 212. The same gene encodes the two miRNAs and, in most disorders, share a common expression profile.

Neurodegenerative disorders, such as post-ischemic cognitive impairment, Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD), are another group of diseases, commonly presenting with insomnia are. (Xie, 2016; Salama, 2019; Zhao, 2016; Yang, 2019; Qian, 2017; Wanet, 2012). Zhao et al. observed the relationship between neurocognitive disorders and the increased expression of miRNA 132, emphasising that the latter regulates CREB-gene expression. The authors discovered a correlation between miRNA-132 levels and the presence of cognitive deficits after ischemic stroke, which confirms the role of this micro-RNA in the accurate functioning of neuronal networks in the CNS (Zhao, 2016).

Patients with AD commonly present with difficulty falling asleep and frequent night awakenings (Kinoshita, 2020), which makes us reason to search for a connection between this disorder and insomnia, regarding the role of miRNA 219. The latter is overexpressed in patients with AD, and its target is another gene regulating the sleep-wake cycle - BMAL1. Other candidate miRNAs relevant to both diseases are miRNA 146a and miRNA 126, which are associated with chronically shortened sleep duration and are found in patients with neurocognitive disorders (Kinoshita, 2020). One of the best-studied microRNAs in relation to AD is miRNA 125-b, which is also known to be related to acetylcholine levels – a key mediator in terms of stress levels, anxiety and the maintenance of REM sleep (Watson, 2010).

As for the neurotransmitters regulating the sleep-wake cycle, levels of orexin secretion are elevated during wakefulness and decreased during sleep (Watson, 2010). With the elucidation of the role of orexin on sleep and its relation to hypersomnia and insomnia, a new perspective has emerged for the therapy of insomnia - antagonists of orexin receptors (Holm, 2014; Coleman, 2016). This gives us reason to assume that miRNAs suppressing the activity of orexin-related genes will show reduced expression in individuals with insomnia and vice versa - those with reduced expression will be significantly increased - for example, miRNA 130a (Holm, 2014). This miRNA was suppressed in patients with type 1 narcolepsy, in contrast to the overactivated miRNAs 30c and let-7f.

In searching for a suitable biological marker for early diagnosis of PD, Zhaofei Yang et al. found that elevated miRNA 132 levels were a reliable predictor of both prognosis and response to therapy in these patients (Yang, 2019). Another study indicates the association between elevated serum levels of miRNA 126 in PD patients with increased expression of reactive oxygen species in neurodegenerative diseases and reduced sleep duration (Hijmans, 2019).

Among the candidates for insomnia-related miRNAs are also miRNA 138, as its elevated serum levels are associated with insomnia in rats (Gaine, 2018), as well as the other miRNAs exerting influence on the epigenetic control over circadian rhythms – miRNA 192/194, miRNA 126, miRNA 185 and miRNA 96. (Gaine, 2018; Kinoshita, 2020)

Also of interest are the data presenting insomnia as a disease with a neuroinflammatory component (Devine, 2018; Syauqy, 2019; Irwin, 2015). The relationship between insomnia and inflammation has long been studied, leading to a search for miRNAs common to both processes. Walter et al. indicate that increasing iron and aluminium sulphate levels in neuronal cell culture lead to the generation of reactive oxygen species (ROS) and oxidative stress – key components of inflammation (Lukiw, 2007). Their study found ACE-induced expression of miRNA 125 b and miRNA 128 – already discussed in AD and their association with changes in sleep duration. In addition, miRNA 132 regulates neuronal inflammation in neurodegenerative disorders (Kinoshita, 2020), which further strengthens the suggestion of this miRNA's pivotal role in the genesis of insomnia.

Conclusion. The inconsistency between individual studies, the lack of clearly defined and objectively measurable markers, and the heterogeneity regarding the parameters on which classifications are based are the main limitations in attempts to phenotype insomnia. Mainly subjective indicators (patient complaints) are considered, which can hardly be related to specific pathogenetic mechanisms to separate phenotypic groups. This leads us to the suggestion that assessing the transcriptional levels of miRNAs in insomnia patients and their correlation with the data from rs-fMRI is a promising method for differentiating the individual phenotypes of insomnia, which will enable a more accurate diagnosis, follow-up and personalised approach in the treatment. Applying epigenetic and neurofunctional profiling methodology to insomnia with normal and shortened-sleep duration would contribute to establishing the missing biological correlates of insomnia phenotypes and understanding the disease's pathogenesis. By creating epigenetic and neurophysiological clusters and correlating these markers to routine tests, subjectively assessing insomnia severity, we expect to lay the groundwork for a more precise, pathophysiology-based classification of insomnia

References:

Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Regen, W., Feige, B., Nissen, C., Lombardo, C., Violani, C., Hennig, J., & Riemann, D. (2014b). Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli. Sleep, 37(12), 1907–1917.

Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell, 116(2), 281–297.

Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Medicine, 2(4), 297–307.

Blanken, T. F., Benjamins, J. S., Borsboom, D., Vermunt, J. K., Paquola, C., Ramautar, J., Dekker, K., Stoffers, D., Wassing, R., & Wei, Y. (2019). Insomnia disorder subtypes derived from life history and traits of affect and personality. The Lancet Psychiatry, 6(2), 151–163.

Blanken, T. F., & van Someren, E. J. W. (2019). Subtyping insomnia disorder–Authors' reply. The Lancet Psychiatry, 6(4), 285–286.

Brakowski, J., Spinelli, S., Dörig, N., Bosch, O. G., Manoliu, A., Holtforth, M. G., & Seifritz, E. (2017). Resting state brain network function in major depression–depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research. Journal of Psychiatric Research, 92, 147–159.

Buchbinder, B. R. (2016). Functional magnetic resonance imaging. Handbook of Clinical Neurology, 135, 61–92.

Calin, G. A., & Croce, C. M. (2006). MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. Cancer Research, 66(15), 7390–7394.

Chen, C. Z. (2005). MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. New England Journal of Medicine, 353(17), 1768.

Chen, M. C., Chang, C., Glover, G. H., & Gotlib, I. H. (2014). Increased insula coactivation with salience networks in insomnia. Biological Psychology, 97, 1–8.

Chirles, T. J., Reiter, K., Weiss, L. R., Alfini, A. J., Nielson, K. A., & Smith, J. C. (2017). Exercise training and functional connectivity changes in mild cognitive impairment and healthy elders. Journal of Alzheimer's Disease, 57(3), 845–856.

Coleman, P. J., Gotter, A. L., Herring, W. J., Winrow, C. J., & Renger, J. J. (2017). The discovery of suvorexant, the first orexin receptor drug for insomnia. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 57(1), 509–533.

Devine, J. K., Bertisch, S. M., Yang, H., Scott-Sutherland, J., Wilkins, A., Molina, V., Henrikson, K., & Haack, M. (2019). Glucocorticoid and inflammatory reactivity to a repeated physiological stressor in insomnia disorder. Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms, 6, 77–84.

Facer-Childs, E. R., Campos, B. M., Middleton, B., Skene, D. J., & Bagshaw, A. P. (2019). Circadian phenotype impacts the brain's resting-state functional connectivity, attentional performance, and sleepiness. Sleep, 42(5), zsz033.

Ferini-Strambi, L., Fossati, A., Sforza, M., & Galbiati, A. (2019). Subtyping insomnia disorder. The Lancet Psychiatry, 6(4), 284.

Fernandez-Mendoza, J., Calhoun, S. L., Vgontzas, A. N., Li, Y., Gaines, J., Liao, D., & Bixler, E. O. (2016). Insomnia phenotypes based on objective sleep duration in adolescents: depression risk and differential behavioral profiles. Brain Sciences, 6(4), 59.

Fulong, X., Spruyt, K., Chao, L., Dianjiang, Z., Jun, Z., & Fang, H. (2020a). Resting-state brain network topological properties and the correlation with neuropsychological assessment in adolescent narcolepsy. Sleep, 43(8), zsaa018.

Fulong, X., Spruyt, K., Chao, L., Dianjiang, Z., Jun, Z., & Fang, H. (2020b). Resting-state brain network topological properties and the correlation with neuropsychological assessment in adolescent narcolepsy. Sleep, 43(8), zsaa018.

Gaine, M. E., Chatterjee, S., & Abel, T. (2018). Sleep deprivation and the epigenome. Frontiers in Neural Circuits, 12, 14.

Galbiati, A., Sforza, M., Fasiello, E., Castronovo, V., & Ferini-Strambi, L. (2019). Impact of phenotypic heterogeneity of Insomnia on the patients' response to cognitive-behavioral therapy for Insomnia: Current perspectives. Nature and Science of Sleep, 11, 367.

Gehrman, P. R., Pfeiffenberger, C., & Byrne, E. M. (2013). The role of genes in the insomnia phenotype. Sleep Medicine Clinics, 8(3), 323–331.

Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., & Fratiglioni, L. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. European Neuropsychopharmacology, 21(10), 718–779.

Hehr, A., Marusak, H. A., Huntley, E. D., & Rabinak, C. A. (2019a). Effects of duration and midpoint of sleep on corticolimbic circuitry in youth. Chronic Stress, 3, 2470547019856332.

Hehr, A., Marusak, H. A., Huntley, E. D., & Rabinak, C. A. (2019b). Effects of duration and midpoint of sleep on corticolimbic circuitry in youth. Chronic Stress, 3, 2470547019856332.

Holm, A., Bang-Berthelsen, C. H., Knudsen, S., Kornum, B. R., Modvig, S., Jennum, P., & Gammeltoft, S. (2014). miRNA profiles in plasma from patients with sleep disorders reveal dysregulation of miRNAs in narcolepsy and other central hypersomnias. Sleep, 37(9), 1525–1533.

Holm, A., Bang-Berthelsen, C. H., Knudsen, S., Modvig, S., Kornum, B. R., Gammeltoft, S., & Jennum, P. J. (2014). MiRNA profiles in cerebrospinal fluid from patients with central hypersomnias. Journal of the Neurological Sciences, 347(1–2), 199–204.

Horne, J. A., & Östberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. International Journal of Chronobiology.

Huang, Z., Liang, P., Jia, X., Zhan, S., Li, N., Ding, Y., Lu, J., Wang, Y., & Li, K. (2012). Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI. European Journal of Radiology, 81(6), 1288–1295.

Ibáñez, V., Silva, J., & Cauli, O. (2018). A survey on sleep assessment methods. PeerJ, 6, e4849.

Irwin, M. R., Olmstead, R., & Carroll, J. E. (2016). Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. Biological Psychiatry, 80(1), 40–52.

Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep, 14(6), 540–545.

Kaiser, R. H., Whitfield-Gabrieli, S., Dillon, D. G., Goer, F., Beltzer, M., Minkel, J., Smoski, M., Dichter, G., & Pizzagalli, D. A. (2016). Dynamic resting-state functional connectivity in major depression. Neuropsychopharmacology, 41(7), 1822–1830.

Khazaie, H., Veronese, M., Noori, K., Emamian, F., Zarei, M., Ashkan, K., Leschziner, G. D., Eickhoff, C. R., Eickhoff, S. B., & Morrell, M. J. (2017). Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: a systematic review of the resting-state fMRI. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 77, 219–231.

Killgore, W. D. S., Schwab, Z. J., & Weiner, M. R. (2012). Self-reported nocturnal sleep duration is associated with next-day resting state functional connectivity. Neuroreport, 23(13), 741–745.

Kinoshita, C., Okamoto, Y., Aoyama, K., & Nakaki, T. (2020). MicroRNA: a key player for the interplay of circadian rhythm abnormalities, sleep disorders and neurodegenerative diseases. Clocks & Sleep, 2(3), 282–307.

Koenigs, M., Holliday, J., Solomon, J., & Grafman, J. (2010). Left dorsomedial frontal brain damage is associated with insomnia. Journal of Neuroscience, 30(47), 16041–16043.

Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. (2010). Principles and Practice of sleep medicine fifth edition. Elsevier.

Krystal, A. D., Prather, A. A., & Ashbrook, L. H. (2019). The assessment and management of insomnia: an update. World Psychiatry, 18(3), 337–352.

Lam, J. K. W., Chow, M. Y. T., Zhang, Y., & Leung, S. W. S. (2015). siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing. Molecular Therapy-Nucleic Acids, 4, e252.

Li, C., Dong, M., Yin, Y., Hua, K., Fu, S., & Jiang, G. (2018). Aberrant effective connectivity of the right anterior insula in primary insomnia. Frontiers in Neurology, 9, 317.

Li, G., Zhang, X., Zhang, J., Wang, E., Zhang, H., & Li, Y. (2018). Magnetic resonance study on the brain structure and resting-state brain functional connectivity in primary insomnia patients. Medicine, 97(34).

Lukiw, W. J., & Pogue, A. I. (2007). Induction of specific micro RNA (miRNA) species by ROS-generating metal sulfates in primary human brain cells. Journal of Inorganic Biochemistry, 101(9), 1265–1269.

Marques, D. R., Gomes, A. A., Caetano, G., & Castelo-Branco, M. (2018). Insomnia disorder and brain's default-mode network. Current Neurology and Neuroscience Reports, 18(8), 1–4.

Pillai, V., Roth, T., & Drake, C. L. (2015). The Nature of Stable Insomnia Phenotypes. Sleep, 38(1), 127–138. https://doi.org/10.5665/sleep.4338

Pomares, F. B., Boucetta, S., Lachapelle, F., Steffener, J., Montplaisir, J., Cha, J., Kim, H., & Dang-Vu, T. T. (2019). Beyond sleepy: structural and functional changes of the default-mode network in idiopathic hypersomnia. Sleep, 42(11), zsz156.

Qi, S., Yang, X., Zhao, L., Calhoun, V. D., Perrone-Bizzozero, N., Liu, S., Jiang, R., Jiang, T., Sui, J., & Ma, X. (2018a). MicroRNA132 associated multimodal neuroimaging patterns in unmedicated major depressive disorder. Brain, 141(3), 916–926.

Qi, S., Yang, X., Zhao, L., Calhoun, V. D., Perrone-Bizzozero, N., Liu, S., Jiang, R., Jiang, T., Sui, J., & Ma, X. (2018b). MicroRNA132 associated multimodal neuroimaging patterns in unmedicated major depressive disorder. Brain, 141(3), 916–926.

Regen, W., Kyle, S. D., Nissen, C., Feige, B., Baglioni, C., Hennig, J., Riemann, D., & Spiegelhalder, K. (2016). Objective sleep disturbances are associated with greater waking resting-state connectivity between the retrosplenial cortex/hippocampus and various nodes of the default mode network. Journal of Psychiatry and Neuroscience, 41(5), 295–303.

Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., & Gonçalves, M. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of Sleep Research, 26(6), 675–700.

Riemann, D., Krone, L. B., Wulff, K., & Nissen, C. (2020). Sleep, insomnia, and depression. Neuropsychopharmacology, 45(1), 74–89.

Salama, I. I., Salama, S. I., Elmosalami, D. M., Saleh, R. M., Rasmy, H., Ibrahim, M. H., Kamel, S. A., Ganem, M. M. F., & Raslan, H. M. (2019). Risk factors associated with mild cognitive impairment among apparently healthy people and the role of microRNAs. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 7(19), 3253.

Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders. Chest, 146(5), 1387–1394.

Smith, M. T., McCrae, C. S., Cheung, J., Martin, J. L., Harrod, C. G., Heald, J. L., & Carden, K. A. (2018). Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. Journal of Clinical Sleep Medicine, 14(7), 1231–1237.

Smitha, K. A., Akhil Raja, K., Arun, K. M., Rajesh, P. G., Thomas, B., Kapilamoorthy, T. R., & Kesavadas, C. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. The Neuroradiology Journal, 30(4), 305–317.

Sporns, O. (2007). Brain connectivity. Scholarpedia, 2 (10): 4695.

Syauqy, A., Hsu, C.-Y., Rau, H.-H., Kurniawan, A. L., & Chao, J. C. J. (2019). Association of sleep duration and insomnia symptoms with components of metabolic syndrome and inflammation in middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan. Nutrients, 11(8), 1848.

Tempaku, P., Hirotsu, C., Mazzotti, D., Xavier, G., Maurya, P., Brietzke, E., Belangero, S., Poyares, D., Bittencourt, L., & Tufik, S. (2018). Long sleep duration, insomnia, and insomnia with short objective sleep duration are independently associated with short telomere length. Journal of Clinical Sleep Medicine, 14(12), 2037–2045.

Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., & Bixler, E. O. (2013a). Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. Sleep Medicine Reviews, 17(4), 241–254.

Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., & Bixler, E. O. (2013b). Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. Sleep Medicine Reviews, 17(4), 241–254.

Wolters, A. F., van de Weijer, S. C. F., Leentjens, A. F. G., Duits, A. A., Jacobs, H. I. L., & Kuijf, M. L. (2019). Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: a meta-analysis. Parkinsonism & Related Disorders, 62, 16–27.

Xie, B., Zhou, H., Zhang, R., Song, M., Yu, L., Wang, L., Liu, Z., Zhang, Q., Cui, D., & Wang, X. (2015). Serum miR-206 and miR-132 as potential circulating biomarkers for mild cognitive impairment. Journal of Alzheimer's Disease, 45(3), 721–731.

Yang, Z., Li, T., Li, S., Wei, M., Qi, H., Shen, B., Chang, R. C.-C., Le, W., & Piao, F. (2019). Altered expression levels of microRNA-132 and Nurr1 in peripheral blood of Parkinson's disease: potential disease biomarkers. ACS Chemical Neuroscience, 10(5), 2243–2249.

Zhao, J., Huang, D., Zhuo, L., Liao, S., & Jiang, Z. (2016). Serum miR-132 is a risk marker of post-stroke cognitive impairment. Neuroscience Letters, 615, 102–106.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

NUTRITION HABITS IN FAMILIES AND HEALTH RISK FOR CHILDREN

Mihaela Hubenova[1]; Elka Toseva[2];
1,2 Medical University of Plovdiv, Department of Hygiene

Abstract: 39 million children under the age of 5 were overweight or obese in 2020.

Around 40% of adolescents in the European Union are classified as overweight, pre-obese or obese.

Overweight and obesity are usually associated with non-communicable diseases. Non-communicable diseases (NCDs), also known as chronic diseases, are non-transmissible diseases of often long duration. Examples of NCDs include mental health conditions, stroke, heart disease, cancer, diabetes, and chronic lung disease. Although NCDs are often associated with those in older age groups, they also have an impact on children and adolescents. In 2019, NCDs were estimated to cause over half of the disability-affected life years among adolescents.

One of the most important moderating factors of overweight pathogenesis is nutrition habits. Food patterns of children and adolescents is determined mainly by home and school food environment. Parents should be educated about nutrition and should apply their knowledge to their lifestyle. Children of parents with greater nutrition knowledge had lower adiposity.

Keywords: nutrition habits, family, child risk

1. INTRODUCTION

According to WHO around 39 million children under the age of 5 were overweight or obese in 2020. (1) Around 40% of adolescents in European Union are classified as overweight, pre-obese or obese. (2)

Overweight and obesity are usually associated with non-communicable diseases. Non-communicable diseases (NCDs) also known as chronic diseases, are non-transmissible diseases of often long duration. (3) In 2019, NCDs were estimated to cause over half of the disability-affected life years among adolescents. (4) One of the most important moderating factors of overweight pathogenesis are nutrition habits. The nutrition habits of children and adolescents depend on types of food offered at school and the nutrition habits at home. (5) In this review we are going to assess the role of family nutrition habits on children's health.

2. METHODS AND MATERIALS

Around 20 official sources and articles published between 2011 and 2022 were analyzed. PubMed, Web of Science, ScienceDirect databases were used for identification of the studies. Key words "nutrition knowledge", "nutrition habits", "family nutrition", "children risk" etc. were used for searching articles.

3. RESULTS

The problem in USA and Canada

According to a meta analyses that includes 182 836 children and adolescents, there is a relation between children's and adolescents' nutrition health and the number of shared meals with

their families. Children and adolescents who share 3 or more meals per week with their families are more likely to have better health condition, healthier nutrition habits and less eating disorders compared to children with less than 3 family meals. (6)

Another meta analyses consists of 41 studies, published between 2009 and 2016 which purpose is to study factors associated with successful nutrition education interventions. Interventions with a multicomponent approach, that engaged parents were more likely to succeed. (7)

Use of positive encouragement rather than restriction may help parents to reduce their children's nutrition risk. (8)

Home availability of sugar-sweetened and dairy beverages was positively associated with child sugar-sweetened and dairy beverage intake. Parent dairy beverage intake was associated with child dairy beverage intake. (9)

Children of parents with greater nutrition knowledge have lower adiposity. (10)

More parental rules are associated with greater adolescent nutrition knowledge. When mothers create health-focused home environment it is associated with less fast food consumption through greater adolescent nutrition knowledge. (11)

According to Academy of Nutrition and Dietetics parental control, especially restrictive feeding practices, tends to be associated with overeating and poorer self-regulation of energy intake in preschool-aged children and was predictive of overweight. Early parental influence is associated with the development of a child's relationship with food later in life. (12)

The problem in Europe

Parental dietary habits have a great influence on their children's dietary habits regardless of demographic characteristics such as gender, age, socioeconomic status and country. Family meals are one of the most important factors and contribute to the children-parents connection. (13) (Mahmood et al., 2021) A Spanish study suggests a positive association of parental healthy-eating attitudes with nutritional adequacy and diet quality in preschoolers. (14)

Educational programs are able to contributed to a decrease in the consumption of sweetened hot beverages, an increase in water intake and reducing the consumption of sweets. They could contribute to the awareness that breakfast is the most important meal of the day. (15) (Kostecka, 2022)

Contrary to popular belief and previous studies, overfat women do not necessarily transmit unhealthy eating patterns to their children, according to another study. (16)

A study that involved families from six European countries (Belgium, Bulgaria, Finland, Greece, Hungary and Spain) shows that only nutrition habits but family sociodemographics may have an impact on children's nutrition nutrition status. Children had a higher chance of being overweight or obese if they were living in "low income" countries and countries "under economic crisis"; if their fathers completed fewer than nine years of education; and if one or both of their parents were obese. (17) Parental healthy and unhealthy snacking was also associated with their children's snacking. (Gibson et al., 2020) Parental healthy and unhealthy snacking is associated with their children's snacking. Making healthy snacks available to their children is associated with greater child healthy snack intake. Parents, who are permissive about unhealthy snacking and acceding to child demands for unhealthy snacks, were associated with greater consumption of unhealthy snacks by children and less intake of healthy snacks. Parents with higher education and greater nutritional knowledge of snack food recommendations are more common to have children who eat more healthy snacks and fewer unhealthy snacks. (18)

The problem in Bulgaria

Parents with healthy eating habits are 3.7 times more likely to have children with normal weight and 10 times more likely their children to have an adequate fruit and vegetable

consumption compared to parents who do not follow the recommendations. The greatest correlation between children's choices and the example of parents is observed at dinnertime, when the whole family shares a meal together. A father's role in a child's nutrition can be even more serious than that of the mother. The overweight risk of the child is 4.18 times greater if only the father is overweight and only 2.52 times if only the mother was overweight. Father's role is particularly important for the child's physical activity. (19)

4. CONCLUSIONS

Majority of studies included suggest essential role of parental nutrition knowledge and nutrition pattern at home for defining the nutrition habits of their children and their health risk. Also parental use of positive encouragement rather than restriction may help to reduce their children's nutrition risk. That shows that one of the most important moderating factors of overweight pathogenesis are nutrition habits.

In Bulgaria there are not enough studies to show the impact of parental nutrition habits on the health condition of their children.

REFERENCES

1. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity [Internet]. Available from: https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity
2. World Health Organization. Who European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. 2022. 1–220 p. Available from: http://apps.who.int/bookorders.
3. Близнакова Д, Стайкова С МВ. Затлъстяване в детска възраст. Актуална нефрология. 2019;1/том13:11–5.
4. Non-communicable diseases. Available from: https://www.unicef.org/health/non-communicable-diseases
5. Tsolova G, Vasilevski N, Dimitrov P. Здрави деца в здрави семейства – детска компонента на програмата. Епидемиология. 2015;22–5.
6. Hammons AJ, Fiese BH. Is frequency of shared family meals related to the nutritional health of children and adolescents? Pediatrics. 2011;127(6).
7. Murimi MW, Moyeda-Carabaza AF, Nguyen B, Saha S, Amin R, Njike V. Factors that contribute to effective nutrition education interventions in children: A systematic review. Nutr Rev. 2018;76(8):553–80.
8. Walton K, Haycraft E, Jewell K, Breen A, Simpson JR, Haines J. The family mealtime observation study (FaMOS): Exploring the role of family functioning in the association between mothers' and fathers' food parenting practices and children's nutrition risk. Nutrients. 2019;11(3).
9. Zahid A, Davey C, Reicks M. Beverage intake among children: Associations with parent and home-related factors. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(8).
10. Kakinami L, Houle-Johnson S, McGrath JJ. Parental Nutrition Knowledge Rather Than Nutrition Label Use Is Associated With Adiposity in Children. J Nutr Educ Behav [Internet]. 2016;48(7):461-467.e1. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jneb.2016.04.005
11. Ferris KA, Babskie E, Metzger A. Associations between Food-Related Parenting Behaviors and Adolescents' Engagement in Unhealthy Eating Behaviors: The Role of Nutrition Knowledge. Int J Aging Hum Dev. 2017;84(3):231–46.
12. Ogata BN, Hayes D. Position of the academy of nutrition and dietetics: Nutrition guidance for healthy children ages 2 to 11 years. J Acad Nutr Diet. 2014;114(8):1257–76.
13. Mahmood L, Flores-Barrantes P, Moreno LA, Manios Y, Gonzalez-Gil EM. The influence

of parental dietary behaviors and practices on children's eating habits. Nutrients. 2021;13(4):1–13.
14. Romanos-Nanclares A, Zazpe I, Santiago S, Marín L, Rico-Campà A, Martín-Calvo N. Influence of parental healthy-eating attitudes and nutritional knowledge on nutritional adequacy and diet quality among preschoolers: The SENDO project. Nutrients. 2018;10(12).
15. Kostecka M. The Effect of the "Colorful Eating Is Healthy Eating" Long-Term Nutrition Education Program for 3-to 6-Year-Olds on Eating Habits in the Family and Parental Nutrition Knowledge. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(4).
16. Lipowska M, Lipowski M, Jurek P, Jankowska AM, Pawlicka P. Gender and body-fat status as predictors of parental feeding styles and children's nutritional knowledge, eating habits and behaviours. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(5).
17. Obesity P, Moschonis G, Siopis G, Anastasiou C, Iotova V, Stefanova T, et al. Prevalence of Childhood Obesity by Country, Family Socio-Demographics, and Parental Obesity in Europe: The Feel4Diabetes Study. Nutrients. 2022;14.
18. Gibson EL, Androutsos O, Moreno L, Flores-Barrantes P, Socha P, Iotova V, et al. Influences of parental snacking-related attitudes, behaviours and nutritional knowledge on young children's healthy and unhealthy snacking: The ToyBox study. Nutrients. 2020;12(2):1–17.
19. Маринов Д. Бащата като модел за подражание за храненето и физическата активност на детето. ПРАКТИЧЕСКА ПЕДИАТРИЯ [Internet]. 2020;11/2020:10–1. Available from: https://prakticheska-pediatria.net/2020/11/18/bashtata-kato-model-za-podrajanie-za-hraneneto-i-fizicheskata-aktivnost-na-deteto/

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ПОСЛЕДИЦИТЕ ОТ ПАНДЕМИЯТА „COVID-19“ ВЪРХУ ПСИХИЧНОТО ЗДРАВЕ НА ДЕЦА И ВЪЗРАСТНИ

Димитър Богданов, ПУ „Паисий Хилендарски“ – Пловдив

THE CONSEQUENCES OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE MENTAL HEALTH OF CHILDREN AND ADULTS

Dimitar Bogdanov, PHD, Plovdiv University „Paisii Hilendarski”

Резюме. Тази статия е посветена на появата на едно ново явление в света - коронавирус, известен още като COVID-19. В него се обсъждат естеството, възникването и последствията от този опасен вирус върху психическото здраве на лица от всякаква възрастова група – деца, тийнейджъри, младежи, зрели и възрастни. Представено е изследване на последиците от коронавирусната пандемия върху психичното здраве на подрастващите и възрастните. Предложени са стъпки за запазване на физическото и психическото здраве на хората.

Ключови думи: коронавирус COVID-19, психично здраве, епидемия, пандемия

Abstract. This article is dedicated to the emergence of a new phenomenon in the world - coronavirus, also known as COVID-19. It discusses the nature, occurrence and consequences of this dangerous virus on the mental health of individuals of all age groups - children, teenagers, young adults, adults and adults. A study of the effects of the coronavirus pandemic on the mental health of adolescents and adults is presented. Steps are suggested to preserve people's physical and mental health.

Keywords: coronavirus COVID-19, mental health, epidemic, pandemic

Въведение

В края на 2019 г. се появи **ново явление**, което се разпростря по всички земни краища на планетата – **мистериозна пневмония**. Човешката раса е застрашена от **нов вирус** - коронавирус, който досега е отнел живота на стотици хиляди до няколко милиона хора от различни раси, пол, възраст, религиозни убеждения и доведе до сериозни последици върху психичното здраве на деца, младежи и възрастни. Има панацея срещу загадъчния вирус, като се стремим да запазим силата на духа, да поддържаме в добро състояние физическото ни и психичното ни здраве, доколкото е възможно.

Изложение

1. Коронавирусът – същност, възникване, последици

Коронавирусът (13; 14) е **вирусна инфекция** с нов щам, инфекциозно заболяване - вирус, наречен тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2). Заболяването е идентифицирано за първи път през 2019 г. в провинция Ухан, Китай и оттогава се разпространява в световен мащаб, което води до пандемия, обявена от **Световната здравна организация** (СЗО) в областта на общественото здравеопазване, пораждаща международна загриженост (PHEIC).

Процентът на смъртните случаи на брой диагностицирани случаи е средно 3,4 %. Жертвите (15) на коварния вирус към настоящия момент са около 5 млн. души в света. На този етап масово се предлагат ваксини на 3 фармацевтични фирми за антивирусно лечение. Терапията включва също лечение на симптоми, поддържащи грижи, изолация и експериментални мерки. Разпространява се предимно между хората по въздушно-капков път - чрез респираторни капки от кашлица и кихане. Белите дробове са органите, които са най-засегнати.

Генералният директор на **Световната здравна организация Тедрос Аданом Гебрейесус** (16) обяви на 11 февруари 2020 г., че официалното наименование на болестта е COVID-19.

Хора са с висок риск от тежко протичане на инфекцията са **рискови пациенти** с придружаващи заболявания, като сърдечносъдови заболявания, хронична дихателна болест, диабет, хипертония, нервно-психически заболявания, затлъстяване и др. В периоди на паника е много лесно да се попадне на неточна, невярна и ненадеждна информация. Трябва обаче да се запази спокойствие и да се разчита само на автентични източници като местен здравен орган или международно достоверни организации като Световната здравна организация (СЗО) и Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC).

Повечето хора с коронавирус се възстановяват напълно в рамките на няколко седмици. С напредването на глобалната пандемия се появиха доказателства, че някои пациенти изпитват продължителни симптоми и последствия след първоначалния период на остра инфекция. Състоянието е наречено **„пост-ковид синдром“** или **„продължителен COVID-19 синдром“** (17).

Пост-ковид синдромът (17) е ново, уникално явление. Съобщаваните симптоми включват: умора, задух, затруднено дишане, кашлица, бъбречни, сърдечно-съдови, чернодробни, стомашно-чревни проблеми и увреждания, психически проблеми, тревожност, посттравматично разстройство и др. Други докладвани дълготрайни симптоми включват **мозъчна мъгла** (18) - затруднения в мисловната дейност, неспособност за концентрация и нарушена памет.

2. Последици от пандемията „Covid-19“ върху психичното здраве на деца и възрастни

Световната здравна организация (СЗО) и **Отавската харта** за здравето определят здравето (19) като състояние на пълно физическо, психическо и социално благополучие. СЗО предлага психичното здраве да се концептуализира като пълно състояние на благополучие.

Проучване на изследователи от университета в Кеймбридж през 2020 г. установява, че наложените ограничения в отговор на пандемията, предизвикана от коронавируса, причиняват значителна вреда на психичното здраве на децата. В изследването, публикувано в **Archives of Disease in Childhood,** (20) участват 168 деца на възраст около 7 и 11 години. Учените заключават, че по време на наложените строги мерки в Обединеното кралство симптомите на депресия при децата са се увеличили значително. През август 2020

г. Центърът за контрол и превенция на заболяванията съобщава, че 1 на всеки 4 души на възраст между 18 и 24 години е обмислял самоубийство по време на пролетното блокиране.

Направено е едно мащабно изследване относно последиците на Covid-19 върху психичното здраве на населението в ЕС 2020 г. То е финансирано от Изследователското звено за здравна защита на Националния институт за здравни изследвания (NIHR), (21) в областта на готовността и реакцията при спешни случаи в King's College London, в партньорство с Public Health England и в сътрудничество с Университета на Източна Англия и Университета в Нюкасъл. Повечето от прегледаните проучвания, отчитат негативни психологически въздействия, включително симптоми на депресия, посттравматичен стрес, обърканост, гняв, тревожно разстройство и др.

Пандемията е довела до сериозни психически проблеми на 83% от жените и на 35% от мъжете, като 20% от работещите получават психично разстройство в даден момент. Това сочат данните от **Headway 2023 - Индекс за психичното здраве,** (22) проведено в ЕС и Великобритания от „Европейска къща Амброзети“ в сътрудничество с „Анджелини Фарма“ през 2021 г. Според изследването отпадането от училищната среда води до психични проблеми при 1 от всеки 3 деца, 20 % от работещите получават леки до средни форми на психично разстройство. В Европа 57 % от здравните специалисти съобщават за симптоми на посттравматичен стрес по време на пика на пандемията.

Според **международно изследване** на деца и възрастни в 21 страни, проведено от УНИЦЕФ и Галъп, средно 1 от 5 млади хора между 15 и 24 г. се чувстват депресирани, тревожни и обезпокоени. Според последните данни на УНИЦЕФ (23) най-малко 1 от 7 деца в света е било директно засегнато от затварянето и ограничителните мерки, а повече от 1,6 млрд. деца са били засегнати от влошаване на учебния процес.

Коронавирусът разболява не само телата, но и душите, смята полк. доц. д-р **Данчо Дилков,** началник на Клиника „Психиатрия и военна психология“ във Военномедицинска академия (ВМА), (24) в София. Тъга, страх, безпокойство, безсъние, смущения в концентрацията и паметта – са чести симтоми при пациентите, преборили коронавируса. По думите му при хората с вече диагностицирани психически разстройва в по-голяма степен се разгръща постоковид синдромът. Близо 2 години след избухването на пандемията опитът му е красноречив – има ръст на психичните разстройва, свързани с тревожност и депресия.

Депресия и страхова невроза - това са психическите проблеми, наблюдавани при всеки трети, преболедувал коронавирус, според **Пол Харис**, професор по психиатрия в Оксфорд, научен ръководител на екипа и **Макс Таке**, също окфордски психиатър. Всеки трети пациент, прекарал Ковид-19, в рамките на следващите шест месеца получава мозъчни или психически увреждания, показва изследване, проведено сред над 230 000 души, главно американци. Авторите на изследването смятат, че пандемията ще доведе до вълна от психически и неврологични проблеми. Новите данни, публикувани в много авторитетното медицинско списание „Lancet Psychiatry Journal“,(25) се базират на здравните досиета на 236 379 пациенти, преболедували Ковид-19, главно в САЩ.

Психиатърът от Пловдив **Веселин Герев** (26) смята, че не коронавирусът, а страхът ни убива. От сутрин до вечер експерти проповядват ваксинации, пандемия и смърт. Насаждането на страх в размер до масова психоза не е водело до нищо добро. Възстановяване и подържане на добро психическо здраве е първа и неотложна мярка за овладяване на епидемиологичната ситуация.

Предмет, обект, цел, задачи, хипотеза

Предмет на настоящото изследване е пандемията „Covid-19“ и последиците и върху психичното здраве на деца и възрастни. **Обект** на изследването са деца, младежи, лица на зряла възраст и възрастни хора. **Целта** е да се разкрият основните причини и фактори,

които оказват влияние върху психичното здраве на изследваните лица, какви са последиците от коронавирусната пандемия върху психичното здраве на подрастващите и възрастните и какъв е процентът на засегнатите от пандемията лица в различните възрастови групи.

Така **обоснованата цел** очертава следните **изследователски задачи**, а именно: да се проучат теоретичните аспекти на проблема; да се очертаят работните понятия; да се проведе емпирично изследване; на основата на получените данни от емпиричното изследване да се обоснови актуалността на проблема за последиците на пандемията К-19 върху психичното здраве на изследваните лица.

Хипотезата на изследването може да се очертае по следния начин: допускам, че пандемията „Covid-19“ би довела до сериозни проблеми върху психичното здраве на подрастващите и особено върху лицата в зряла възраст. Допускам, че пострадалите от изолацията, епидемичните мерки и от самото вирусно заболяване биха преживели **психически и емоционални проблеми**, като: депресия, стрес, страх, тревожно разстройство, безпокойство, панически атаки и разстройства, които биха повлияли върху нормалното им функциониране в социален, личен, професионален план.

В процеса на изследването са използвани **следните методи**: теоретичен анализ на научната литература по изследваната проблематика; анкетно проучване; беседи, неструктурирано интервю; наблюдение; анализ на резултатите; математико-статистически методи за обработка на данните.

Изследване и резултати

Изследвани са общо 600 лица в различни възрастови групи: 100 **лица** на възраст от 8-14 г. – малолетни деца (МЛ); 100 **лица** на възраст от 15-18 г. – непълнолетни деца (НЛ); 100 **лица** на възраст от 19-25 г. – в незряла, но работоспособна възраст (НРЛ); 100 **лица** на възраст от 26-45 г. – в зряла и работоспособна възраст (ЗРЛ); 100 **лица** на възраст от 46-60 г. – в най-зрялата и работоспособна възраст (НЗРЛ); 100 **лица** на възраст над 60 г. – в края на своята кариера, в предпенсионна и пенсионна възраст (ВЛ). Изследването протича в по-големите градове в страната ни (София, Пловдив, Варна, Бургас, Ст. Загора, Плевен, Русе) през периода март 2020 г. – октомври 2021 г.

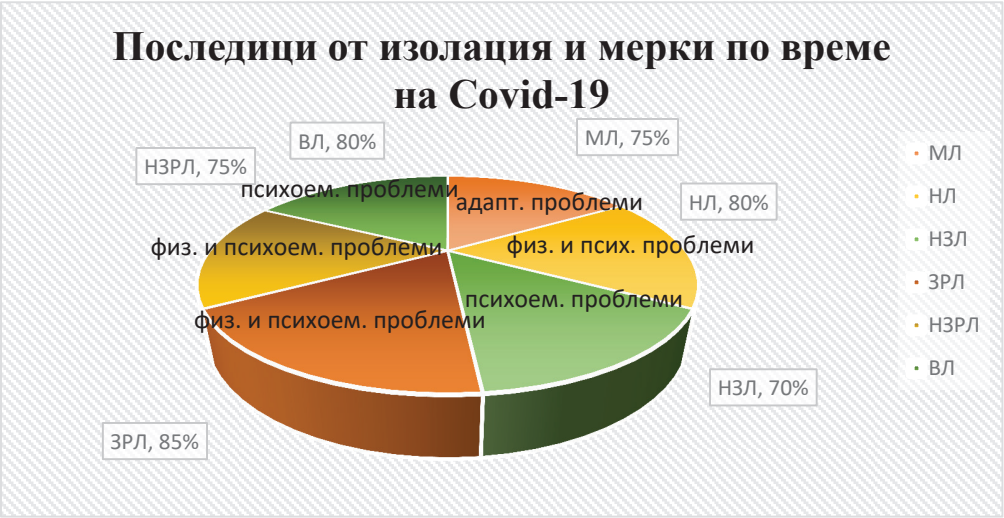
Основните акценти на проучването и резултатите от него могат да бъдат представени по следния начин:

- **До какво доведе изолацията и епидемичните мерки по време на пандемията от Covid-19?**

При **децата на възраст 8-14 г.** изолацията и мерките са довели до проблеми, свързани с **адаптацията** и **социализацията** им. При **децата на възраст от 15-18 г.** изолацията и мерките са довели до **физически и психически проблеми** – наднормено тегло, апатия, дълъг престой върху таблети, телефони, нарушения на съня, тревожност, липса на достатъчно стимул и мотивация. При **лицата на възраст от 19-25 г.** изолацията и мерките са довели до **психо-емоционални проблеми**: тревожност, депресия, демотивация, апатия, страх, безпокойство. При **лицата в зряла и работоспособна възраст** (26-45 г. и 46-60 г.) изолацията и мерките са довели до **физически и психо-емоционални проблеми -** нарушения на съня, проблеми с телесното тегло – бързо напълняване и отслабване, загуба на работно място, фалит, финансов банкрут, отслабена имунна система, тревожност, депресия, демотивация, апатия, страх, безпокойство, панически атаки и разстройства, суицидни и натрапчиви мисли. При **лицата в предпенсионна и пенсионна възраст** изолацията и мерките са довели до **психо-емоционални проблеми -** нарушения на съня, тревожност, депресия, страх, безпокойство, панически атаки и разстройства.

- **Как повлияха медиите, пресата, телевизията, социалните мрежи върху психичното здраве на подрастващите и възрастните?**

При **децата на възраст 8-14 г. и 15-18 г.** масмедиите не са повлияли деструктивно върху психическото им здраве, понеже подрастващите не се интересуват от новини, не гледат и не слушат негативната информация за пандемията. При **лицата на възраст от 19-25 г., 26-45 г., 46-60 г. и над 60 г.** масмедиите са повлияли деструктивно върху психическото им здраве и това е довело до **сериозни физически и психо-емоционални проблеми**: тревожност, депресия, демотивация, страх, безпокойство, нарушения на съня, проблеми с телесното тегло – бързо напълняване и отслабване, диабет, повишаване на кръвното налягане, сърдечни проблеми, панически атаки и разстройства, суицидни и натрапчиви мисли.



Фиг. 1. Последици от изолацията и мерките по време на Covid-19

- **Дали сте боледували от Ковид-19 и как се преборихте с болестта?**

При **децата на възраст 8-14 г.** преболедувалите Covid-19 са едва 2 %, при **децата на възраст 15-18 г.** преболедувалите Covid-19 са 3 %, при **лицата на възраст от 19-25 г.** – 4 %, при **лицата на възраст от 26-45 г. –** 8 %, при **лицата на възраст от 46-60 г. –** 10 %, при **лицата на възраст над 60 г. –** 15 %. От изследваните лица няма нито един смъртен случай. Само 2 лица на възраст над 60 г. са преживели много тежко болестта, като за целта са посетили болнично заведение, след което са били излекувани. Около 20 лица споделят, че са преживели **Covid-19** тежко, но не са посещавали лечебно заведение и са се излекували, 45 от изследваните лица споделят, че са преживели вируса подобно като грипните вируси. Други лица (145 на брой) споделят, че са изкарали болестта на крака, а останалите не знаят дали са се сблъскали с вируса.

- **Какво Ви донесе коронавирусната пандемия?**

При децата на възраст 8-14 г. коронавирусната пандемия е довела до изолиране, проблеми с адаптацията и комуникацията, покачване на телесното тегло, тревожност и безпокойство. **При лицата на възраст 15-18 г.** и **19-25 г.** пандемията е довела до изолация, депресия, тревожност, склонност към зависимости, демотивация. При **лицата на възраст 26-45 г. и 46-60 г.** пандемичната обстановка е довела до изолация, депресия, тревожност, склонност към зависимости, демотивация, панически атаки и разстройства, страх, фобии, хипохондрия, натрапчиви мисли, загуба на работно място, фалит, суицидни мисли и др. При лицата на **възраст над 60 г.** последиците са: изолация, депресия, тревожност, страх и др.

- **Какво Ви помогна да запазите психичното здраве в условия на Covid-19?**

Децата на възраст 8-14 г. споделят, че това, което ги е съхранило по време на пандемията, е комуникацията в социалните мрежи, игри на открито, спортни дейности, гледане на любими предавания, филми и присъственото обучение в училище. **Лицата на възраст 15-18 г.** споделят, че това, което ги е съхранило по време на пандемията, е спортни занимания, общуване в социалните мрежи, гледане на любими предавания, филми, слушане на музика, излети в планината. **Лицата на възраст 19-25 г. и 26-45 г.** споделят, че това, което ги е съхранило по време на пандемията, е работата в онлайн среда, излети в планината, комуникация в социалните мрежи, гледане на любими предавания, онлайн обучение в университет. **Лицата на възраст 46-60 г. и над 60 г.** споделят, че това, което ги е съхранило по време на пандемията, е работата в онлайн среда, излети в планината, разходки в парка, грижа за животните и земята на село, гледане на любими предавания, вяра и надежда, че всичко ще отмине, грижа за здравето.

Фиг. 2. Последиците от масмедиите по време на пандемията от Covid-19

От проведеното изследване можем да направим следното обобщение, че хипотезата на изследването се потвърди, а именно: пандемията „Covid-19“ е довела до сериозни проблеми върху психичното здраве на подрастващите и особено върху лицата в зряла възраст; пострадалите от изолацията, епидемичните мерки и от самото вирусно заболяване са преживели **психически и емоционални проблеми**, като: депресия, стрес, страх, тревожно разстройство, безпокойство, панически атаки и разстройства, които биха повлияли върху нормалното им функциониране в социален, личен и професионален план.

Обсъждане

Днешната пандемия предизвиква страх, тревожност, безпокойство, паника сред населението на планетата. Точно в този момент е изключително важно да се погрижим за **психичното си здраве.**

Канадският психолог Стенли Рахман (Stanley J. Rachman 2019) смята, че е добре човек да се стреми да преодолява навреме страха, който го е обзел, докато не се е превърнал в **дезадаптивен или дисфункционален страх**. Той смята, че хората в криза преживяват специфична тревожност, която е задействана от реални и неизбежни стимули,

за разлика от **неспецифичната тревожност**, която не е свързана със специфични стимули. **Американския психолог Ричард Лазарус (**Lazarus, R., 1991**)** счита, че ако вярваме, че има **липса на необходимите ресурси за изправяне пред заплаха**, ситуацията, ни кара да се страхуваме.

Препоръчителни мерки за запазване на психичното здраве и физическото благополучие в условията на кризисни ситуации, каквато е и пандемията могат да бъдат:

- запазване и поддържане на добро здравословно състояние; чист въздух сред природата; приятно времето със семейството; да прекарваме повече време с нашите приятели, използвайки социални мрежи; релаксация чрез медитация, йога, умерени физически тренировки, ходене, слушане на музика, четене на любима книга;

- използване на **емоционалния тренинг** - метод, който предлага Амстердамският когнетивно-поведенчески терапевт **Р. У. Рамси**, базиран на **техниката да си припомним приятни преживявания и добри чувства** и да се опитаме да ги направим по-силни от чувствата на враждебност (Ellis, A., R. C. Tafrate, 2011);

- използване на различни **техники за релаксиране** - **прогресивната мускулна релаксация** (ПМР). При нея се използва отпускане на различни мускулни групи, което води до освобождаване на напрежението и релаксация (Ellis, A., R. C. Tafrate, 2011). Други методи за релаксация могат да бъдат: използване на вашите умения в ситуации, пораждащи гняв. (Boyadzhieva, N., P. Miteva., 2008);

- използване на реферираме или подчертаване на цената на себеразгромяващите поведения – това е когнитивен метод за изкореняване на ирационални убеждения (ИУ), създаден от **Джоузеф Даниш** в книгата му: „Спрете, без да се отказвате" (Danysh, J., 1974);

- използване на парадоксално намерение от **Виктор Франкъл** (Frankl, V., 1959) **-** когнитивен и поведенчески метод за редуциране на ирационалните ни убеждения до абсурд;

- използване на хумора – едно от най-силните оръжия за справянето с емоционалното разстройства;

- **осъзнаване на вредата от гнева и насилието -** поставяне под съмнение гневните атрибуции (Ellis, A., R. C. Tafrate, 2011);

- **Х. Селие** (Selye, H., 1996) предлага няколко **препоръки** и **съвети** как да преодолеем успешно **емоционалния стрес** и как да запазим емоционалното си равновесие: стремеж към постигане на професионален връх; постоянно насочване вниманието върху светлите страни на живота; дори след съкрушително поражение, човек може да се пребори с угнетяващите го мисли за несполуката; да не се забравя, че няма готови рецепти за успех (Vasilev, V., 2001).

Я. Лупян (Lup'yan, J., 1996) и **Д. Майхейнбаум** (Meichenbaum, D., 1993) подреждат **начините и средствата за избягването на стреса** според честотата, с която те се срещат в техния живот – четене на любима книга, слушане на музика, гледане на любими филми и сериали; посещение на църква, спазване на редица религиозни обреди и правила; упование, вяра и надежди в Бог; общуване с близък приятел.

Заключение

Появата на коронавирусната пандемия в световен мащаб доведе до сериозни физически и психически проблеми върху населението на планетата – страх, безпокойство, тревожност, депресия, изолация и др. Макар и с по-бавни темпове засегнатите от вируса лица се възстановяват чрез ваксина, изолация, правилно медикаментозно лечение, консултация и психотерапия. Изследването показва, че най-засегнати от вирусното заболяване са лицата в зряла възраст. Стремежът към запазване и поддържане на добро

физическо и психическо здраве е ключът и панацеята за нормалното функциониране на всеки индивид в социален, личен и професионален план.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Boyadzhieva, N., P. Miteva. (2008). Anger and aggressive behavior in children. Prevention, technology, methods of coping. Sofia: M-8-M
2. Danysh, J. (1974). Stop Without Quitting. San Francisco: International Society for General Semantics
3. Ellis, A., R. C. Tafrate. (2011). How to control your Anger before it controls you. New York
4. Frankl, V. (1959). Man's Search for Meaning. New York: Pocket Books
5. Lazarus, R. Emotion and Adaptation, 1991, New York: Oxford University Press.
6. Lezhepekov, M. (2007) How to get rid of our fears. Sofia, Ciela
7. Lup'yan, J. (1996). Communication barriers, conflicts, stress ... Minsk
8. Meichenbaum, D. (1993). How to deal with stress. Sofia
9. Riemann, Fritz. Basic forms of fear. S., Lic., 2002.
10. Selye, H. (1996). Stress without distress. Sofia: Science and Art
11. Stanley J. Rachman (2019) Anxiety. Clinical Psychology: a Modular Course Series. Taylor & Francis Group
12. Vasilev, V. (2001). Psychological foundations of management. Plovdiv: Sema
13. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
14. https://www.mh.government.bg/bg/covid-19/
15. https://www.trt.net.tr/bulgarian/covid19
16. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
17. https://cardiacinstitute.bg/
18. https://www.trio.bg/mozachna-magla-porazheniata-sled-covid-19/
19. https://oshwiki.eu/wiki/Mental_health_at_work
20. https://adc.bmj.com/ - Archives of Disease in Childhood - A global pediatric journal - BMJ
21. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8
22. https://eventi.ambrosetti.eu/headway2023/documenti-2021/
23. https://www.unicef.org/
24. https://dariknews.bg/novini/bylgariia/postkovid-depresiia-i-strah-shto-e-to-simptomi-i-kak-da-se-spravim-2286410?fbclid=IwAR3M6s3S0Iq7v2gmuzsmwOV3obbDAqdtMh5q7jsbEzqnMnNb-f_WEceV3xA
25. https://p.dw.com/p/3rfT8
26. http://www.drgerev.com/blog/

За контакти: д-р Димитър Емилов Богданов: e-mail: bogdanov_bsd2007@abv.bg
тел: 0899767065

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ФАКТОРИ СТИМУЛИРАЩИ ПАЦИЕНТИТЕ ДА СПОДЕЛЯТ ПРОБЛЕМИ СВЪРЗАНИ С ЕРЕКТИЛНА ДИСФУНКЦИЯ СЪС СВОИТЕ СЕМЕЙНИ ЛЕКАРИ – ГЛЕДНАТА ТОЧКА НА ОПЛ В КАЧЕСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ

Цигаровски, Г.; Милева, Д; Амбарева, З.
Медицински университет-Пловдив,
Катедра по Урология и Обща медицина

THE PATIENTS' STIMULATING FACTORS TO CONSULT A PRIMARY CARE PHYSICIAN ABOUT PROBLEMS WITH ERECTILE DYSFUNCTION. A QUALITATIVE STUDY AMONG GPS IN BULGARIA

Georgi Tsigarovski, Daniela Mileva-Nikolova, Zornitsa Ambareva
Medical University of Plovdiv, Depart. Of Urology and General Medicine

Резюме:

Изследваха се факторите, които стимулират пациента да споделят проблеми свързани с еректилна дисфункция със своите семейни лекари. В качествено проучване бяха включени 12 общопрактикуващи лекари. „Партньорът“ е подтикващият фактор посочен от най-много 9 (75.0%) от колегите, следван от „Страх от загуба на партньора и разпадане на връзката“ 7 (58.3%), „Съвет от близки, приятели“ 4 (33.3%) и Репродуктивни проблеми 4 (33.3%).

Abstract:

Factors that stimulate the patient to share erectile dysfunction problems with their family physicians have been studied. A qualitative study included 12 general practitioners. The "partner" is the motivating factor indicated by at most 9 (75.0%) of the colleagues, followed by "Fear of losing the partner and breaking up the relationship" 7 (58.3%), "Advice from relatives, friends" 4 (33.3%) and Reproductive Problems 4 (33.3%).

Keywords: erectile dysfunction, factors, GP

При налично медицинско познание само около 10% от пациентите с ЕД търсят и получават лечение (Humphery S., 2001), (McKinlay J.B., 2000). Това води до понижено диагностициране както на СД и ЕД, така и на свързаните с тях заболявания. Особено като се вземе предвид, че ЕД беше призната като РФ за ССЗ (Piepoli M., 2016). Еректилната дисфункция (ЕД) се определя като постоянна или повтаряща се неспособност на мъжа да получи и/или задържи ерекция, достатъчна за осъществяване на задоволителен полов акт(Каменов З., 2012), (Славов Ч., 2012). ЕД със съдов произход има общи рискови фактори със сърдечно-съдовите заболявания (Славов Ч., 2012),(Lewis R.W., 2012),(El-Sakka, 2004). В добавка е установена висока коморбидност на ЕД със други социално значими заболявания като ЗД, депресията и др. (Blanker M.H., 2001), (Martin-Morales A, 2001). Както е описано в

националният консенсус за диагностика и лечение на този проблем „ЕД повлиява физическото и психо-социално здраве на мъжа и дава сериозно отражение върху качеството на живот, както на самия него, така и на сексуалния му партньор (Fisher W.A., 2005) и на неговото семейство" (Славов Ч., 2012). Мъжката сексуалната дисфункция (СД) и ЕД в частност, са често срещани заболявания, както посочват епидемиологичните проучвания (DeRogatis L.R., 2008),(Laumann E.O.,2005),(Lewis R.W.,2004),(Simons J.S.,2001), (Tan H.M., 2007) В добавка изследванията показват, че множество фактори играят ролята на бариери (Shabsigh R., 2004). които пречат да се постави и дискутира въпроса за сексуалната дисфункция (СД) и ЕД в частност (Sofia R., 2014), (Gott M., 2003). (Humphery S., 2001), (Platano G., 2008). Всичко описано до тук и значимостта на проблема ни накараха да проучим кои са факторите стимулиращи пациентите да споделят проблема ЕД за да може ефекта от медицинското познание и наука да достигне до възможно по-голям брой нуждаещи се. Предвид обема тук представяме стимулиращите фактори касаещи пациента.

Цел:

Да се установят факторите стимулиращи българските пациенти да споделят и коментират проблема ЕД – гледната точка на техните лични лекари в качествено проучване.

Материали и методи:

Проучването беше проведено сред 12 ОПЛ от гр. Пловдив избрани на случаен принцип. Всеки един от интервюираните беше поканен да участва в качественото проучване, след изразяване на съгласие му беше предоставена да прочете еднаква стандартизирана информация за целите, задачите и естеството на проучването, както и информирано съгласие разговорът да бъде записван. Интервютата бяха проведени в неформална обстановка, водещият задаваше стандартни еднакви за всички въпроси по протокол, където беше необходимо се задаваха уточняващи въпроси. Разговорите бяха записвани със помощта на функцията „ Диктофон" на мобилен телефон. В последствие бяха транскрибирани от интервюиращият и анализирани. Интервютата бяха провеждани до сатурация, дефинирана като липса на поява на качествено нови идеи и отговори на въпросите от страна на последните интервюирани участници, а даване само на отговори, които се припокриват с тези на предишните участници.

В проучването взеха участие 12 лекари. От тях 8 (66,7 %) жени и 4 (33,3 %) мъже. Средна възраст 47.42±8,051 год. Професионален стаж средно 21,42±7,845 години. Среден брой пациенти 2034±795. С придобита специалност ОМ са 9 (75.0%). с придобита специалност Вътрешни болести 4(33.3%) , с придобита специалност Педиатрия 1(8.3%), в момента специализират Обща медицина 2(16.7%). С друга придобита специалност са 3 (25.0%), в добавка 2 (16,7%) имат други допълнителни квалификации и също 2 (16,7%) имат защитена докторантура в областта на ОМ. В индивидуална практика работят 11 (91,7 %), съответно 1 (8,3 %) работи в групова практика съвместно с 11 колеги. Собственици(титуляри) на практиката са 10 (83,3 %) , останалите 2 (16.7 %) работят като втори или наети лекари. За статистическата обработка се използваха дескриптивна статистика, транскрибирани интервюта на участниците в проучването с номерирани редове, SPSS 17.0, Microsoft Word 2010 и Microsoft Excel 2010.

Резултати:

„Категорично на първо място бих поставила създаденото доверие между лекар и пациент", започва една от колежките. *„Когато има семейни лекари, когато те пълноценно изпълняват тази си роля, се създава истинско доверие между лекаря и пациента и това за мен е неотменно първата причина, която подтиква човек да сподели нещо толкова лично". „Доверието във личният лекар"* допълва друга.

Партньорът е подтикващият фактор посочен от най-много (¾) от колегите . Функцията му може да е с различна степен на интензивност:

„…партньорът е този, който по някакъв начин подтиква, и ако щеш изисква в някакъв смисъл от пациента да потърси някаква помощ и да сподели такъв проблем.“ „Проблеми с партньора на първо място!“ и „това се споделя, когато партньора почне да недоволства“. И варира от *„…ситуация при която страха от загуба на партньора, или разпадане на връзката, или нещо подобно е било мотив“* до *„конфликти в семейството“*.

Това е свързано с друг много чест фактор- страх от загуба на партньора и разпадане на връзката посочени от над половината от интервюираните. Особено, *„…когато проблема наистина започва да става голям“* и пациента *„…започнал е да се депресира“* , това го води при лекаря му.

Друг подтикващ фактор е съвет от близки, приятели.
„Хората споделят помежду си“ и в един момент, *„…когато започнат помежду си пациентите да се консултират, се изясни, че лекарят е човек, който може да помогне“*.

Двама от мъжете колеги отбелязват като фактор желание за секс (само мъже). Подбудите могат да са различни и да варират в зависимост от възрастта и житейската ситуация *от „…той все още има интерес към половият живот. Има жени, които са му интересни. има желание да води полов живот и в един момент, това го подтиква да търси лекарска помощ“ до „някакъв стремеж към само доказване, малко като самоцелно поддържане на функция, която доказва нещо, какво точно не ми е много ясно“*.

Когато не може да реши сам проблема е посочен от ¼ от колегите като стимулиращ фактор.
„Съобщава, когато вижда че проблема е.., не може да го реши“.
Описаният от колегите път до това решение е различен и варира от
„Тоест потребност, а не удоволствие“ и
„Започва да го тормози психически и няма друг избор, освен да обърне към мене и аз да му реша по някакъв начин проблема или ако не мога да го реша да го консултирам със специалист или да му направя съответните изследвания, за да се установи какъв е точно проблема.“, до различни опити за справяне с проблема, който започва *„…действително да пречи на нормалното поведение, дали с редовен партньор или извън… нередовен, или спорадичен. Дори, когато това се случва включително и с професионален партньор насреща.“*

Интелигентността и добрата здравна култура на пациента се явяват стимулиращ фактор, посочен от ¼ от участниците и съответно тези пациенти
„…го свързват не само със сексуалното си здраве“. „Ако има достатъчно добра култура, вероятно го свързва не само със сексуалното си здраве, а и със други неща от здравословният си статус.“
„По- интелигентните хора, смятам, по-рано ще го осъзнаят този проблем и ще търсят решение на проблема, защото знаят, че колкото повече се задълбочава този проблем, толкова ще става по труден ще става за лечение, знаят, че има някакви начини за справяне с този проблем“.

Наличието на този фактор по-лесно кара пациента да се досети...,
„…че това е може би нещо повече от… обикновен, как да го нарека, някаква неудача в живота ами може би нещо временно и, че може би това е в основата на заболяване и, че трябва да се вземат мерки и да се обърне към лекар.“

Един колега посочва ролята на допълнителна информация за важността на проблема. Така, че пациента да *„…го свързва не само със сексуалното си здраве“*.

Отговорността към самият него е посочена, като фактор също от 1 колега.

Репродуктивни проблеми и „Желание да има дете“ подтикват пациента посочват като отговор ¼ от участниците.
„И вече, когато реално стигнат до … да планират бременност, деца, тогава започват да съобщават за проблемите и търсим решение, общо, заедно. Това е.“

На следващата табл. 1 са обобщени в табличен вид факторите, които подтикват пациента да потърси лекарска помощ и съобщи за проблеми с ерекцията от гледната точка на техните семейни лекари.

№	Стимулиращи пациента да коментира фактори	N	%
1	Партньорът	9	75,0
2	Страх от загуба на партньора и разпадане на връзката	7	58,3
3	Съвет от близки, приятели	4	33,3
4	Репродуктивни проблеми	4	33,3
5	Когато не може да реши сам проблема	3	25,0
6	Интелигентността и добрата здравна култура на пациента	3	25,0
7	Друг доволен пациент със същият проблем	2	16,7
8	Желание за секс	2	16,7
9	Създаденото доверие между лекар и пациент	2	16,7
10	Допълнителна информация за важността на проблема	1	8,3

табл. 1.

Дискусия:

На първо място колегите посочват партньорът, като основен стимулиращ фактор следвани от свързаните с него страх от загуба на партньора и разпадане на връзката. На следващите места се подреждат съветите от близки и приятели и репродуктивните проблеми.

При нас се взе решение за качествено пилотно проучване с цел да установи потенциалните стимулиращи това обсъждане (тази дискусия) фактори. Темпъл-Смит и съавт. при подобно проучване в Австралия (Temple-Smith M.J., 1999) избират за разлика от нас като метод фокус групи от 4-8 ОПЛ с допълнителни изисквания за опит в снемането на сексуална анамнеза, интерес в областта на сексуалната медицина, изисквания за голяма бройка пациенти от малцинствата или от селските райони в практиката, специалност ОМ или работа в клиника за 24 часово обслужване. Тъй като целяхме да проверим стимулиращите фактори сред цялата по възможност популация ние избрахме експерти в областта на ОМ със призната специалност ОМ и/или докторат в областта на ОМ, а също така включихме и другите най-често срещани групи: специалисти педиатри, интернисти, специализанти ОМ, без да поставяме изискването за интерес в областта на сексуалната медицина. Видимо е, че преобладават жените в съотношение 2:1 спрямо мъжете, което съответства на реалното съотношение и на резултатите от други проучвания. В България почти всички семейни лекари са предишните участъкови лекари. Тази професия преди 2000 год. е била доминирана от женския пол и тенденцията се запазва и до днес. В някои държави като Англия (Humphery, S., 2001) преобладават мъже лекари. При други, като Португалия (Teles AG, 2008), преобладават жени лекари.

Изводи и заключение:

Различни фактори стимулират българските пациенти да споделят и коментират проблема ЕД със своя семеен лекар.

Стимулите за пациента са свързани с:

1. Друг човек - партньорът му на първо място или са подкрепени от друг важен за пациента човек или авторитет- приятел, семейният му лекар, друг доволен пациент;

2.Информация - добра здравна култура и интелигентност, допълнителна информация за важността на проблема.

3. Ситуация, при която не може да реши проблема сам, репродуктивни проблеми. Всичко това става на фона на необходимо условие – желание за секс.

ЕД е проблем свързан с множество социално-значими заболявания и своевременното диагностициране и лечение както на ЕД, така и на тези заболявания е от съществено значение не само за качеството, но и за продължителността на живота на тези пациенти. Съществуват редица фактори, които стимулират пациента да съобщи и потърси помощ за този проблем. Предимство на това качествено проучване е, че идентифицира посочените фактори в българската популация и създаде предпоставка за провеждането на количествено проучване в последствие.

Интелигентността и добрата здравна култура на пациента се явяват стимулиращ фактор, посочен от ¼ от участниците и съответно тези пациенти „го свързват не само със сексуалното си здраве“. Този фактор дава и ключ за потенциални интервенции.

Благодарности: Изказваме своите благодарности на МУ Пловдив и МУ София за подкрепата и предоставените възможности.

Библиографска справка:

1. Каменов З., Петрова Ю., Еректилна дисфункция(2012). От науката до леглото на болния Профилактика, диагностика, терапия- актуални проблеми 2012, Хавитис,София, 628-642.
2. Славов Ч., Каменов З., Бостанджиев Р., и съавт. (2012). Препоръки за диагностика и лечение на еректилната дисфункция в Еректилна дисфункция в От науката до леглото на болния Профилактика, диагностика, терапия- актуални проблеми 2012, Хавитис,София, 653-674.
3. Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP, et al. (2001) Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a communitybased study. J Am Geriatr Soc;49:436–42.
4. DeRogatis LR., Burnett AL. The epidemiology of sexual dysfunctions. (2008) J Sex Med,5,289–300.
5. El-Sakka AI, Morsy AM, Fagih BI, Nassar AH. (2004) Coronary artery risk factors in patients with erectile dysfunction. J Urol, 72, 251–254.
6. Fisher WA., Rosen RC., Eardley I., Sand M., Goldstein I. (2005), Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: the female experience of men's attitudes to life events and sexuality (FEMALES) study. J Sex Med, 9,2(5),675-684.
7. Gott M., Hinchliff S. (2003). Barriers to seeking treatment for sexual problems in primary care: A qualitative study with older people. Fam Pract, 20,690–695.
8. Humphery S., Nazareth I. (2001) GPs' views on their management of sexual dysfunction. Fam Pract, 18,516–518.
9. Laumann EO., Nicolosi A., Glasser DB., Paik A., Gingell C., Moreira E., Wang T. (2005). Sexual problems among women and men aged 40–80 y: Prevalence and correlates identified in the global study of sexual attitudes and behaviours. Int J Impot Res, 17,39–57.
10. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann OE, Lizza E, Martin-Morales A. (2004). Epidemiology/risk factors of sexual dysfunctions. J Sex Med 1,35-39.
11. Lewis RW., Fugl-Meyer KS., Bosch R., Fugl-Meyer AR., Laumann OE., Lizza E., Martin-Morales A. (2004). Epidemiology/risk factors of sexual dysfunctions. J Sex Med, 1,35–9.

12. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. (2001) Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study (with discussion). J Urol,166,569–575.
13. McKinlay J.B. (2000) Based on data from the Massachusetts Male Aging Study (MMAS);Int J Impot Res,12(suppl 4),S6-S11Source: AARP Modern Maturity. Sexuality Study. Washington DC, 1999.
14. Piepoli M. et all. (2016) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, 24; http://www.escardio.org/guidelines.
15. Platano G., Margraf J., Alder J., Bitzer J. (2008). Frequency and focus of sexual history taking in male patients—a pilot study conducted among Swiss general practitioners and urologists. J Sex Med, 5,47–59.
16. Shabsigh R., Perelman MA., Laumann EO., Lockhart DC. (2004) Drivers and barriers to seeking treatment for erectile dysfunction: a comparison of six countries. BJU Int., 11,94(7),1055-1065.
17. Simons JS., Carey MP. (2001) Prevalence of sexual dysfunctions: Results from a decade of research. Arch Sex Behav, 30,177–219.
18. Sofia R., Violeta A., Sociol D., Simões R., Miranda F.L., Carreira M., Galvão-Teles A. (2014) General Practitioners' Procedures for Sexual History Taking and Treating Sexual Dysfunction in Primary Care. J Sex Med,11,386–393.
19. Tan HM, Low WY, Ng CJ, Chen KK, Sugita M, Ishii N, et al. (2007) Prevalence and correlates of erectile dysfunction (ED) and treatment seeking for ED in Asian Men: the Asian Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study. J Sex Med. 11,4(6),1582-1592.
20. Teles AG, Carreira M, Alarcão V, Aragüés JM, Lopes L, Mascarenhas M, and Garcia e Costa J. (2008). Prevalence, severity and risk factors for erectile dysfunction in a representative sample of 3,548 Portuguese men aged 40 to 69 years attending primary healthcare centers: Results of the Portuguese Erectile Dysfunction Study. J Sex Med, 5,1317–1324.
21. Temple-Smith M.J., Mulvey G., Keogh L. (1999). Attitudes to taking a sexual history in general practice in Victoria, Australia. Sex Transm Infect,75,41–44.

Кореспондиращ автор: Д-р Георги Цигаровски email: g_cigarovski@hotmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ДЖОН СНОУ – ЛЕГЕНДАРНА ФИГУРА В ИСТОРИЯТА НА ОБЩЕСТВЕНОТО ЗДРАВЕ И ЕПИДЕМИОЛОГИЯТА

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

JOHN SNOW – LEGENDARY FIGURE IN THE HISTORY OF PUBLIC HEALTH AND EPIDEMIOLOGY

Boryana Levterova
Department of Health Management and Health Economics, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

Abstract: John Snow was a famous British physician, widely recognized as a leader in the development of anaesthesia and medical hygiene. His ingenuity in placing cholera cases on a geographical map, and in comparing cholera incidence according to sources of household water supply, constituted ground-breaking innovations in the development of the epidemiological approach. He was a pioneer in the use of modern epidemiological investigation methodologies such as conducting surveys and spatial epidemiology. Fairly, he is considered as the father of modern epidemiology by the scientific community.
Keywords: epidemiology, public health, cholera, history

Холерата е била основен световен бич през 19-ти век с чести широкомащабни епидемии в европейските градове. 18-19 век носи индустриализация и широкомащабна миграция на население в европейските градове, включително Лондон. Резултат от тази демографска промяна е пренаселеността с множество бедни домакинства без водоснабдяване и канализация. В Лондон въвеждането на канализация и тоалетни с промиване, директно оттичащи се в Темза, води до превръщането й в открит вонящ канал поради високите приливи и силни ветрове, изтласкващи морската вода нагоре по течението (Tulchinsky, 2018). Тези условия водят до повтарящи се болестни огнища, пренасяни по вода като холера, дизентерия, туберкулоза, коремен тиф, грип, жълта треска, малария и други инфекциозни заболявания.

Между 1848 и 1854 г. серия от холерни епидемии с много жертви избухват в Лондон. До 1849 г. в Англия и Уелс са регистрирани около 53 000 смъртни случая от заболяването.

Джон Сноу (John Snow, 1813-1858) е основател на съвременната епидемиология, личен анестезиолог на кралица Виктория и член-основател на Лондонското епидемиологично дружество. Сноу е скептичен към преобладаващата теория за миазмата и теоретизира, че причината за холерата е свързана със замърсената вода като основна форма на предаване. През 1849 г. описва своите заключения в „On the Mode of Communication of Cholera“, но трудът не е приет за публикуване (Gordis, 2014).

През същият период Уилям Фар публикува свои данни за смъртността от холера през 1849 г., включително осем потенциални променливи за 38 регистрационни района на Лондон. Фар проучва връзката между смъртта от холера и тези променливи и прави извода, че надморската височина на района е главния фактор за поява на холера (Bingham, 2004). Наблюденията на Сноу включват анализ на смъртните случаи от холера в южните райони

на Лондон. Заключението на Сноу е, че причината е в питейната вода, като две конкуриращи се компании водоснабдяват този район - Southwark & Vauxhall и Lambet Co (Snow, 1849).

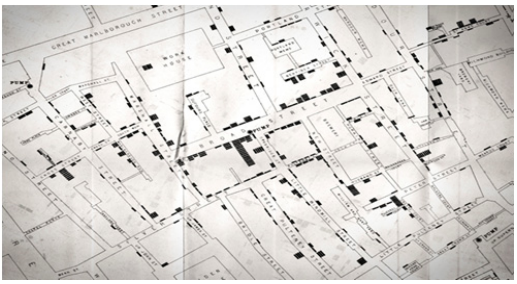
Хипотезата му е, че заболяването се разпространява чрез вода, храна или по контактен път. Теорията за болестта остава неприета от медицинското общество и етиологичният дебат бушува дълги години. Двете етиологични хипотези (микробната теория и миазматичната) са широко обсъждани, като наличните клинични и популационни данни, служили като аргументи и за двете страни. Едва след като причинителят на заразата Vibrio cholerae е добре изучен, дебатът е решен в полза на микробната теория (Rasmussen, 2018).

Преобладаващата теория за миазмата е, че холерата се причинява от предаване по въздуха на отровни изпарения от неприятни миризми поради лоши санитарни условия. В крайна сметка неприятните миризми, популярни по онова време като „Великата смрад“ от река Темза, протичаща покрай сградата на парламента, били толкова силни, че депутатите предприели действия (Buechner, 2004). През 1952 г. във Великобритания е приет закон, който изисква водните дружества да преместят добива на питейна вода от река Темза над приливния поток при замъка Тедингтън до 31 август 1856 г., за да се избегне замърсяване на питейната вода с канализационните води на града. През 1852 г. само едната водоснабдителна компания (Lambeth Co) премества своите водопроводни тръби нагоре по течението на Темза (Newsom, 2006).

През август 1854 г. избухва втора холерна епидемия, като около 600 смъртни случая настъпват само в рамките на 10 дни в района на Broad Street, Golden Square в Сохо - беден квартал в централен Лондон с нехигиенични индустрии и жилища. Когато избухва нова епидемия от заболяването Сноу осъзнава, че има възможност да тества своята хипотеза в голям мащаб. Неговата работа илюстрира класическата последователност от описателна епидемиология с генериране на хипотези до тестване на хипотези чрез аналитична епидемиология и прилагането на получените знания за решаване на здравни проблеми (CDC, 2012).

Докато при първата холерна епидемия Сноу все още е студент по медицина, при втората епидемия той вече е дипломиран лекар. Заедно със свои колеги основава Лондонско епидемиологично дружество с намерение да съветват правителството за борба със заразата. Джон Сноу и колегите му поставят под въпрос преобладаващите теории за патологията и предаването на холерата (Brody, 2000). „Причинителят (разсъждава той) трябва да влезе през устата, да се размножи вътре в червата и след това да се разпространи в други чрез фекалиите“ и предполага, че структурата на неизвестния агент е структура на клетка (Snow, 1849). Сноу прави извода, че предаването на болестта се дължи на питейна вода, замърсена с канализационна, съдържаща причинителя на заразата. Директният контакт със замърсени дрехи може да обясни разпространението на холерата в домакинството и други затворени пространства (Buechner, 2004).

Сноу провежда едно от най-известните проучвания в историята на епидемиологията. Лекарят започва да обхожда всяка къща в района, в която има умрели от холера лица, като маркира всяко жилище на карта, както е показано на диаграма 1. Днес този тип карта, показваща географското разпределение на случаите, се нарича „карта по място“ (mapping) (Newsom, 2006).



Диаграма 1. Карта на смъртните случаи от холера в района на Broad Street, Лондон, 1854. На картата е отбелязана водната помпа на ъгъла на Cambridge Street и Broad Street (Snow, 1936.)

При това разследване от „врата на врата“ той търси доказателства, за да свърже смъртността от холера с водоизточника на питейна вода. Тъй като Сноу вярва, че водата е източник на инфекция от холера маркира местоположението на водните помпи на картата и след това търси причинно-следствена връзка между разпределението на болните от холера и местоположението на тези помпи. Той забеляза, че повече болни лица има около помпа А (Broad Street, с вода доставена от компанията Southwark & Vauxhall), отколкото около помпа В или С. Когато разпитва жителите, живеещи в района на Golden Square, открива че избягват да ползват водата от помпа В, защото е по-мръсна, а помпа С е разположена твърде далече за повечето от тях. Използването на вода от помпа А бил единственият общ фактор сред заболелите от холера. Той забелязва обаче, че няма случаи на холера в две места, точно на изток от помпата. След щателно проучване установява пивоварна, която ползва за водоснабдяване дълбок кладенец - достъпът до тази незамърсена вода може да обясни липсата на заразени лица. След внимателен анализ на събраните данни Сноу приема, че водата от помпата на Broad St е източник на болестта (Cameron, 1983).

Това проучване на Джон Сноу е наречено „големия експеримент от 1854 г“. Той сравнява смъртността, в зависимост от доставчика на вода. Резултатите са показани в таблица 1.

Таблица 1. Смъртност от холера по водоснабдителните райони на Лондон, 9 юли – 26 август, 1854 (Cameron, 1983).

Райони водоснабдявани от:	**Население (през 1851)**	**Смъртни случаи от холера**	**Смъртност от холера на 1 000**
само Southwark & Vauxhall Company	167 654	844	5.0
само Lambeth Company	19 133	18	0.9
и от двете компании	1 300 149	652	2.2

Данните в таблицата показват, че смъртността от холера е 5 пъти по-висока в районите, обслужвани само от Southwark & Vauxhall , която добива вода надолу по течението на Темза (след Лондон), отколкото в тези, обслужвани само от Lambeth Co (преместила своите водопроводни тръби). Смъртността била по-голяма и в райони, водоснабдявани едновременно и от двете компании. Сноу формулира хипотеза, че водата, получена от Темза след Лондон, е източник на зараза. Като алтернативна хипотеза, той приема, че домакинствата водоснабдявани от двете компании, може да се различават по други фактори, които повишават риска от развитие на холера. За да провери своята хипотеза, Сноу се съсредоточава върху районите, обслужвани от двете компании, тъй като домакинствата в даден район обикновено са сравними социо-икономически. Джон Сноу проучва коя водоснабдителната компания ползва всяко домакинство, в което има смъртен случай от холера (Shiode, 2015). Отново се установява по-висока смъртност от холера сред

домакинствата, обслужвани от Southwark & Vauxhall. Използвайки умели разсъждения, графики и карти, за да демонстрира въздействието на замърсената вода, идваща от помпата на Broad Street, Джон Сноу успява да убеди общинските служители да спрат достъпа до тази вода, като отстранят дръжката на помпата. Спирайки достъпа до замърсена вода, случаите на холера започват да намаляват и епидемията затихва (Snow, 1936; Cameron, 1983).

След неговото проучване, усилията за контрол на епидемията от холера се насочват към промяна в местоположението на местата за добив на питейна вода от Southwark & Vauxhall. Днес в основата на помпата за вода е поставена възпоменателна плоча- пример за медицински изследвания в служба на общественото здраве (Vinten-Johansen, 2003). Пионерското епидемиологично изследване на Сноу доказа начина на предаване на водно заболяване, което опустоши много части на света през 19 век и все още се среща през 21 век.

Независимо, че теорията на Сноу за разпространението на холерата не е широко приета до 1860, неговите проучвания са важно събитие в историята на общественото здраве (Omran, 2001). Той за пръв път установява последователност от стъпки, за да разследва епидемия от конкретна болест. На основата на анализ на смъртните случаи и на популацията в риск, той разработва работна и алтернативна хипотеза. След това тества своята хипотеза с по-стриктно планирано проучване, което да гарантира, че групите, които сравнява са наистина сравними. Сноу доказва вредния ефект на замърсената вода при две почти еквивалентни популации и предлага стратегии за намеса и контрол на епидемията. Неговите идеи и наблюдения, включително иновативни карти на болестта, са публикувани в монографията му. С разбирането на причинно-следствената връзка между микроорганизмите и болестите в края на 19 век започва процесът за намаляване на масовата заболеваемост и смъртност чрез дезинфекция. По-късно работата на изследователя е преиздадена като класическа творба в епидемиологията.

Проучванията на Джон Сноу са основополагащи за науката епидемиология и той с право е наречен „баща на модерната епидемиология“ (Rothman, 2008). Работата му доведе до директни действия, предприети за подобряване на безопасността на водата в Лондон и определяне на нови стандарти за други градски центрове в индустриализирания свят, водещи до изчезване на холерата, коремния тиф и други чревни инфекциозни заболявания в много страни и спасяването на милиони животи.

БИБЛИОГРАФИЯ

Bingham, P., Verlander, N. Q., & Cheal, M. J. (2004). John Snow, William Farr and the 1849 outbreak of cholera that affected London: a reworking of the data highlights the importance of the water supply. Public health, 118(6), 387-394.

Brody, H., Rip, M. R., Vinten-Johansen, P., Paneth, N., & Rachman, S. (2000). Map-making and myth-making in Broad Street: the London cholera epidemic, 1854. The Lancet, 356(9223), 64-68.

Buechner, J. S., Constantine, H., & Gjelsvik, A. (2004). John Snow and the Broad Street pump: 150 years of epidemiology. Rhode Island Medical Journal, 87(10), 314.

Cameron, D., & Jones, I. G. (1983). John Snow, the Broad Street pump and modern epidemiology. International journal of epidemiology, 12(4), 393-396.

CDC. Principles of epidemiology., Second edition, Atlanta, 2012.

Gordis, L. (2014). Epidemiology (Fifth edition.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

Newsom, S. W. B. (2006). Pioneers in infection control: John Snow, Henry Whitehead, the Broad Street pump, and the beginnings of geographical epidemiology. Journal of Hospital Infection, 64(3), 210-216.

Omran, A. R. (2001). The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change/Abdel R. Omran.

Rasmussen, S. A., & Goodman, R. A. (Eds.). (2018). The CDC field epidemiology manual. Oxford University Press.

Rothman, K. J., Greenland, S., & Lash, T. L. (2008). Modern epidemiology (Vol. 3). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Shiode, N., Shiode, S., Rod-Thatcher, E., Rana, S., & Vinten-Johansen, P. (2015). The mortality rates and the space-time patterns of John Snow's cholera epidemic map. International journal of health geographics, 14(1), 1-15.

Snow J. On the Mode of the Communication of Cholera. London: John Churchill; 1849.

Snow J. Snow on cholera. London: Humphrey Milford: Oxford University Press; 1936.

Tulchinsky, T. H. (2018). John Snow, Cholera, the broad street pump; waterborne diseases then and now. Case studies in public health, 77.

Vinten-Johansen, P., Brody, H., Paneth, N., Rachman, S., Zuck, D., Rip, M., & Zuck, H. C. A. D. (2003). Cholera, chloroform, and the science of medicine: a life of John Snow. Medicine.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ЗНАЧЕНИЕ НА САТУРАЦИЯТА И БЕЛОДРОБНИТЕ ФУНКЦИОНАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ КАТО ПРЕДИКТОРИ ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ СЛЕД ТЕЖКА КОВИД 19 (SARS-COV-2) ПНЕВМОНИЯ

Пламена Стоименова, Стоилка Мандаджиева, Благой Маринов
Катедра по патофизиология, Медицински университет- Пловдив

SIGNIFICANCE OF SATURATION AND LUNG FUNCTION PARAMETERS AS PREDICTORS IN THE FOLLOW-UP OF PATIENTS AFTER SEVERE COVID 19 (SARS-COV-2) PNEUMONIA

Plamena Stoimenova, Stoilka Mandadzhieva, Blagoi Marinov
Department of Pathophysiology, Medical University of Plovdiv

Abstract: The monitoring of O_2 saturation/sO_2/ and the use of cut-off values - sO_2 below 93% - is one of the leading indicators used in the application of oxygen therapy in hospitalized patients with a severe form of Covid 19. At the same time, lung functions and the study of lung diffusion capacity provide insight into both the acute and long-term changes in underlying structures affected by the disease.

The aim of the present study was to establish initial data on the validity of tracking saturation and changes in lung diffusing capacity as a long-term predictor in patients who experienced severe Covid 19 pneumonia.

35 patients/19 men and 16 women/ with mean age of 56.2±7.8 years who suffered from severe Covid 19 pneumonia with applied oxygen therapy took part in the study. The lowest sO_2 values during the hospital stay were 78.0±11.9% and at discharge 95.3±1.7%, respectively. During the follow-up period, sO_2 was measured both at rest and during moderate exercise with the 6-minute walking test/6MWD/ to assess functional capacity and dyspnea in these patients. The mean values of this parameter at rest were 95.0±2.5%, and at 6MWD 89.5±3.3%, respectively, without significant desaturations and rapid recovery. The pulmonary function testing was comprehensive and complex and included the determination of both the basic pulmonary function testing (PFT) and the diffusion capacity of the lungs. The obtained PFT data were within reference limits, while distinct dynamics were established regarding the values of the diffusion parameters - at initial mean values of DL_{CO} - 6.67±2.66q, resp. 71.3±20.4%pred. an average increase of 10% was found at follow-up.

In conclusion, saturation is a valid indicator in relation to oxygen therapy during the acute course of severe Covid 19 pneumonia, but in the follow-up of post-Covid 19 patients, its role is variable. Of PFT, the most significant is the dynamics of lung diffusion capacity parameters, which reveals their predictor potential during follow-up.

Keywords: saturation, pulmonary function tests (PFTS), diffusing capacity, COVID-19 pneumonia

Проследяването на O_2 сатурацията се използва широко в спешната медицина и при критични състояния, а прилагането на cut off стойност - sO_2 под 93% - е един от показателите, които са водещи като индикация за кислородотерапия при хоспитализирани пациенти с тежка форма на Ковид 19. Съгласно **Препоръки за поведение при пациенти с COVID-19, налагащи интензивно лечение (2021)** (2,3) се предлага стартиране на конвенционална кислородотерапия при всички пациенти с артериална кислородна сатурация по-ниска от 92%, като при нива под 90% кислородотерапията е задължителна (4, 5). В същото време белодробните функции и изследването на дифузионния капацитет на белите дробове дават представа както за острата, така и за перзистиращата за дълъг период промяна в основните структури, засегнати от заболяването. (9-12)

Целта на настоящото проучване беше да установи първоначални данни за валидността на проследяването на сатурацията и на промените в дифузионния капацитет на белите дробове като дългосрочен предиктор при пациенти, прекарали тежка Ковид 19 пневмония.

МЕТОДИ И МАТЕРИАЛИ

В първоначалния етап на проучването бяха включени 35 пациенти, 19 мъже и 16 жени, на средна възраст 56,2±7,8 години, преболедували тежка Ковид 19 пневмония с приложена кислородотерапия. Проследяването на тези пациенти предвижда на първи, трети и шести месец след преболедуването изследване с щателен клиничен преглед и подробен въпросник за персистиращи симптоми; пълни изследвания на белодробните функционални показатели, включващи и определянето на дифузионните показатели на белите дробове; измерване на сатурация в покой/преди и след прилагането на 6 минутен тест с ходене за оценка на физическия капацитет; измерване на диспнеята със модифицирана скала на Борг и др.

РЕЗУЛТАТИ

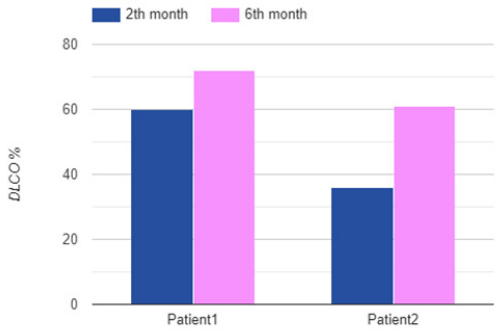
В проучването взеха участие 35 пациенти/19 мъже и 16 жени/ на средна възраст 56,2±7,8 години, преболедували тежка Ковид 19 пневмония с приложена кислородотерапия. Най-ниските стойности на sO_2 по време на болничния престой бяха 78,0±11,9%, а при изписване съответно 95,3±1,7%. Обобщени данни за изследваните пациенти са представени в **Таблица 1**.

Таблица 1 Обобщени данни за изследваните пациенти

Показатели		**Изследвана група пациенти**	
		Мъже n=19	**Жени n=16**
Възраст	години	53.9±8.18	58.8±6.59
Ръст	см	176.5±5.57	165.5±6.16
Индекс на телесна маса	кг/м^2	33.1±6.16	35.1±8.28
sO_2 при изписване от болницата	%	96.1±1.72	94.1±2.79
sO_2 в покой	%	95.0±1.68	95.7±1.69
FVC	L	3.82±0.76	2.67±0.74
FEV_1	L	3.15±0.67	2.21±0.60
MEF_{50}	L/s	4.66±1.85	3.11±1.03
DL_{CO}		7.8±2.59	5.39±2.18
DL_{CO}	%predicted	**75.3±19.8**	**66.7±20.8**
KCO		1.40±0.34	1.34±0.28
KCO	%predicted	97.7±23.2	88.1±19.0

В периода на проследяването sO_2 беше измервана както при покой, така и при умерено физическо натоварване с 6 минутен тест с ходене/6MWD/ за оценка на функционалния капацитет и диспнеята при тези пациенти. Средните стойности на този показател при покой бяха 95,0±2,5%, а след прилагането на 6MWD съответно снижени до 89,5±3,3%, без значими десатурации и с бързо последващо възстановяване.

Функционалното изследване на дишането беше комплексно и включваше определянето както на основните белодробни функционални показатели/БФП/, така и на дифузионния капацитет на белите дробове. Получените данни за БФП бяха в референтни граници, както при мъжете, така и при жените, докато отчетлива динамика беше установена по отношение на стойностите на дифузионните показатели – при първоначални средни стойности на TL_{CO} – 6.67±2.66, респ. 71,3±20,4%пред. при проследяването се установи повишение средно с 10%.; Особено отчетливо възстановяване беше открито при двама пациенти, чийто стойности са представени графично.(**Фиг. 1)**



Фигура 1. Възстановяване на стойностите на дифузионните показатели на белите дробове след 6 месечно проследяване

ОБСЪЖДАНЕ

Според редица проучвания при тежко протичане на COVID-19 нужда от кислородотерапия се наблюдава при средно 15% от болните, докато при 5% се налага прилагането на инвазивна механична вентилация.(4, 5) Сатурацията и проследяването и в острата фаза са критично важни, тъй като са едни от ключовите параметри, които се отчитат като индикация за започване на кислородотерапия или вентилация. Поддържането на сатурацията в тези случаи трябва да бъде в диапазона 92-96% съгласно **Препоръки за поведение при пациенти с COVID-19, налагащи интензивно лечение (2021)** (2, 3) При изследваните пациенти всички са били включени на кислородолечение, поради стойности на сатурацията под допустимия минимум - средни стойности в диапазона 78.0±11.9%. При изписването обаче всички пациенти възстановяват нормалните стойности на sO_2, които варират между 95.0±2.5%. При проследяването на тези пациенти последващите измервания на sO_2 при покой са в границите на нормалните стойности, а след умерено физическо натоварване чрез 6 минутен тест с ходене (6MWD) се отчита снижаване, което обаче бързо се възстановява до нормата.

Antoniou KM et al (2022) в публикацията на експертна група „European Respiratory Society statement on long COVID follow-up“ подчертават, че препоръките, базирани на съвременни източници сочат, че функционалното изследване на дишането трябва да се направи до 3 месеца след прекаран тежък COVID-19, като изследванията трябва да включват статични и динамични белодробни функционални показатели, експираторни дебити и измерване на дифузионния капацитет на белите дробове DL_{CO}, като се сочи ролята

на последния като най-добър предиктор за оценка на дългосрочните ефекти върху дихателната система. (7)

R. Torres-Castro et al (2021) в направен мета анализ откриват като основни нарушения в белодробните функции сниженият дифузионен капацитет, рестриктивните и обструктивни вентилаторни нарушения съответно при 39%, 15% и 7% от пациентите.(8) Подобни данни бяха получени и за нашето проучване с водещо снижение на DL_{CO} при почти 60%, данни за рестрикция при 5% и тенденция за обструктивно нарушение при 3% от изследваните.

Получените БФП са чувствителен предиктор на състоянието на пациентите в дългосрочен план, но винаги трябва да се разглеждат с внимание, поради възможността от наличие на съпътстващи заболявания или увреждащи ефекти, причинени от тютюнопушене и атмосферно замърсяване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение сатурацията е валиден показател по отношение на кислородотерапията по време на острото протичане на тежка Ковид 19 пневмония, но при проследяване на постКовид 19 пациенти ролята и е вариабилна. От БФП най-значима е динамиката на показателите на дифузионния капацитет на белите дробове, което разкрива потенциала им на предиктор при проследяване.

БЛАГОДАРНОСТИ: Този проект е финансиран с помощта на Медицински университет-Пловдив към вътреуниверситетска проектна сесия „COVID-19”

ЛИТЕРАТУРА

1. **https://www.radiometer.com/en/knowledge-center/handbooks/acute-care-testing-**handbook/critical-parameters-in-acute-care-testing#:~:text=Oxygen%20saturation%20(sO2)%20is,currently%20available%20oxygen%20transport%20capacity.
2. **Препоръки за поведение при пациенти с COVID-19, налагащи интензивно лечение (2021)**https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2021/08/09/preporki_za_povedenie_pri_patsienti_s_covid-19nalagashchi_intenzivno_lechenie.pdf
3. **Лечебен алгоритъм при различните фази на COVID-19 (2022)** https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2022/01/17/lecheben_algoritm_pri_razlichnite_fazi_na_covid-19_v21.pdf
4. **NIH coronavirus disease (2019) (COVID -19) treatment guidelines.** https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/
5. **Alhazzani W. et all (2020)** Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Intensive Care Med doi: 10.1007/s00134-020-06022-5
6. **World Health Organization Coronavirus Disease (2019)** (COVID-19) Situation Report – 93
7. **Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, et al. (2022)** European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. Eur Respir J.;60(2):2102174. doi: 10.1183/13993003.02174-2021.
8. **Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. (2021)** Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology. Jul-Aug;27(4):328-337. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
9. **Huang C, Huang L, Wang Y, et al. (2021)** 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
10. **Nusair S. (2020)** Abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients at time of hospital discharge. Eur Respir J. Jul 23;56(1):2001832. doi: 10.1183/13993003.01832-2020.
11. **Qin W, Chen S, Zhang Y, et al. (2021)** Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. Eur Respir J. Jul 22;58(1):2003677. doi: 10.1183/13993003.03677-2020.
12. **Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, et al. (2020)** Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. Respir Med. Nov-Dec;174:106197. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106197.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И СВЪРЗАНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ДИАБЕТНА ПЕРИФЕРНА НЕВРОПАТИЯ – СРЕЗОВО ПРОУЧВАНЕ В ИЗВЪНБОЛНИЧНИ ПРАКТИКИ В ПЛОВДИВ

Боряна Левтерова[1], Вълчо Найденов [2,3]

1 Катедра по Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет -Пловдив; 2Катедра по Неврология, Медицински факултет, Медицински университет- Пловдив; 3 Клиника по Неврология, Университетска болница „Каспела“, Пловдив

PREVALENCE AND ASSOCIATED RISK FACTORS OF DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY – CROSS-SECTIONAL STUDY IN DIABETIC OUTPATIENT PRACTICES IN PLOVDIV

Boryana Levterova[1], Valcho Naydenov [2,3]

1 Department of Health Management and Health Economics, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv; 2 Department of Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv; 3 Clinic of Neurology, University Hospital "Kaspela", Plovdiv

Abstract: Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is a common neurological complication in patients with diabetes mellitus which affects their Quality of life. Given that DPN is extremely difficult to treat, determining its risk factors and controlling it at an early stage is critical to prevent its serious consequences and the burden of this social disease. This study aimed to determine the frequency of diabetic peripheral neuropathy (with pain and without pain) and the risk factors associated with its occurrence in patients' population. Material and methods: We conducted a cross-sectional study among adults with DM attending diabetic outpatient practices, in Plovdiv, Bulgaria. The validated Douleur Neuropathique 4 (DN4) questionnaire was used to identify the presence of DPN/PDPN. Results: The prevalence of DPN in our DM sample was 43.2% and increased with age and duration of diabetes. Related risk factors were older age > 60 years (OR:4.2; 95% CI: 1.4-12.3), insulin treatment (OR:2.0; 95% CI: 1.0-4.0), higher HbA1c (OR:1.1; 95% CI: 1.0-1.3) and duration of DM (OR:1.2: 95%: CI 1.0-1.4). The prevalence of Painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) was 14.2% and increased with duration of diabetes. Related risk factors were smoking habit (OR:6.17; 95%CI: 2.25-16.86) and duration of DM > 5 years (OR: 3.22; 95%CI: 1.29- 8.03). Conclusions: In this study, the prevalence of DPN was 43.2% and 14.2% of PDPN. Early detection and appropriate interventions are important for high-risk patients.

Keywords: Diabetes Mellitus (DM), Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN), Painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN), Risk factors

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет (ЗД) е деструктивно метаболитно разстройство, с нарастваща честота по целия свят. Според оценките на IDF през 2021 г. в света има 537 мил. възрастни с диабет и други 541 мил. с нарушен глюкозен толеранс (IDF, 2022). Невропатията е най-

често срещаното микроваскуларно усложнение сред диабетиците, като може да се развие и в по-ранни етапи на дисгликемия, както в предиабетната фаза (Каменов,2009; Iqbal, 2018; Дошева, 2013). Диабетната периферна невропатия (ДПН, Diabetic Peripheral Neuropathy) е водеща причина за инвалидност, дължаща се на язви на долни крайници и ампутация (Çakici, 2016). ДПН се дефинира като „наличие на симптоми или признаци на периферна нервна дисфункция, при които се увреждат двустранно симетрично два и повече периферни нерви с техните моторни, сетивни или автономни влакна“ (Liu, 2019). По литературни данни диабетната периферна невропатия засяга 50% от болните със ЗД тип 2, а български проучвания докладват честота от над 76% (Çakici, 2016; Levterova, 2018). Въпреки високата честота на разпространение сред пациентите със захарен диабет, ДПН обикновено остава недиагностицирана в ранен стадий. От 20 до 30% от тези пациенти страдат и от невропатна болка (Snyder, 2016).

Болезнената форма на невропатията засяга сериозно качеството на живот на диабетиците и обикновено е причина те да потърсят лекарска помощ за облекчаване на симптоматиката. Произходът на болката при ДПН не е напълно проучен. Предишни проучвания показват, че по-напредналата възраст, по-дългата продължителност на диабета, женски пол и наличието на ДПН повишават риска от болезнена форма (Liu, 2019). Скринингът на пациенти с висок риск за ДПН с болка с помощта на валидирани инструменти помага за навременното идентифициране и оптимално диабетно управление и за предотвратяване на сериозни последици върху качеството на живот на пациентите (Peltier, 2014).

Целта на проучването е да оцени честотата и предикторите на невропатна болка при възрастни пациенти със захарен диабет.

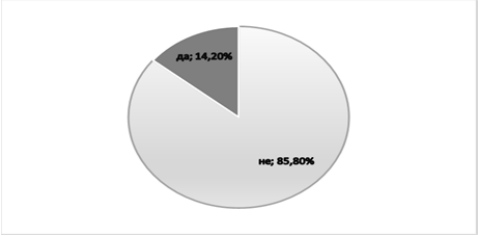
2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведе се наблюдателно срезово проучване в амбулатории по извънболнична помощ в гр. Пловдив. В проучването участваха лица, които отговаряха на следните включващи критерии: 1) възраст ≥ 18 години; 2) поставена диагноза ЗДТ1/ЗДТ2; 3) подписано информирано съгласие. Изключващи критерии: 1) вербални комуникационни затруднения; 2) пациенти с друг тип невропатична болка от недиабетен произход; 3) с гестационен диабет 4) с психиатрично разстройство.

Данните са събрани с помощта на предварително тестван структуриран въпросник чрез пряка анонимна анкета. Въпросникът съдържа социално-демографски характеристики, Douleur Neuropathique-4 и клинични променливи. Клиничните променливи са взети от медицинските документи на пациента. Douleur neuropathique-4 (DN4) е валидиран инструмент за скрининг и оценка при ДПН с болка и без болка (Santos, 2010; Aho, 2020). Първите 7 елемента от въпросника служат са анализ на сетивното описание на болката от пациента, а последните 3 елемента са физическа оценка на сетивната функция, което се установява чрез преглед от специалист. За всеки въпрос отговорът с „Да“ дава 1 точка, отговорът с „Не“ дава 0. Общият резултат варира от 0 до 10. Тестът се счита за положителен при резултат ≥ 4 (от общо 10 точки) (Spallone, 2012). Събраните данни са анализирани с SPSS версия 21.0.

3. РЕЗУЛТАТИ

Общо 378 лица със захарен диабет взеха участие в проучването. Средната възраст на респондентите е 59.9 ± 11.6 години. Почти половината (51.6%) от участниците са жители на градски райони. Повече от три четвърти (80.1%) от участниците са със захарен диабет тип 2 и мнозинството от тях имат висок индекс на телесна маса (ИТМ). Разпространението на ДПН в нашата извадка е 43.2% за цялата извадка, а на ДПН с болка - 14.2% (фиг. 1).



Фиг. 1 Честота на ДПН с болка при пациенти със ЗД

Средната продължителност на диабета е 6.8 ± 5.3 години. Близо три четвърти от участниците имат контролирана кръвна захар на гладно (≤7) (Табл. 1).

Таблица 1. Разлики в променливите сред участниците с ДПН и ДПН с болка

Променливи	**ДПН**	**ДПН с болка**	***P***
Възраст (год)	60.56 ± 11.45	62.34 ± 10.87	< 0.01*
Мъжки пол (%)	52.61	48.54	0.132
ИТМ (кг/м^2)	30.86 ± 5.49	25.79 ± 3.96	0.691
Семейни (%)	94.23	91.22	0.115
Пушачи (%)	28.85	29.15	0.086
Давност на диабета (год)	6.8 ± 5.3	7.64 ± 3.51	< 0.01*
Гликиран хемоглобин (%)	8.08 ± 0.84	8.67 ± 2.16	0.313
DN4 score	3.61 ± 1.41	6.24 ± 1.84	< 0.01*

* $p<0.05$

В това проучване резултатите от DN4 са използвани за определяне на разпространението на заболяването за всяко изследвано лице. След това е определен общ резултат за въпросника за скрининг. Свързани рискови фактори за ДПН са по-напреднала възраст > 60 години (OR:4.2; 95% CI: 1.4-12.3), лечение с инсулин (OR:2.0; 95% CI: 1.0-4.0), по-високи нива на HbA1c (OR:1.1; 95% CI: 1.0-1.3) и по голяма давност на диабета (OR:1.2: 95%: CI: 1.0-1.4).

Пациентите със захарен диабет, които в момента са активни пушачи, имат 6.17 пъти по-голяма вероятност да развият ДПН с болка в сравнение с тези, които никога не са пушили [OR: 6.17; 95%CI:2.3-16.9]. Другият идентифициран фактор за болкова форма на заболяването е продължителността на диабета. Участниците с продължителност на ЗД от 5 до 10 години имат 3.32 пъти по-голяма вероятност да развият болкова форма в сравнение с тези с продължителност на ЗД под 5 години [OR: 3.32; 95% CI: 1.3-8.5].

4. ОБСЪЖДАНЕ

Това проучване имаше за цел да оцени разпространението и свързаните фактори с ДПН с болка и без болка. В настоящото проучване, разпространението на ДПН с болка сред пациентите със захарен диабет е 14.2%. Този резултат е в съответствие с проучвания в Турция (Erbas, 2011) и в Белгия (Van Acker, 2009), но е по-нисък от данните получени при други проучвания (Ziegler, 2018). От друга страна, проучвания във Франция отчитат 8% честота на заболяването (Wu, 2007). Възможните обяснения за тези разлики могат да се

дължат на големината на извадките, различни методи, използвани за скрининг, продължителност на изследването или разлики в здравните системи.

Настоящото проучване разкри, че вероятността от ДПН с болка е по-висока при пациенти с продължителност на диабета над 5 години. Това откритие е потвърдено и от други автори (Garoushi, 2019). Въпреки, че точните механизми не са ясни, тази връзка може да се обясни с продължителната хронична хипергликемия, която причинява активиране на множество биохимични пътища, което предизвиква оксидативен стрес в невроните и води до нервна исхемия и увреждане (Liu, 2019).

В унисон с други данни, това проучване показа, че тютюнопушенето води до повишаване на риска от ДПН с болка (Garoushi, 2019; Liu, 2019). Връзката между тютюнопушенето и ДПН може да се обясни с факта, че тютюнопушенето води до оксидативен стрес, системно възпаление, ендотелна дисфункция и има директен токсичен ефект върху невроните (Liu, 2019).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведеното проучване показа 43.2% разпространение на ДПН и 14.5% честота на ДПН с болка. Ранното откриване на заболяването и подходящи интервенции са важни за високорискови пациенти.

БИБЛИОГРАФИЯ

Дошева, В., Тренова, А., & Манова, М. (2013). Увреждане на Н. Вагус при диабетна полиневропатия. Научни трудове на Съюза на учените–Пловдив. Серия Г: Медицина, фармация и дентална медицина, 15, 26-28.

Каменов, З., Парапунова, Р., & Георгиева, Р. (2009). Честота на диабетната невропатия. J Clin Med, 2(3), 39-48.

Aho, T., Mustonen, L., Kalso, E., & Harno, H. (2020). Douleur Neuropathique 4 (DN4) stratifies possible and definite neuropathic pain after surgical peripheral nerve lesion. European journal of pain (London, England), 24(2), 413–422.

Çakici, N., Fakkel, T. M., Van Neck, J. W., Verhagen, A. P., & Coert, J. H. (2016). Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. Diabetic medicine, 33(11), 1466-1476.

Erbas, T., Ertas, M., Yucel, A., Keskinaslan, A., Senocak, M., & TURNEP Study Group. (2011). Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. Journal of Clinical Neurophysiology, 28(1), 51-55.

Garoushi, S., Johnson, M. I., & Tashani, O. A. (2019). A cross-sectional study to estimate the point prevalence of painful diabetic neuropathy in Eastern Libya. BMC Public Health, 19(1), 1-7.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: https://www.diabetesatlas.org. Accessed 22 July 2022.

Iqbal, Z., Azmi, S., Yadav, R., Ferdousi, M., Kumar, M., Cuthbertson, D. J., ... & Alam, U. (2018). Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. Clinical therapeutics, 40(6), 828-849.

Levterova, B., Naydenov, V., Todorov, P., & Leterov, G. (2018). Prevalence and impact of peripheral neuropathy on quality of life in patients with diabetes mellitus pilot study. Trakia J Sci, 16(Suppl 1), 71-6.

Liu, X., Xu, Y., An, M., & Zeng, Q. (2019). The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. PloS one, 14(2), e0212574.

Peltier, A., Goutman, S. A., & Callaghan, B. C. (2014). Painful diabetic neuropathy. Bmj, 348.

Santos, J. G., Brito, J. O., de Andrade, D. C., Kaziyama, V. M., Ferreira, K. A., Souza, I., Teixeira, M. J., Bouhassira, D., & Baptista, A. F. (2010). Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. The journal of pain, 11(5), 484–490.

Snyder, M. J., Gibbs, L. M., & Lindsay, T. J. (2016). Treating painful diabetic peripheral neuropathy: an update. American family physician, 94(3), 227-234.

Spallone, V., Morganti, R., D'amato, C., Greco, C., Cacciotti, L., & Marfia, G. A. (2012). Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. Diabetic Medicine, 29(5), 578-585.

Van Acker, K., Bouhassira, D., De Bacquer, D., Weiss, S., Matthys, K., Raemen, H., ... & Colin, I. M. (2009). Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. Diabetes & metabolism, 35(3), 206-213.

Wu, E. Q., Borton, J., Said, G., Le, T. K., Monz, B., Rosilio, M., & Avoinet, S. (2007). Estimated prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in adults with diabetes in France. Current medical research and opinion, 23(9), 2035-2042.

Ziegler, D., Landgraf, R., Lobmann, R., Reiners, K., Rett, K., Schnell, O., & Strom, A. (2018). Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). Diabetes research and clinical practice, 139, 147-154.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ПСИХИЧНО ЗДРАВЕ НА СТУДЕНТИТЕ ПО МЕДИЦИНА В БЪЛГАРИЯ –ПИЛОТНО ПРОУЧВАНЕ

Евстати Левтеров[1], Георги Янков[2], Иво Митрев[3], Боряна Левтерова[4]
1 МФ, МУ-София;2 МФ, МУ-Пловдив;3 Катедра по психиатрия и медицинска психология, МФ, МУ- Пловдив;4ФОЗ, МУ-Пловдив

MENTAL HEALTH OF MEDICAL STUDENTS IN BULGARIA – A PILOT STUDY

Evstati Levterov[1], Georgi Yankov[2], Ivo Mitrev[3], Boryana Levterova[4]
1 Faculty of Medicine, MU- Sofia; 2 Faculty of Medicine, MU-Plovdiv; 3 Department of Psychiatry and Medical Psychology, Faculty of Medicine, MU-Plovdiv; 4 Faculty of Public Health, MU- Plovdiv

Abstract: One of the main functions of medical universities is to train physicians to meet the healthcare needs of patients and promote public health. This is usually achieved through difficult training curriculum and programs in which high levels of motivation, intelligence and stamina are expected. Medical education can directly contribute to the development of psychological distress in medical students, and this can lead to severe consequences such as impaired academic performance, impaired competency, medical errors, and attrition from medical school. This study aimed to assess the prevalence of anxiety and depressive symptoms among Bulgarian medical students.

Keywords: mental health, medical students, Bulgaria

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Депресията е психично разстройство, характеризиращо се със загуба на интерес и удоволствие, намалена жизненост, чувство за вина или ниска самооценка, разстроен сън и/или апетит, лоша концентрация (Lee, 2020) и е водещ фактор, свързан с психичното здраве, който допринася за глобалната тежест на заболяванията (WHO, 2017).

Проучвания установяват, че депресивните състояния са по-разпространени при студенти по медицина в сравнение с общото население, вероятно поради специфични стресови фактори като голямо академично натоварване, високи очаквания, силна конкуренция и среща със смъртта и човешкото страдание (Tian-Ci Quek, 2019; Rotenstein, 2016). Медицинското образование може пряко да допринесе за развитието на психологически дистрес и от там до последици като влошено академично представяне, лекарски грешки и дори до отпадане от университета (Pacheco, 2017).

Медицинските университети имат за цел да обучават и създават компетентни и съпричастни лекари, които да се грижат за здравето на пациентите и да насърчават общественото здраве (Zeng, 2019). Обучението по медицина има една от най-трудните академични програми в сравнение с други професии и изисква от младежите да посветят много време и емоционалната ангажираност (Pacheco, 2017). Високите нива на стрес могат да доведат до влошаване на целенасоченото внимание и концентрация, до намалена работоспособност, депресия и други стрес–индуцирани разстройства (Rotenstein, 2016). Здравословното състояние и разпространението на здравословни навици при студентите медици е от голямо значение за общественото здраве, защото от тях се очаква да

възстановяват и опазват здравето на населението (Георгиева, 2014). За предотвратяване на депресивни симптоми при бъдещите лекари е необходимо ранно им откриване и предприемане на превантивни интервенции (Pacheco, 2017).

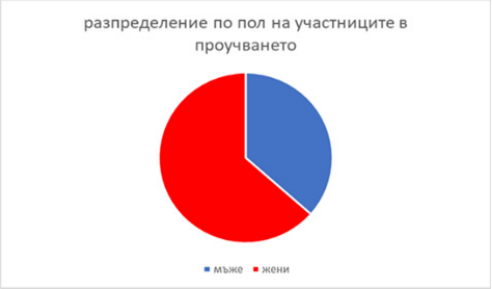
Това проучване имаше за цел да оцени честотата на тревожност и депресивни симптоми сред студенти по медицина.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведе се наблюдателно срезово проучване сред студенти по медицина след първи курс на обучение в двата най-големи медицински университета в България: МУ-София и МУ-Пловдив. Използвани са преведени и валидирани на български език инструменти: Patient Health Questionnaire (PHQ-9) и The Perceived Stress Scale (PSS). Анкетните карти са разработени с помощта на Google Forms за събиране на данни, добавен е раздел за социо-демографски и други характеристики. PHQ-9 е въпросник за самопопълване, измерващ депресивни симптоми, разработен от Spitzer и кол (Spitzer, 1999). Анкетираните оценяват девет области, които са базирани на критерии DSM-IV, а оценката е по 3-степенна скала на Likert за техните чувства през последните 2 седмици. Общият резултат (PHQ-9 score) варира от 0 до 27, като по-високите резултати показват по-тежки депресивни симптоми (0–4=няма депресия; 5–9 =лека форма на депресия; 10–14=умерена депресия; 15–19=умерена до тежка депресия; 20–27=тежка депресия) (Kroenke, 2001). Статистическият анализ се проведе с SPSS, v 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. РЕЗУЛТАТИ

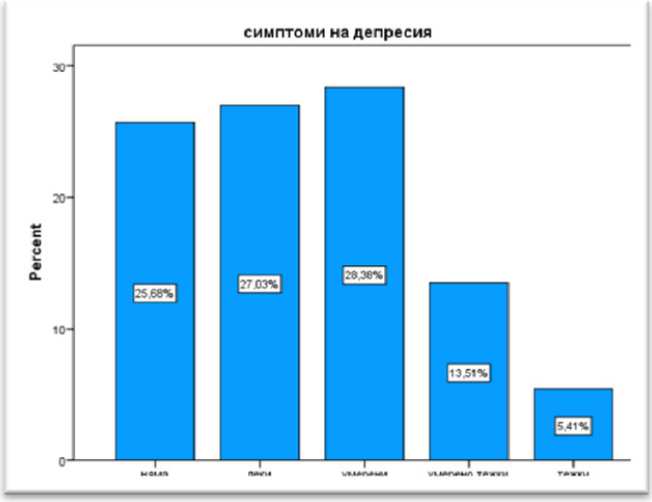
В проучването участваха 74 студента на средна възраст 23.3±2.75 (възрастов диапазон 21–24 години). По голямата част от участниците са жени 47 (63.5 %) и в трети курс (66; 89.2 %) (виж фиг.1). Всеки втори студент (46, 62.2 %) живее с родители/семейство, следвани от тези, които живеят сами 31.1 %.



Фигура 1. Разпределение на участниците по пол

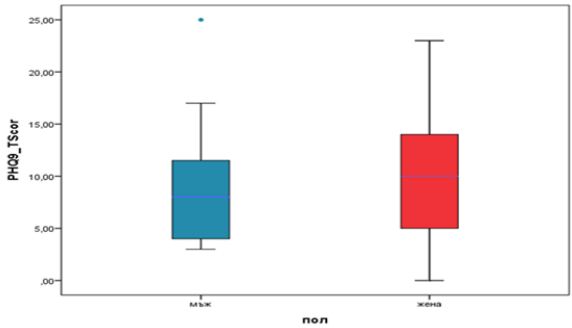
Средният PHQ-9 score е 9.3 ± 5.4 (диапазон 0-26). Резултатите сочат, че 74.43 % от студентите имат симптоми на временна депресия с PHQ score ≥ 4. От тях около 30% има PHQ-9 score ≥10 (95% CI: 22.8 ± 36.7).

На фигурата 2 е дадено разпределение според ниво на тежест на депресивната симптоматика сред студентите по медицина, получено чрез категоризиране на резултата PHQ-9 в пет степени: няма симптоми, леки, умерени, умерено-тежки и тежки симптоми.



Фигура 2. Разпределение според ниво на тежест на депресивната симптоматика сред студентите по медицина

Лицата от женски пол имат по-висока честота на депресивна симптоматика (виж фиг. 3). По-висока е честотата на депресивна симптоматика и при студенти по медицина втори курс, следвани от тези в трети.



Фигура 3. Разпределение на PHQ-9 score и пол на участниците в проучването

4. ОБСЪЖДАНЕ

Програмите за медицинско обучение имат за цел да създадат информирани, знаещи, компетентни професионалисти, които да предоставят цялостни здравни грижи за населението. За да се постигне тази цел, програмите са подробни и сложни и това може да повлияе отрицателно върху психическо и физическо здраве на студентите (Pacheco, 2017). Разпространението на депресивната симптоматика в нашата извадка е сравнително висока – всеки трети участник съобщава за симптоми ва временна депресия. Този пик може да се дължи на много фактори като промените в начина на живот и социалната изолация по време на Ковид пандемията, продължителното обучение в електронна среда, трудности при реализация за завършващите студенти, като подобни резултати съобщават и други изследователи (Halperin, 2021; Nakhostin-Ansari, 2020).

В нашата извадка студентките по медицина, особено тези в трети курс са по-уязвими към депресивни симптоми. Подобни данни докладват и Onyishi и кол., които откриват по-висока честота на депресия при студентките по медицина, отколкото при техните колеги мъже (Onyishi, 2016). Нашето проучване установи, че по-високи нива на депресивна симптоматика докладват студентите в предклиничните години, докато други

изследователи установяват, че студентите изпитват повече стрес с напредване на медицинското образование (Георгиева, 2019). Не се откри разлика в честотата на докладване на депресия и семейното положение на студента. Rotenstein и кол. докладват подобни данни - семейното положение не е важен предиктор на депресия, но самотните студенти по-често имат депресивна симптоматика от женени колеги, благодарение на социалната подкрепа, която партньорът предлага (Rotenstein, 2016).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усилия, насочени към идентифициране и оценка на студентите в риск от депресивна симптоматика и тяхното проследяването е много важно за психичното здраве на бъдещите лекари. Необходими са допълнителни проучвания, които да оценят възможни фактори, допринасящи за депресия, особено инфраструктурата на образователната система, вредни навици и съпътстващи хронични заболявания. Изучаването и съхранението на психичното благополучие на студентите по медицина е изключително важно за здравеопазването и общественото здраве. Здравите студенти по медицина вероятно ще станат здрави лекари, които след това могат да моделират и насърчават здравословен начин на живот за своите пациенти.

БИБЛИОГРАФИЯ

Георгиева Е., Велкова А., Ватансевер М., Христов Н., Пешева П., Симеонова Й., ... & Димитрова, Д. (2019). Сравнително проучване на психичното здраве при студенти по медицина в две държави. Социална медицина, 3,10.

Георгиева, Е. (2014). Мениджмънт на стреса в медицината. Издателство" Фльорир".

Halperin, S. J., Henderson, M. N., Prenner, S., & Grauer, J. N. (2021). Prevalence of anxiety and depression among medical students during the Covid-19 pandemic: a cross-sectional study. Journal of medical education and curricular development, 8, 2382120521991150.

Kroenke, **K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B.** (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. Journal of general internal medicine, 16(9), 606–613.

Lee, Y., Brietzke, E., Cao, B., Chen, Y., Linnaranta, O., Mansur, R. B., ... & McIntyre, R. S. (2020). Development and implementation of guidelines for the management of depression: a systematic review. Bulletin of the World Health Organization, 98(10), 683.

Nakhostin-Ansari, A., Sherafati, A., Aghajani, F., Khonji, M. S., Aghajani, R., & Shahmansouri, N. (2020). Depression and anxiety among Iranian medical students during COVID-19 pandemic. Iranian journal of psychiatry, 15(3), 228.

Onyishi, M., Talukdar, D., Sanchez, R., Olaleye, A. O., & Medavarapu, S. (2016). Prevalence of clinical depression among medical students and medical professionals: a systematic review study. Archives of medicine, 8(6), 0-0.

Pacheco, J. P., Giacomin, H. T., Tam, W. W., Ribeiro, T. B., Arab, C., Bezerra, I. M., & Pinasco, G. C. (2017). Mental health problems among medical students in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Brazilian Journal of Psychiatry, 39, 369-378.

Rotenstein, L. S., Ramos, M. A., Torre, M., Segal, J. B., Peluso, M. J., Guille, C., ... & Mata, D. A. (2016). Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students: a systematic review and meta-analysis. Jama, 316(21), 2214-2236.

Spitzer, R. L., **Kroenke, K., Williams, J. B., Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group, & Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group**. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Jama, 282(18), 1737-1744.

Tian-Ci Quek, T., Wai-San Tam, W., X. Tran, B., Zhang, M., Zhang, Z., Su-Hui Ho, C., & Chun-Man Ho, R. (2019). The global prevalence of anxiety among medical students: a meta-analysis. International journal of environmental research and public health, 16(15), 2735.

WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Division of Mental Health; 2017.

Zeng, W., Chen, R., Wang, X., Zhang, Q., & Deng, W. (2019). Prevalence of mental health problems among medical students in China: A meta-analysis. Medicine, 98(18).

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ЕФЕКТ НА SIDERITIS SCARDICA ПРИ ОТОК НА ЗАДНА ЛАПА, ПРЕДИЗВИКАН С КАРАГЕНАН ПРИ WISTAR ПЛЪХОВЕ

Николай Янчев, Делян Делев, Наталия Вилмош,
Катедра „Фармакология и клинична фармакология“, Медицински Университет Пловдив, Бул.„Васил Априлов“ 15 А, Пловдив 4002, България

SIDERITIS SCARDICA REDUCES CARRAGEENAN – INDUCED PAW EDEMA IN WISTAR RATS.

Nikolay Yanchev, Delian Delev, Natalia Vilmosh,
Department of Pharmacology and Clinical pharmacology, Medical University Plovdiv, 15 A"Vasil Aprilov" Blvd., 4002 Plovdiv, Bulgaria

Abstract

Introduction: Medicinal plants from the genus Sideritis, Lamiaceae have been well studied for their antiinflammatory properties. *Sideritis scardica* is a species, endemic to some Balkan countries, and carries its name from the Greek word “sideros”, meaning iron, as it is believed that the plant was used by ancient soldiers to heal wounds, caused by cutting weapons.

Aim: The study aimed to assess anti-inflammatory effect of a dry hydromethanolic extract from Sideritis scardica, Lamiaceae.

Materials and methods: To investigate the anti-inflammatory effect, male Wistar rats have been orally administered a solution of dry hydromethanolic extract daily for 4 weeks at doses of 100, 200, and 400 mg/kg body weight. A negative control group was treated with saline, and a reference group was injected with diclofenac on the day of the experiment. Solution of 1% carrageenan was injected to induce hind paw edema and the volume was measured via plethysmometer device. Statistical analysis was performed with One-Way ANOVA Tukey’s test, IBM SPSS 19.0 software.

Results: The measurement of the paw volume showed statistically significant reduction of the edema after the 4th hour, as results were similar to the effect of diclofenac, used as reference substance.

Conclusion: The study contributes to a better understanding of the future pharmacological applications of this medicinal plant and gives additional information on the possible mechanism of action of the anti-inflammatory effect of Sideritis Scardica.

Keywords: Sideritis, scardica, inflammation, Wistar, carrageenan

Въведение

Богати на полифенолни съединения, флавоноиди и органични киселини, видовете Sideritis са свързват с противовъзпалителен ефект от векове. Извършени са многобройни изследвания с липо- и хидрофилни екстракти от различни видове растения Sideritis, както и отделни съединения от техния химичен профил, използвайки експеримента с оток на задната лапа. *Sideritis scardica*, наричан още пирински или мурсалски чай е растение - ендемит за България и други страни на Балканския полуостров и носи името си от гръцката дума "sideros", което означава желязо, тъй като се смята, че растението е използвано от древните войници за лекуване на рани, причинени от режещи оръжия. [1,2,3] Класическият модел на остро предизвикано от карагенан възпаление с оток на задната лапа при гризачи е представен от Winter et al през 1962 г. Експериментът включва инжектиране на 1 до 3 процента карагенан и оценка на дебелината на лапата или чрез плетизмометър – устройство, което измерва малки промени в обема и оток (задържане на течности), за да се оцени възпалителния отговор.[4]

Цел

Проучването има за цел да оцени противовъзпалителния ефект на сух хидрометанолов екстракт от Sideritis scardica, Lamiaceae.

Материали и методи

30 броя бели мъжки плъхове порода Вистар бяха получени от Вивариума на Медицински Университет Пловдив (Разрешително No 254 от Българска агенция по безопасност на храните.) Животните бяха отглеждани при стандартни лабораторни условия : 12-12 часа тъмнос-светъл цикъл , 45% онтоситлена влажност на въздуха, темепратура от 26,5+-10 С и свободен достъп до храна и вода. Разпредели бяха по групи от по 6 животни и разрешение на етична комисия към МУ Пловдив.Животните бяха разпределени в 5 Групи от по 6 животни.

Група 1 – третирана с физиологичен разтвор, инжектирана с 1% разтвор на карагенан в деня на експеримента.

Група 2 – третирана с диклофенак, 25mg/kg, инжектирана с 1% разтвор на карагенан в деня на експеримента.

Група 3 – третирана с екстракт от Sideritis scardica в доза 100 mg/kg 4 седмици, инжектирана с 1% разтвор на карагенан в деня на експеримента.

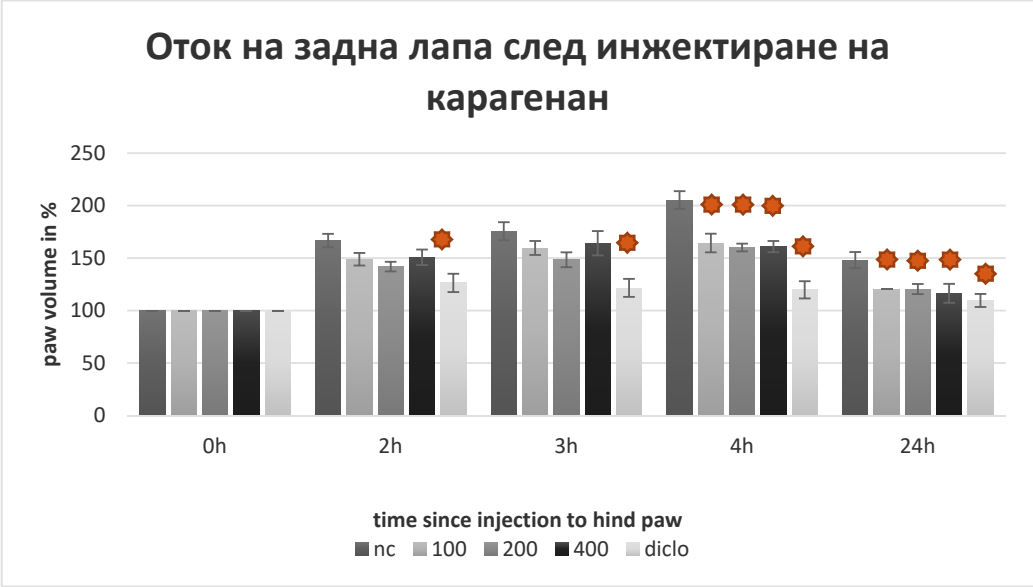
Група 4 - третирана с екстракт от Sideritis доза 200 mg/kg 4 седмици, инжектирана с 1% разтвор на карагенан в деня на експеримента.

Група 5 - третирана с екстракт от Sideritis scardi в доза 400 mg/kg 4 седмици, инжектирана с 1% разтвор на карагенан в деня на експеримента.

Резултатите от изследването бяха обработени със статистическа програма IBM SPSS 26, като бе проведен статистически анализ за сигнификантна разлика 1 Way ANOVA Tukey's $p<0.05$.

Резултати

Получените от нас резулатати показват сигнификантно намаление на отока на 4 час в сравнение с позитивната контрола при всички дози като ефектът дозозависимо е между 40 – 45 % редукция на едемата. На 24ия час също е документирано сигнификантна редукция на имунния отговор 30 – 40 % , като резулатите се доближават до тези от диклофенак, като това вероятно се дължи на късия полуживот на диклофенака .



Дискусия

Карагенанът действа по пътя на Bcl10, NF-κB, IκBα, за да активира медиаторите на възпалението. Този път първоначално включва етапи на фосфорилиране, последвани от ядрена транслокация на фосфо-NF-κB. Това задейства транскрипцията и транслацията на възпалителни биомаркери като COX, NOS, IL-6 и др. Възпалението причинява много ефекти. Един от ефектите е вазодилатация на капилярите/кръвоносните съдове. Под повърхността, където е приложен карагенан, възпалението причинява разширяване на капилярите под кожата. По този начин се увеличава притока на кръв към зоната. Така, каскадното освобождаване на цитокини като TNF alpha предхожда освобождаването на циклооксидаза (COX) и симпатикомиметичен амин. [5]

Множество колективи извършват екперименти за противовъзпалителна активност с липо- и хидрофилни екстракти от различни видове Sideritis [6,7,8], както отдлени фракции [9] от химичния им профил. Проведени са и изследвания с изолирани субстанции от състава – флавоноиди, иридоиди и дитерпени.[10,11,12], като повечето експерименти докладват изявена антифнфламаторна активност в късната фаза навъзпалението. Резултатите от

текущото изследване потвърждават този ефект.Това позволява интерпретация на евентуален механизъм на действие, който освен инволвирането на проинфламаторни цитокини, говори и за евентуално вазимодействие с COX, както и пряко излолиране на ROS чрез антиоксидатна активност.

Заключение

Резултатите показват значителен противовъзпалителен ефект на екстракта от *Sideritis scardica* и са в съответствие с тези, получени за други видове от рода Sideritis. Проучването допринася за по-доброто разбиране на фармакологичните свойства на това лечебно растение и спомага за по-нататъшното разширяване на употребата му при показания, свързани с възпаления като невродегенеративни заболявания. Това изследване е част от програмата за докторантски и постдокторантски проекти на МУ Пловдив за 2022 г.

Библиография

[1] Aneva, I. et al. “Genus Sideritis, section Empedoclia in southeastern Europe and Turkey – studies in ethnopharmacology and recent progress of biological activities.” DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 27 (2019): 407-421

[2] Todorova M, Trendafilova A (2014) Sideritis scardica Griseb., an endemic species of Balkan peninsula: Traditional uses, cultivation, chemical composition, biological activity. J Ethnopharmacol 152, 256–265

[3] González-Burgos E, Carretero ME, Gómez-Serranillos MP. Sideritis spp.: uses, chemical composition and pharmacological activities--a review. *J Ethnopharmacol*. 2011;135(2):209-225. doi:10.1016/j.jep.2011.03.014

[4] Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1962;111(3):544-547. doi:10.3181/00379727-111-27849

[5] Necas J., Bartosikova L. (2013): Carrageenan: a review. Veterinarni Medicina, 58: 187-205.

[6] de las Heras B, Vivas JM, Villar A. Anti-inflammatory activity of Sideritis javalambrensis extracts. J Ethnopharmacol. 1994 Jan;41(1-2) 15-17. doi:10.1016/0378-8741(94)90053-1. PMID: 8170155

[7] Menghini L, Massarelli P, Bruni G, Menghini A. Preliminaryevaluation on anti-inflammatory and analgesic effects of Sideritis syriacaL. herba extracts. J Med Food. 2005;8:227–31

[8] Hernández-Pérez, M & Sánchez-Mateo, Candelaria Del Carmen & Montalbetti-Moreno, Y & Rabanal, Rosa. (2004). Studies on the analgesic and anti-inflammatory effects of Sideritis candicans Ait. var. eriocephala Webb aerial part. Journal of ethnopharmacology. 93. 279-84. 10.1016/j.jep.2004.03.044

[9] Godoy, A & Heras, Beatriz & Vivas, Jaenzy & VILLAR, Angel. (2000). Anti-Inflammatory Properties of a Lipid Fraction Obtained from Sideritis javalambrensis.. Biological & pharmaceutical bulletin. 23. 1193-7. 10.1248/bpb.23

[10] Navarro A, de las Heras B, Villar AM. Andalusol, a diterpenoid with anti-inflammatory activity from Siderits foetens Clemen. Z Naturforsch C J Biosci. 1997;52(11-12):844-849. doi:10.1515/znc-1997-11-1219

[11] Küpeli E,Şahin P, Yeşilada E, Calis I, Ezer N.In vivo anti-inflammatory and antinociceptive activity evaluation of phenoliccompounds from Sideritis stricta. Z Naturforsch. 2007b;62c:519–25

[Akcos Y, Ezer N, ÇalisİI, Demirdamar R, Tel BC. Polyphenoliccompounds ofSideritis lyciaand their antiinflammatory activity.Pharm Biol. 1999;37:118

[12]TadićVM, Jeremic I, Dobric S, Isakovic A, Markovic I, TrajkovicV, et al. Anti-inflammatory, gastroprotective, and cytotoxic effectsofSideritis scardicaextracts. Planta Med. 2012b;78:415–2

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

АНТИОКСИДАНЕН И ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛЕН ЕФЕКТ НА SATUREJA MONTANA И ДВЕ ОТ АКТИВНИТЕ СЪЕДИНЕНИЯ, ОТКРИТИ В РАЗЛИЧНИТЕ ИЗВЛЕЦИ НА ЛЕЧЕБНОТО РАСТЕНИЕ – РОЗМАРИНОВА КИСЕЛИНА И КАРВАКРОЛ

Наталия Вилмош
Катедра „Фармакология и клинична фармакология“, Медицински факултет, Медицински Университет Пловдив

ANTIOXIDANT AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF SATUREJA MONTANA AND TWO OF THE ACTIVE INGREDIENTS, FOUND IN THE DIFFERENT EXTRACTS FROM THE MEDICAL PLANT – ROSMARINIC ACID AND CARVACROL

Natalia Vilmosh
Department of Pharmacology and clinical pharmacology, Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

Резюме

Свръхпроизводството на свободни радикали води до развитие на оксидативен стрес и възпаление. В превенцията и като част от комплексното лечение на тези два патологични процеса съществено значение имат молекулите от природен произход като феноли, флаваноиди и техните производни.

Розмариновата киселина е съединение с фенолна структура, проявяващо противовирусни, антибактериални, антиоксидантни и противовъзпалителни ефекти, открито в голям брой лечебни растения, принадлежащи към семействата Boraginaceae и Lamiaceae. Активността й по отношение на свободните радикали е доказана по методите DPPH и редуциране на железни йони, както и in vivo посредством повлияване на активността на про- и антиоксидантни ензими. Розмариновата киселина проявява и значителен антиинфламаторен ефект чрез блокиране на COX-2, потискане на експресията на провъзпалителни цитокини и намаляване на инфилтрацията на възпалените тъкани с активирани CD4+ и CD8+ Т-лимфоцити.

Карвакролът е фенол, установен в етеричните масла на различни представители на семейство Lamiaceae, който проявява голям брой фармакологични ефекти. Подобно на розмариновата киселина способността на карвакрола да неутрализира свободните радикали е установена чрез DPPH и ABTS методи, както и чрез измерване на активността на ендогенните антиоксидантни ензимни системи. Противовъзпалителният му ефект се дължи на способността на този фенол да инхибира COX и да понижава проинфламаторните цитокини.

Satureja montana е лечебно растение, разпространено в България, с доказан антиоксидантен ефект, който се дължи на откритите в различните извлеци розмаринова киселина и карвакрол. Данните по отношение на други фармакологични ефекти на Satureja montana са ограничени.

Ключови думи: Satureja montana, карвакрол, розмаринова киселина, оксидативен стрес, възпаление, антиоксиданти, противовъзпалителна активност

Въведение

Свободните радикали, наречени още оксиданти, се произвеждат в резултат на редица ензимни и неензимни реакции в дихателните вериги на митохондриите, процесите на фагоцитоза и чернодробните ензими от системата на P450. (Pizzino G, 2017) Оксидантите участват в редица физиологични процеси като контрол на съдовия тонус, пролиферация и диференциация на клетки, вродения и придобит имунен отговор, клетъчното сигнализиране. (Weidinger A, 2015; Pizzino G, 2017) Нивата на свободните радикали в организма се влияят от редица фактори - ултравиолетова радиация, контакт с пестициди и инсектициди, вредни навици, прием на лекарства. (Sharifi-Rad M, 2020) Свръхпроизводството им, при което ендогенните антиоксидантни системи не успяват да ги неутрализират, се означава като оксидативен стрес, който има важна патогенетична роля в развитието на голям брой хронични соматични и психиатрични заболявания. (Forman HJ, 2021)

Съществува тясна връзка между оксидативния стрес и възпалението.(Hussain T, 2016) Последното може да бъде провокирано от повишени нива на оксидантите. (Biswas SK, 2016) Същевременно клетките, участващи в инфламаторния отговор, произвеждат свободни радикали. (Zuo L, 2019) По този начин двата процеса взаимно се засилват. (Biswas SK, 2016)

Острото възпаление има важна функция в човешкия организъм за елиминиране на увреждащ агент или възстановяване в следствие на настъпило увреждане. (Chen Y, 2019) От друга стана неконтролираният инфламаторен отговор, към който спада хроничното ниско степенно възпаление, характеризиращо се с непрекъсната активация и ниска ефективност на имунната система, може да доведе до развитието на хронични заболявания. (Chen Y, 2019; Soysal P, 2020)

Терапия на хроничното ниско-степенно възпаление включва голям брой лекарствени средства от различни групи – ангиотензин рецепторни блокери, бигваниги, омега 3 мастни киселини, витамин D. (Custodero C, 2018) Интерес представляват молекулите с природен произход като флаваноиди, фенолите и техните производни, които проявяват не само противовъзпалителен, но и антиоксидантен ефект. (Custodero C, 2018) Те принадлежат към групата на природните екзогенни антиоксиданти, които заедно със синтетичните намират все по-голямо приложение в комплексното лечение на диабета, сърдечно-съдовите и малигнени заболявания, катаракта. (Rasheed A, 2019; Neha K, 2019)

Розмариновата киселина е фенолна киселина с химична формула $C_{18}H_{16}O_8$.(PubChem) Представлява водно разтворимо съединение, намерено за пръв път в екстракт от розмарин – Rosmarinus officinalis, а в последствие в повече от 240 вида от семействата Boraginaceae и Lamiaceae. (Luo C, 2020) Розмаринова киселина е открита и във водни и алкохолни екстракти на Satureja montana. (Gomes F, 2020; Hassanein HD, 2014) Установени са противовирусни, антибактериални, антиоксидантни и противовъзпалителни ефекти на фенолната киселина. (Elufioye TO, 2019)

Розмариновата киселина проявява антиоксидантен ефект in vitro и in vivo. (Lu.C, 2017; Aldodhachi FEH, 2021) Това фенолно съединение неутрализира дозозависимо свободните радикали в 2,2-Дифенил-1-Пикрилхидразил теста (DPPH), сравнимо с витамин C, използван като стандарт. (Aldodhachi FEH, 2021) Подобни резултати са установени и при втория, често използван тест – неутрализиране на водорен пероксид. (Aldodhachi FEH, 2021) В допълнение розмариновата киселина стимулира редуцирането на тривалентни железни йони – Fe^{3+} до двувалентни Fe^{2+}. (Aldodhachi FEH, 2021)

Съединението стимулира ендогенната антиоксиданта защита на организма, стимулирайки експресията на ензими като каталаза, супероксид дисмутаза и хем оксигеназа. (Fernando PM, 2016) Различни изследователски екипи са установили увеличаване на синтезата на глутатион, както и повлияване на индуцируемата азотен оксид синтаза (iNOS) в следствие приложение на розмаринова киселина. (Lu.C, 2017)

Розмариновата киселина проявява значителен противовъзпалителен ефект в различни инфламаторни модели. (Luo C, 2020; Gautam Rk, 2019) Това фенолно съединение намалява отока на лапата индуциран от карагенин в едноименния тест. (Boonyarikpunchai W, 2014) Трябва да се отбележи, че инхибирането на инфламаторния отговор е дозозависимо и по-силно изразено в късната фаза на теста, което предполага инхибирането на синтезата на простагландин Е2 (PGE2) като основен механизъм на противовъзпалително действие. (Boonyarikpunchai W, 2014; Rocha J, 2015) В подкрепа на тази хипотеза други изследователи установяват намаляване на експресията на информационна РНК (иРНК) на циклооксигеназа 2 (COX-2) след приложение на розмаринова киселина. (Jin BR, 2017) Противовъзпалителния ефект на тази фенолна киселина е сравним с този на нестероидните противовъзпалителни средства, което допълнително потвърждава повлияването на COX-2 като най-вероятен механизъм на антиинфламаторно действие. (Rocha J, 2015)

Ефект на това фенолно съединение е установен и по отношение Т клетките. (Luo C, 2020) Фенолното съединение, намалява инфилтрацията на възпалените тъкани с активирани CD4+ и CD8+ Т-лимфоцити. (Luo C, 2020) Други по-ранни проучвания установяват, че розмариновата киселина индуцира процеса на апоптоза в активирани Т-клетки. (Luo C, 2020) В допълнение към тези механизми на действие тази фенолна киселина намалява броя на еозинофили и неутрофили. (Nadeem M, 2019)

По нови изследвания намират корелация между намалената генна експресия и серумни нива на някои инфламаторни цитокини и третиране с розмаринова киселина. (Ma R, 2018) Основните изследвани цитокини са IL-1b и IL-6, които са понижени от това фенолно съединение в различни възпалителни модели. (Luo C, 2020) Нивата на друг ключов цитокин в инфламаторната каскада – TNF-a също са намалени след приложение на розмаринова киселина. (Ma R, 2018) Потискащ ефект е отчетен и по отношение на нуклеарен фактор кВ – NF-kB и други възпалителни протеини. (Zhao L, 2018)

Карвакролът е друго фенолно съединение, открито в етеричните масла на различни представители на семейство Lamiaceae – мащерка, риган, чубрица, липа. (Khalaf AAA, 2021; Mohammedi Z, 2017) В най-големи количества е открит в екстрактите от Satureja montana, Satureja hortensis, Origanum vulgare, Zataria multiflora Boiss. (Khazdair MR, 2018) Представлява естер на тимола с химично име 5-изопропил-2-метилфенол и има химична формула $C_{10}H_{14}O$. (PubChem)

Доказани са редица фармакологични ефекти на карвакрола, сред които антиоксидантни, противовъзпалителни, противомикробни, противотуморни, антипаразитни, органопротективни. (Mohammedi Z, 2017)

Като антиоксидант карвакрола има по-изразена способност да неутрализира свободните радикали в сравнение с други летливи съединения. (Sharifi-Rad M, 2018) Екстрацелуларни анализи установяват, че този фенол проявява антиоксидантна активност в DPPH теста, както и в този, използващ емулсия на линоленова киселина. (Yildiz S, 2021) Подобни резултати са намерени и в друг тест за определяне на антиоксидантна активност - 2,2‘-азино-бис(3-етилбензотиазолине-6-сулфонова киселина)) (ABTS). (Llana-Ruiz-Cabello M, 2015) При in vitro изследвания карвакролът проявява про- и антиоксидантна активност. В клетки култивирани в присъствие на карвакрол се отделя по-голямо количество кислородни радкиали, което води до по-бързо изчерпване на глутатиона. (Llana-Ruiz-Cabello M, 2015) Същевременно нивата на неензимните антиоксиданти като витамини Ц и Е са увеличени. (Sharifi-Rad M, 2018) В животински модели на органно увреждане карвакола оказва протективно действие в мозък, черен дроб и бъбреци. (Sharifi-Rad M, 2018) Повишава се активността на детоксикиращите ензими каталаза и супероксиддисмутаза и се потиска експресията на iNOS. (Xiao Y, 2018)

Подобно на розмариновата киселина карвакрола проявява антиинфламаторно действие в различни възпалителни модели. (Fachini-Queiroz FC, 2012; Silva FV, 2012; Guimarães AG, 2012) Фенолът намалява оток на ухото, индуциран с арахидонова киселина и кротоново масло. (Fachini-Queiroz FC, 2012; Silva FV, 2012) Подобни резултати са получени в модел с

предизвикване на оток на лапата с карагенан, хистамин, декстран и субстанция Р при плъхове. (Guimarães AG, 2012; Silva FV, 2012) Противовъзпалителната активност на карвакрола е сравнима с тази на нестероидните противовъзпалителни и кортикостероидите. (Fachini-Queiroz FC, 2012) Проведените допълнителни проучвания с цел изясняване на механизма на антиинфламаторно действие установяват, че фенолът инхибира сигналния път на NF-kB, потиска експресията на иРНК за COX-2, което води до намаляване на плазмения PGE2. (Lima Mda S, 2013) Според някои автори фенолното съединение блокира неселективно циклооксигеназата, потискайки и COX-1 изоформата. (Mohammedi Z, 2017; Silva.FV, 2012) Същевременно в достъпната ни литература има публикувани данни, според които карвакрола не повлиява възпалителни промени, индуцирани с простагландин Е2. (Guimarães AG, 2012)

Фенолното съединение оказва въздействие върху левкоцитите. (Ear-edema, Carrageenan, Review) Няколко автори съобщават, че карвакрола намалява броя на левкоцитите, нормализира диференциалното им броене и понижава миграцията на бели кръвни клетки към ексудативна течност като в същото време негативни промени в интактни животни не са установени. (Fachini-Queiroz FC, 2012; de Carvalho FO, 2020)

Ефект е установен и по отношение на про- и антиинфламаторните цитокини. (de Carvalho FO, 2020) Карвакрола намалява серумните концентрации на IL-1b, IL-6 и TNF-a в различни модели на възпаление (Somensi N, 2019; Ezz-Eldin YM, 2020) В допълнение този фенол потиска експресията на NF-kB. (Carv-LPS) Същевременно при нативни животни фенолът не повлиява тези инфламаторни медиатори. (Ezz-Eldin YM, 2020) Нивата на противовъзпалителните цитокини IL-10 и TGF-b се увеличават след третиране с карвакрол. (Mahmoodi M, 2019) Някои автори от достъпната ни литература изказват хипотезата, че медиирането на IL-10 е ключов фактор в противовъзпалителния ефект на фенолното съединение. (Lima Mda S, 2013; Ghorani V)

Данните за Satureja montana в достъпната литература са по-ограничени.

Балканската чубрица е диво-растящо лечебно растение, принадлежащо към семейство Lamiaceae. (Jafari F, 2016) Този представител на семейството е разпространен в България и е един от най-активните във фармакологично отношение. (Hudz N, 2020; Beshkov St, 2017) Доказани са антиоксидантен, антибактериален и противовирусен ефект на Satureja montana. (Zeliković SC, 2015) В достъпната ни литература не бяха намерени проучвания по отношение на противовъзпалителната активност на лечебното растение.

Подобно на активните съединения като карвакрол и розмаринова киселина, открити в състава на различните извлеци на Satureja montana, това лечебно растение проявява антиоксидантна активност в DPPH и ABTS методите. Способността на Satureja montana да неутрализира свободните радикали е доказана в етеричното масло, алкохолните и водни екстракти на лечебното растение. (Caprioli G, 2019) В допълнение тези извлеци увеличават дозозависимо редуцирането на железни йони в едноименния метод. (El-Makawy AI, 2019)

Неутрализирането на свободни радикали от метанолни екстракти на Satureja montana е сравнимо с това на други представители на семейството. (Hajdari A, 2016) Антиоксидантният ефект на етеричното масло на растението се счита за по-силен в сравнение с този, проявен от полярните екстракти. (Caprioli G, 2019)

В достъпната ни литература бяха открити данни за in vivo антиоксидантна активност на Satureja montana. (Vladić J, 2020) Лечебното растение увеличава активността на ендогенните антиоксиданти ензими ксантининоксидаза и глутатион редуктаза и потиска каталазата. Измерено е намаляване на глутатиона. (Vladić J, 2020)

Наличието на изразена антиоксиданта активност на различните извлеци на Satureja montana предполагат наличието на редица фармакологични ефекти. В подкрепа на тази хипотеза са редица проучвания, доказващи противовъзпалителна, антиноцицептивна, анксиолитична, антидепресивна, органопротективна активност на различните фенолни съединения в състава на балканската чубрица. Към момента в достъпната литература са публикувани данни единствено за антибактериален, антивирусен, антифунгициден и

антитуморен ефект на лечебното растение. Това е предпоставка за провеждане на изследвания за установяване или отхвърляне на по-горе изброените фармакологични ефекти, както и за установяване на най-вероятния механизъм на действие.

1. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev. 2017; 2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.
2. Weidinger A, Kozlov AV. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. Biomolecules. 2015, 15; 5(2):472-84. doi: 10.3390/biom5020472.
3. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. Front Physiol. 2020, 2; 11:694. doi: 10.3389/fphys.2020.00694. PMC7347016.
4. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. Nat Rev Drug Discov. 2021; 20(9):689-709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1.
5. Hussain T, Tan B, Yin Y, et al. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016:7432797. doi: 10.1155/2016/7432797.
6. Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016:5698931. doi: 10.1155/2016/5698931.
7. Zuo L, Prather ER, Stetskiv M, et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. Int J Mol Sci. 2019; 10; 20(18):4472. doi: 10.3390/ijms20184472.
8. Chen Y, Liu S, Leng SX. Chronic Low-grade Inflammatory Phenotype (CLIP) and Senescent Immune Dysregulation. Clin Ther. 2019; 41(3):400-409. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.02.001.
9. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. Adv Exp Med Biol. 2020; 1216:55-64. doi: 10.1007/978-3-030-33330-0_7.
10. Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2018; 46:42-59. doi: 10.1016/j.arr.2018.05.004.
11. Rasheed, A. , Azeez, R. F. A. . A Review on Natural Antioxidants. In: Mordeniz, C. , editor. Traditional and Complementary Medicine [Internet]. London: IntechOpen; 2019; doi: 10.5772/intechopen.82636
12. Neha K, Haider MR, Pathak A, et al. Medicinal prospects of antioxidants: A review. Eur J Med Chem. 2019; 15; 178:687-704. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010.
13. Luo C, Zou L, Sun H, et al. A Review of the Anti-Inflammatory Effects of Rosmarinic Acid on Inflammatory Diseases. Front Pharmacol. 2020; 28; 11:153. doi: 10.3389/fphar.2020.00153.
14. Gomes F, Dias MI, Lima Â, et al. *Satureja montana* L. and *Origanum majorana* L. Decoctions: Antimicrobial Activity, Mode of Action and Phenolic Characterization. Antibiotics (Basel). 2020; 31; 9(6):294. doi: 10.3390/antibiotics9060294.
15. Hassanein, H.D.; Ahl Hah, S.A.; Abdelmohsen, M.M. Antioxidant polyphenolic constituents of Satureja montana L. growing in Egypt. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. **2014**, 6, 578–581.
16. Elufioye, T. O., and Habtemariam, S. Hepatoprotective effects of rosmarinic acid: Insight into its mechanisms of action. BioMed. Pharmacother. 2019; 112, 108600. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108600
17. Lu, C.; Zou, Y.; Liu, Y.; et al. Rosmarinic acid counteracts activation of hepatic stellate cells via inhibiting the ROS-dependent MMP-2 activity: Involvement of Nrf2 antioxidant system. Toxicol. Appl. Pharmacol. **2017**, 318, 69–78.

18. Fernando, P.M.; Piao, M.J.; Kang, K.A.; et al. Rosmarinic Acid Attenuates Cell Damage against UVB Radiation-Induced Oxidative Stress via Enhancing Antioxidant Effects in Human HaCaT Cells. Biomol. Ther. **2016**, 24, 75–84
19. Aldoghachi FEH, Noor Al-Mousawi UM, Shari FH. Antioxidant Activity of Rosmarinic Acid Extracted and Purified from *Mentha piperita*. Arch Razi Inst. 2021; 30; 76(5):1279-1287. doi: 10.22092/ari.2021.356072.1770.
20. Gautam RK, Gupta G, Sharma S, et al. Rosmarinic acid attenuates inflammation in experimentally induced arthritis in Wistar rats, using Freund's complete adjuvant. Int J Rheum Dis. 2019; 22(7):1247-1254. doi: 10.1111/1756-185X.13602.
21. Boonyarikpunchai W, Sukrong S, Towiwat P. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid isolated from Thunbergia laurifolia Lindl. Pharmacol Biochem Behav. 2014; 124:67-73. doi: 10.1016/j.pbb.2014.05.004.
22. Rocha J, Eduardo-Figueira M, Barateiro A,et al. Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid and an extract of Rosmarinus officinalis in rat models of local and systemic inflammation. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015; 116(5):398-413. doi: 10.1111/bcpt.12335.
23. Jin, B. R., Chung, K. S., Cheon, S. Y., et al. Rosmarinic acid suppresses colonic inflammation in dextran sulphate sodium (DSS)-induced mice via dual inhibition of NF-kappaB and STAT3 activation. Sci. Rep. 2017; 7, 46252. doi: 10.1038/srep46252
24. Nadeem, M.; Imran, M.; Aslam Gondal, T.; et al. Therapeutic Potential of Rosmarinic Acid: A Comprehensive Review. *Appl. Sci.* **2019**, *9 (15)*, 3139. https://doi.org/10.3390/app9153139
25. Ma, R., Yuan, F., Wang, S., et al. Calycosin alleviates cerulein-induced acute pancreatitis by inhibiting the inflammatory response and oxidative stress via the p38 MAPK and NF-kappaB signal pathways in mice. BioMed. Pharmacother. 2018; 105, 599–605. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.080
26. Zhao, L., Zhang, Y., Liu, G., et al. Black rice anthocyanin-rich extract and rosmarinic acid, alone and in combination, protect against DSS-induced colitis in mice. Food Funct. 2018; 9 (5), 2796–2808. doi: 10.1039/c7fo01490b
27. Khalaf, A.A.A., Elhady, M.A., Hassanen, E.I. *et al.* Antioxidant Role of Carvacrol Against Hepatotoxicity and Nephrotoxicity Induced by Propiconazole in Rats. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2021, 31, 67–74; https://doi.org/10.1007/s43450-021-00127-8
28. Mohammedi Z,"*Carvacrol: An Update of Biological Activities and Mechanism of Action*". Open Access Journal of Chemistry 2017;1(1):53-62.
29. Khazdair, M. R., Ghorani, V., Alavinezhad, A., et al. Pharmacological effects of *Zataria multiflora* Boiss L. and its constituents focus on their anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2018, *32*(1), 26–50.
30. Sharifi-Rad M, Varoni EM, Iriti M, et al. Carvacrol and human health: A comprehensive review. Phytother Res. 2018; 32(9): 1675-1687. doi: 10.1002/ptr.6103.
31. Yildiz, S., Turan, S., Kiralan, M. *et al.* Antioxidant properties of thymol, carvacrol, and thymoquinone and its efficiencies on the stabilization of refined and stripped corn oils. *Food Measure* 2021, 15, 621–632; https://doi.org/10.1007/s11694-020-00665-0
32. Llana-Ruiz-Cabello M, Gutiérrez-Praena D, Puerto M, et al. In vitro pro-oxidant/antioxidant role of carvacrol, thymol and their mixture in the intestinal Caco-2 cell line. Toxicol In Vitro. 2015; 29(4): 647-56. doi: 10.1016/j.tiv.2015.02.006.
33. Xiao Y, Li B, Liu J, et al. Carvacrol ameliorates inflammatory response in interleukin 1β-stimulated human chondrocytes. Mol Med Rep. 2018; 17(3):3987-3992. doi: 10.3892/mmr.2017.8308.
34. Fachini-Queiroz FC, Kummer R, Estevão-Silva CF, et al. Effects of Thymol and Carvacrol, Constituents of Thymus vulgaris L. Essential Oil, on the Inflammatory Response. Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 2012:657026. doi: 10.1155/2012/657026.

35. Silva FV, Guimarães AG, Silva ER, et al. Anti-inflammatory and anti-ulcer activities of carvacrol, a monoterpene present in the essential oil of oregano. J Med Food. 2012; 15(11):984-91. doi: 10.1089/jmf.2012.0102.
36. Guimarães AG, Xavier MA, de Santana MT, et al. Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2012; 385(3):253-63. doi: 10.1007/s00210-011-0715-x.
37. Lima Mda S, Quintans-Júnior LJ, de Santana WA, et al. Anti-inflammatory effects of carvacrol: evidence for a key role of interleukin-10. Eur J Pharmacol. 2013; 15; 699(1-3):112-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.040.
38. de Carvalho FO, Silva ÉR, Gomes IA, et al. Anti-inflammatory and antioxidant activity of carvacrol in the respiratory system: A systematic review and meta-analysis. Phytother Res. 2020; 34(9): 2214-2229. doi: 10.1002/ptr.6688.
39. Ghorani, V., Boskabady, M., Boskabady, M. H. Effect of carvacrol on pulmonary function tests, and total and differential white blood cell counts in healthy volunteers: A randomized clinical trial. Avicenna J Phytomed., 2019, 9(2), 134–142.
40. Somensi N, Rabelo TK, Guimarães AG, et al. Carvacrol suppresses LPS-induced pro-inflammatory activation in RAW 264.7 macrophages through ERK1/2 and NF-kB pathway. Int Immunopharmacol. 2019; 75:105743. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105743.
41. Ezz-Eldin YM, Aboseif AA, Khalaf MM. Potential anti-inflammatory and immunomodulatory effects of carvacrol against ovalbumin-induced asthma in rats. Life Sci. 2020; 1;242:117222. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117222.
42. Mahmoodi M, Amiri H, Ayoobi F, et al. Carvacrol ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through modulating pro- and anti-inflammatory cytokines. Life Sci. 2019; 15; 219:257-263. doi: 10.1016/j.lfs.2018.11.051.
43. Jafari F, Ghavidel F, Zarshenas MM. A Critical Overview on the Pharmacological and Clinical Aspects of Popular Satureja Species. J Acupunct Meridian Stud. 2016; 9(3):118-27. doi: 10.1016/j.jams.2016.04.003.
44. Hudz N, Makowicz E, Shanaida M, et al. Phytochemical Evaluation of Tinctures and Essential Oil Obtained from *Satureja montana* Herb. Molecules. 2020; 16;25(20):4763. doi: 10.3390/molecules25204763.
45. Beshkov St. Contributions to the knowledge of the geometridae fauna of the Balkan Peninsula with some new species for Bulgaria, Serbia, Albania and Macedonia. Atalanta, 2017; 48 (1-4): 275 - 290
46. Zelikovic SC, Topcagic A, Pozgan Fr et al. Antioxidant activity of natural and modified extracts from Satureja montana L. Industrial Crops and Products, 2015; 76 1094–1099
47. Caprioli G, Lupidi G, Maggi F. Comparison of chemical composition and antioxidant activities of two Winter savory subspecies (*Satureja montana* subsp. *variegata* and *Satureja montana* subsp. *montana*) cultivated in Northern Italy. Nat Prod Res. 2019; 33(21):3143-3147. doi: 10.1080/14786419.2018.1516661.
48. El-Makawy, A. I.; Ibrahim, F. M. ; Abdel-Aziem, S. H. Assesment of Satureja montana L and Mentha piperita L antioxidant activity, cytotoxicity and pattern of apoptotic gene expression in hepatoma cells. Jordan Journal of Biological Sciences (JJBS), 2019; 12 (3): 251-258
49. Hajdari A, Mustafa B, Arjeta K, et al. Chemical composition of the essential oi, total phenols, total flavonoids and antioxidant activity of methanolic extracts of Satureja montana L. Records of Natural Products, 2016; 10(6): 750 - 760
50. Vladić J, Ćebović T, Vidović S, et al. Evaluation of Anticancer Activity of *Satureja montana* Supercritical and Spray-Dried Extracts on Ehrlich's Ascites Carcinoma Bearing Mice. *Plants (Basel)*. 2020; 9(11):1532. doi:10.3390/plants9111532

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНО И ИМУНОМОДУЛИРАЩО ДЕЙСТВИЕ НА АЛГИНАТИ: ОБЗОР

Весела Кокова[1], Паолина Лукова[2], Кристина Ставракева[3], Елисавета Апостолова[1]
1Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет Пловдив, България
2Катедра „Фармакогнозия и фармацевтична химия“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет Пловдив, България
3 Фармацевтичен факултет, Медицински университет Пловдив, България

ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF ALGINATES: A REVIEW

Vesela Kokova[1], Paolina Lukova[2], Kristina Stavrakeva[3], Elisaveta Apostolova[1]
1Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
2 Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
3 Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract

Natural polysaccharides are gaining increasing popularity as compounds of significant biological importance. Numerous studies reported their biomedical and biological applications in tissue engineering, drug delivery, biosensors, wound healing, and others.

Since natural polysaccharides reduce the production of nitric oxide, PGE2 and suppress the expression of inducible NO-synthase and COX-2, the anti-inflammatory activity of these compounds has been the subject of research by many scientists. However, the wide application of polysaccharides is limited due to their high molecular weight and poor solubility.

Marine-derived polysaccharides with biological and biomedical applications are alginate, carrageenan, fucoidan, and ulvan due to their biocompatibility and bioavailability. Alginate biocompatibility has been confirmed *in vivo* for ocular, nasal, topical, and oral administration. The gel-forming properties of alginate are due to the content of guluronic acid and these properties are widely used in the pharmaceutical industry in the formulation of modified-release dosage forms, in the production of film-coated tablets, as disintegrants, etc. Alginates are used in the treatment of gastric ulcers, wound healing, appetite modulation, and cholesterol lowering, as immunomodulatory, anti-inflammatory, antioxidant, and antiviral agents.

The present review summarizes data on the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of alginates. Such properties have been registered for alginic acid, its salt - sodium alginate, one of its monomers - β-D-mannuronic acid, oligosaccharides based on its monomers - mannuronic or guluronic acid, and also sulfated alginates.

Keywords: alginate, anti-inflammatory effect, immunomodulatory effect

Полизахаридите от кафяви водорасли придобиват все по-голяма популярност като съединения с важно биологично значение. Докладвани са многобройни изследвания за тяхното приложение в тъканното инженерство, в системи за доставяне на лекарствени вещества, като биосензори, за зарастване на рани и др. Противовъзпалителнатата активност на природните полизахариди е обект на изследване на много учени, тъй като тези съединения намаляват производството на азотен оксид, PGE2 и потискат експресията на индуцируемата NO-синтаза, и COX-2 (Hwang, 2011). Въпреки това, широкото приложение на полизахаридите е ограничено поради високото им молекулно тегло и слабата им разтворимост. Полизахариди от морски произход с биологично и биомедицинско приложение са алгинат, карагенан, фукоидан и улван поради тяхната биосъвместимост и бионаличност.

Алгинатите представляват неразклонени бинарни кополимери на (1,4)-свързани остатъци β-D-мануронова киселина (M) и α-L-гулуронова киселина (G) като мономери, формиращи M-, G- и MG-последователни блокови структури (Venkatesan, 2017). Биосъвместимостта на алгинатите е потвърдена *in vivo* при очно, назално, локално и орално приложение (Sosnik, 2014; Szekalska M, 2016). Гелообразуващи свойства на алгинатите, които се свързват с високото съдържание на гулуронова киселина, се използват широко във фармацевтичната промишленост при създаването на лекарствени форми с модифицирано освобождаване на лекарствените вещества, при производството на филмирани таблетки, като дезинтегранти и др. (Draget, 2011; Venkatesan, 2017). За алгинати и техни нискомолекулни фракции е доказан пребиотичен ефект спрямо някои щамове от род *Lactobacillus* и *Biffidobacterium* (Wang, 2006; Zaporozhets, 2014). Алгинатите намират приложение при лечение на стомашни язви, при обработката на рани, за модулация на апетита и понижаване на холестерола, като имуномодулиращи, противовъзпалителни, антиоксидантни и противовирусни средства (Arianto, 2016; Okolie, 2017; Hifney, 2018).

Настоящият обзор обобщава данните за противовъзпалителна и имуномодулираща активност на алгинатите.

1. Алгинова киселина

За алгиновата киселина се откриват данни за антианафилактична активност, свързана с инхибиране на хистаминолиберацията от мастоцитите, последвано от даун-регулация на хистидин декарбоксилазата и експресията на провъзпалителни цитокини. Алгиновата киселина потиска значимо хистаминолиберацията в сравнение с динатриев кромогликат, сигнификантно инхибира нивото на експресия на нуклеарния фактор (NF)-kB и някои проинфламаторни цитокини като IL-1β и TNF-α. Установено е, че алгинова киселина при концентрация от 0.01 μg/ml потиска до 60% хистаминолиберацията в серум и перитонеални мастоцити на плъхове; значимо инхибира образуването на възпалителни цитокини IL-1β и TNF-α, но не и IL-6 и IL-8 (Jeong, 2006). Противоалергичното действие на алгиновата киселина е докладвано и от Uno и съав., чиито резултати показват, че тя повишава IL-12 и намалява образуването на IgE в серума на мишки, имунизирани с β лактоглобулин (Uno, 2006).

2. Натриев алгинат

Натриевият алгинат има локалното противовъзпалителното действие и се използва под формата на свещички за ректално приложение (лекарствен продукт Natalsid®) при хронични хемороиди, проктосигмоидит и хронични анални фисури след хирургична интервенция в областта на ректума (Abramowitz, 2010). Резултати от клинични проучвания показват, че натриевият алгинат спомага за регенерацията на лигавицата на стомаха, потиска възпалението и води до ерадикация на H. pylori. Също така спомага за възстановяването на чревната биоценоза (Slezka, 1998).

В литературата се откриват данни, че натриевият алгинат предизвиква вроден имунен отговор чрез активиране на (NF)-kB (Yang, 2009). Въпреки това, по-голямата част от изследванията показват биосъвместимост и противовъзпалителен ефект на алгинат и един от неговите компоненти- β-D-мануронова киселина, в различни експериментални модели

и/или при хора (Siebers, 1997; Kammerlander, 2003; Ohsumi, 2005; Hori, 2008). Алгинатни гелове са изследвани при орално и интраперитонеално приложение в експериментални модели на улцерозен колит и гломерулонефрит и резултатите показват, че натриевият алгинат проявява терапевтичен ефект при възпалителни заболявания (Mirshafiey, 2009). При остър улцерозен колит натриевият алгинат намалява значимо IL-6, TNF-α, левкотриен B4 (LTB4) и PGE2 в серум и в тъкан от дебело черво (Mirshafiey, 2005a). Приложението на натриев алгинат повлиява и хроничния улцерозен колит като намалява значимо IL-6, TNF-α, LTB4 и PGE2 в серум и IL-6, TNF-α, LTB4 в тъкан от дебело черво (Razavi, 2008). Откриват се данни за имуносупресивния ефект на натриев алгинат чрез потискане образуването на антитела в експериментален модел на имунокомплексен гломерулонефрит при плъхове. Приложението на натриев алгинат в доза 50 mg/kg i.p. води до значимо намаление на протеинурията, серумния креатинин, титъра антитела, гломерулните лезии и отлагането на имунни комплекси (Mirshafiey, 2005b).

3. Мануронова киселина

В модел на адювантен артрит на Фройнд интраперитонеалното и пероралното приложение на мануронова киселина в доза 40 mg/kg води до значимо намаление в обема на лапата при плъхове (Mirshafiey, 2005c). β-D-мануронова киселина, приложена орално и интраперитонеално, е изследвана в експериментални модели на ревматоиден артрит, множествена склероза, гломерулонефрит и нефротичен синдром и резултатите показват, че β-D-мануроновата киселина проявява терапевтичен ефект при възпалителни заболявания. Тези експериментални данни дават основание за обсъждането на β-D-мануроновата киселина като ново нестероидно противовъзпалително средство с ниско молекулно тегло за дългосрочно приложение, представляващо нов терапевтичен избор при потискане на възпалителните реакции и при автоимунните заболявания (Mirshafiey, 2009). Изследвани са имуносупресивните свойства на 40 и 80 mg/kg мануронова киселина i.p. в експериментален модел на автоимунен енцефаломиелит (животински модел на множествена склероза) и резултатите посочват мануроновата киселина като потенциален нов терапевтичен агент срещу Т-клетъчно-медиирани автоимунни заболявания (Mirshafiey, 2005d). Регистриран е положителният й ефект и в експериментален модел на нефротичен синдром с повлияване на протеинурията, серумните креатинин и IL-6 и потискане прогресията на гломерулните лезии (Mirshafiey, 2004). В модел на имунокомплексен гломерулонефрит при плъхове мануронова киселина в доза 30mg/kg i.p. намалява протеинурията, потиска образуването на антитела и намалява титъра им, намалява отлагането на имунни комплекси и потиска прогресията на заболяването (Mirshafiey, 2007).

Алгинат с високо съдържание на мануронова киселина в доза 25 и 100 mg/kg i.p. притежава имуностимулиращи и противотуморни свойства чрез повишване броя на перитонеални макрофаги и фагоцити и повишено образуване на цитокини и цитотоксични молекули (NO, H_2O_2, TNF-α) от активираните макрофаги при мишки (Son, 2001). Според Yamamoto и съав., механизмът, лежащ в основата на антиоксидантния ефект на алгинати с високо съдържание на мануронова киселина, се основава на стимулиране на моноцити за секретиране на противовъзпалителни цитокини (Yamamoto, 2007). Освен това, поради хелиращите си свойства, алгинатите са способни да свързват токсини и тежки метали в червата, защитавайки клетките от процеса на канцерогенеза (Zhou, 2015; Szekalska, 2016).

4. Алгинатни олигозахариди

Агинатни олигозахариди от мануронова киселина (олигоманурoнат, HS971) се изследват като потенциални терапевтични агенти при болест на Алцхаймер и други невродегенеративни заболявания във връзка с биологичните им активности, а именно: инхибиране на невровъзпалението; стимулиране на микроглиални фагоцити; протектиране на нервните клетки от клетъчна смърт чрез потискане на оксидативния стрес, инхибиране продукцията на NO и PGE2, експресията на индуцируема NO-синтаза (iNOS) и COX-2, както и секрецията на провъзпалителни цитокини; стимулиране фагоцитозата на β-

амилоидния протеин чрез взаимодействие с toll-like receptor 4 (TLR4) в микроглията (Szekalska, 2016).

В литературата се откриват данни за антиоксидантно и противовъзпалително действие и на олигозахариди от гулуронова киселина. Те значително намаляват образуването на NO, PGE2 и реактивни кислородни видове (ROS), експресията на iNOS и COX-2, както и секрецията на провъзпалителни цитокини TNF-α, IL-1β и IL-6. Освен това олигозахаридите от гулуронова киселина могат значимо да потиснат възпалителния отговор чрез блокиране липополизахарид-индуцираното активиране на ядрен фактор (NF)-kB и митоген-активираните протеинкиназни пътища. Гулуронатните олигозахариди значително намаляват свързването на липополизахарида към клетъчната мембрана, както и експресията на липополизахарид-индуцираните TLR4 и клъстер на диференциация 14 (CD14) (Zhou, 2015).

Предполага се, че пребиотичните и пробиотичните свойства на алгинатните олигозахариди се дължат на имуностимулиращия им ефект чрез способността им да повишават производството на противовъзпалителни фактори, повлиявайки макрофагите (Xu, 2014a; 2014b). Химичната структура на алгинатите може да повлияе имуногенността на полимера. Например Otterlei и съав. докладват, че алгинати съдържащи мануронова киселина или мануронова и гулуронова киселина са много по-мощни в индуцирането на производството на цитокини IL-1, IL-6 и TNF-α в сравнение с алгинати с високо съдържание на гулуронова киселина (Otterlei, 1991).

5. Сулфатирани алгинати

Сулфатирани алгинати под формата на микросфери намират приложение за намаляване секрецията на проинфламаторни цитокини и подобряване на биосъвместимостта (Arlov, 2016).

Благодарности

Обзорът е част от вътреуниверситетски проект „Докторантски и постдокторантски проекти“ ДПДП 02/2019.

Библиография

1. **Abramowitz, L., Weyandt, G. H., Havlickova, B., Matsuda, Y., Didelot, J. M., Rothhaar, A., Sobrado, C., Szabadi, A., Vitalyos, T., & Wiesel, P.** (2010). The diagnosis and management of haemorrhoidal disease from a global perspective. *Alimentary pharmacology & therapeutics,* 31 Suppl 1, 1–58.
2. **Arianto, A., & Bangun, H.** (2016). Healing Effect of Alginate Liquid against HCl-Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats. *International Journal of PharmTech Research,* 9(3), 287–96.
3. **Arlov, Ø., Skjåk-Bræk, G., & Rokstad, A. M.** (2016). Sulfated alginate microspheres associate with factor H and dampen the inflammatory cytokine response. *Acta biomaterialia*, *42*, 180–188. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.06.015
4. **Draget, K., & Taylor, C.** (2011). Chemical, physical and biological properties of alginates and their biomedical implications. *Food Hydrocolloids*, 25, 251-256.
5. **Hifney, A. F., Fawzy, M. A., Abdel-Gawad, K. M., & Gomaa, M.** (2018). Upgrading the antioxidant properties of fucoidan and alginate from Cystoseira trinodis by fungal fermentation or enzymatic pretreatment of the seaweed biomass. *Food chemistry*, *269*, 387–395. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.026
6. **Hori, Y., Winans, A. M., Huang, C. C., Horrigan, E. M., & Irvine, D. J.** (2008). Injectable dendritic cell-carrying alginate gels for immunization and immunotherapy. *Biomaterials*, *29*(27), 3671–3682. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.05.033
7. **Hwang, P. A., Chien, S. Y., Chan, Y. L., Lu, M. K., Wu, C. H., Kong, Z. L., & Wu, C. J.** (2011). Inhibition of Lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory responses by

Sargassum hemiphyllum sulfated polysaccharide extract in RAW 264.7 macrophage cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, *59*(5), 2062–2068.

8. **Jeong, H. J., Lee, S. A., Moon, P. D., Na, H. J., Park, R. K., Um, J. Y., Kim, H. M., & Hong, S. H.** (2006). Alginic acid has anti-anaphylactic effects and inhibits inflammatory cytokine expression via suppression of nuclear factor-kappaB activation. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, *36*(6), 785–794. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02508.x
9. **Kammerlander, G., & Eberlein, T.** (2003). An assessment of the wound healing properties of Algisite M dressings. *Nursing times,* 99(42), 54-6.
10. **Mirshafiey, A., & Rehm, B.H.** (2009). Alginate and its comonomer mannuronic acid: medical relevance as drugs. *Alginates: biology and applications* (pp. 229-260). Springer, Berlin, Heidelberg.
11. **Mirshafiey, A., Rehm, B. H., Sahmani, A. A., Naji, A., & Razavi, A.** (2004). M-2000, as a new anti-inflammatory molecule in treatment of experimental nephrosis. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, *26*(4), 611–619.
12. **Mirshafiey, A., Khodadadi, A., Rehm, B. H., Khorramizadeh, M. R., Eslami, M. B., Razavi, A., & Saadat, F.** (2005a). Sodium alginate as a novel therapeutic option in experimental colitis. *Scandinavian journal of immunology*, *61*(4), 316–321.
13. **Mirshafiey, A., Borzooy, Z., Abhari, R. S., Razavi, A., Tavangar, M., & Rehm, B. H.** (2005b). Treatment of experimental immune complex glomerulonephritis by sodium alginate. *Vascular pharmacology*, *43*(1), 30–35.
14. **Mirshafiey, A., Cuzzocrea, S., Rehm, B., Mazzon, E., Saadat, F., & Sotoude, M.** (2005c). Treatment of experimental arthritis with M2000, a novel designed non-steroidal anti-inflammatory drug. *Scandinavian journal of immunology*, *61*(5), 435–441.
15. **Mirshafiey, A., Matsuo, H., Nakane, S., Rehm, B.H., Koh, C.S., & Miyoshi, S.** (2005d). Novel immunosuppressive therapy by M2000 in experimental multiple sclerosis. *Immunopharmacology and immunotoxicology,* 27(2), 255-65.
16. **Mirshafiey, A., Rehm, B., Sotoude, M., Razavi, A., Abhari, R. S., & Borzooy, Z.** (2007). Therapeutic approach by a novel designed anti-inflammatory drug, M2000, in experimental immune complex glomerulonephritis. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, *29*(1), 49–61. https://doi.org/10.1080/08923970701282387
17. **Ohsumi, H., Hirata, H., Nagakura, T., Tsujii, M., Sugimoto, T., Miyamoto, K., Horiuchi, T., Nagao, M., Nakashima, T., & Uchida, A.** (2005). Enhancement of perineurial repair and inhibition of nerve adhesion by viscous injectable pure alginate sol. *Plastic and reconstructive surgery,* 116(3), 823-30.
18. **Okolie, C.L., CK Rajendran, S.R., Udenigwe, C.C., Aryee, A.N., & Mason, B.** (2017). Prospects of brown seaweed polysaccharides (BSP) as prebiotics and potential immunomodulators. *Journal of Food Biochemistry,* 41(5), e12392.
19. **Otterlei, M., Ostgaard, K., Skjåk-Braek, G., Smidsrød, O., Soon-Shiong, P., & Espevik, T.** (1991). Induction of cytokine production from human monocytes stimulated with alginate. *Journal of immunotherapy : official journal of the Society for Biological Therapy*, *10*(4), 286–291. https://doi.org/10.1097/00002371-199108000-00007
20. **Razavi, A., Khodadadi, A., Eslami, M. B., Eshraghi, S., & Mirshafiey, A.** (2008). Therapeutic effect of sodium alginate in experimental chronic ulcerative colitis. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, *7*(1), 13–18.
21. **Siebers, U., Horcher, A., Bretzel, R. G., Federlin, K., & Zekorn, T.** (1997). Alginate-based microcapsules for immunoprotected islet transplantation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *831*, 304–312. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb52205.x

22. **Slezka, I.E., Miroshichenko, V.A., Vostrikova, O.G., & Ziganshina, O.A.** (1998). Applications of bioactive compounds from marine organisms in atherosclerosis prophylaxis in children, new biomedical technologies using bioactive additives. *Proceedings of All Russian Conference. IMKVL Siberian Branch, Ross Akad Med Nauk, Vladivostok,* 90–94.
23. **Son, E. H., Moon, E. Y., Rhee, D. K., & Pyo, S.** (2001). Stimulation of various functions in murine peritoneal macrophages by high mannuronic acid-containing alginate (HMA) exposure in vivo. *International immunopharmacology*, *1*(1), 147–154.
24. **Sosnik A.** (2014). Alginate Particles as Platform for Drug Delivery by the Oral Route: State-of-the-Art. *ISRN pharmaceutics*, *2014*, 926157.
25. **Szekalska, M., Puciłowska, A., Szymańska, E., Ciosek, P., & Winnicka, K.** (2016). Alginate: current use and future perspectives in pharmaceutical and biomedical applications. *International Journal of Polymer Science,* 2016, 7697031.
26. **Uno, T., Hattori, M., & Yoshida, T.** (2006). Oral administration of alginic acid oligosaccharide suppresses IgE production and inhibits the induction of oral tolerance. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, *70*(12), 3054–3057.
27. **Venkatesan, J., Anil, S., Singh, S.K., & Kim, S.K.** (2017). *Seaweed Polysaccharides: isolation, biological and biomedical applicatonl.* Elsevier.
28. **Wang, Y., Han, F., Hu, B., Li, J., & Yu, W.** (2006). In vivo prebiotic properties of alginate oligosaccharides prepared through enzymatic hydrolysis of alginate. *Nutrition Research,* 26(11), 597-603. 10.1016/j.nutres.2006.09.015.
29. **Xu, X., Wu, X., Wang, Q., Cai, N., Zhang, H., Jiang, Z., Wan, M., & Oda, T.** (2014a). Immunomodulatory Effects of Alginate Oligosaccharides on Murine Macrophage RAW264.7 Cells and Their Structure-Activity Relationships. *Journal of agricultural and food chemistry*, *62*(14), 3168–3176. https://doi.org/10.1021/jf405633n
30. **Xu, X., Bi, D., Wu, X., Wang, Q., Wei, G., Chi, L., Jiang, Z., Oda, T., & Wan, M.** (2014). Unsaturated guluronate oligosaccharide enhances the antibacterial activities of macrophages. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *28*(6), 2645–2654.
31. **Yamamoto, Y., Kurachi, M., Yamaguchi, K., & Oda, T.** (2007). Stimulation of multiple cytokine production in mice by alginate oligosaccharides following intraperitoneal administration. *Carbohydrate research*, *342*(8), 1133–1137.
32. **Yang, D., & Jones, K. S.** (2009). Effect of alginate on innate immune activation of macrophages. *Journal of biomedical materials research. Part A*, *90*(2), 411–418.
33. **Zaporozhets, T.S., Besednova, N.N., Kuznetsova, T.A., Zvyagintseva, T.N., Makarenkova, I.D., Kryzhanovsky, S.P., & Melnikov, V.G.** (2014). The prebiotic potential of polysaccharides and extracts of seaweeds. *Russian journal of marine biology,* 40(1), 1-9.
34. **Zhou, R., Shi, X., Gao, Y., Cai, N., Jiang, Z., & Xu, X.** (2015). Anti-inflammatory activity of guluronate oligosaccharides obtained by oxidative degradation from alginate in lipopolysaccharide-activated murine macrophage RAW 264.7 cells. *Journal of agricultural and food chemistry,* 63(1), 160-168.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ФЕНОЛНИ СЪСТАВКИ В БЪЛГАРСКИ ЧАЙ, СЪДЪРЖАЩ ЛИСТ ОТ COTINUS COGGYGRIA SCOP. (ТЕТРА)

Галина Димова[1]; Илия Желев[1]
[1]Катедра Биология, Факултет Фармация, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна, България

PHENOLIC CONTENT OF BULGARIAN COMMERCIALLY AVAILABLE COTINUS COGGYGRIA SCOP. LOOSE TEAS

Galina Dimova[1]; Iliya Zhelev[1]
[1]Department of Biology, Faculty of Pharmacy, Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov”- Varna, Bulgaria

Abstract:

Introduction. Smoketree or *Cotinus coggygria* Scop. (Anacardiaceae) is a species widespread in Europe and particularly in Bulgaria. It is used for the treatment of conditions, such as paradontosis, diarrhoea and others, which is mainly due to its content of tannins and other phenolic compounds. Phenolics are usually quantified in powdered herbal substances, but people at home make herbal infusions using bulk tea packages without grinding additionally the plant substance. This presumably leads to less extractable substances.

Aim. The aim of this study was to analyse the phenolic content of main plant phenolic compounds in loose teas of smoketree leaves acquired from the Bulgarian market. Both powdered and unpowdered (only fragmented and taken directly from trade package) leaves were examined.

Materials and methods. Six different commercial tea brands containing leaves from *Cotinus coggygria* Scop. were analysed in concordance with the European and Russian Pharmacopoeia. Powdered teas were sieved through a number 0.5mm sieve.

Results and discussion. The comparison of the quantity of phenolic components in commercial products containing smoketree revealed significant differences in their content. It was expected that the content in unpowdered commercially available products would be less than the content in powdered products. Other important results showed big differences between quality of analysed herbal brands, e.g. the highest content of tannins in powdered trade products was approximately four times higher than the lowest one.

Conclusions. Given all the above, the way of making infusions at home needs to be slightly modified. Recommendations could include enlarging the single dose used for decoction, or advising people to grind the tea before infusion. The analysis showed the need for preliminary standardization of herbal drugs before their use.

Keywords: phenolic compounds, spectrophotometry, *Cotynus coggygria* tea

1. INTRODUCTION

Smoketree or *Cotinus coggygria* Scop. (Anacardiaceae) is a species widespread in Europe and particularly in Bulgaria (Tutin, 1968). Moreover, it is a common herb in Bulgarian folk medicine and it is known for containing tannins and other phenolic substances (Matic, 2015). Furthermore, it is mainly applied externally and is used for the treatment of various conditions, such as paradontosis, hemorrhoids, hairloss, sweating of the feet, wounds and others (Fraga-Corral, 2021), (Nikolov, 2007), (Pizzi, 2021).

The quality of plant substances is crucial for its pharmacological effects. It can be determined by quantification of the components of obtained plant substance. On the one hand, phenolic content is quantified mainly on powdered herbal substances. On the other hand, people at home make herbal infusions or decoctions using bulk tea packages without grinding additionally the plant substance. Thus, infusions and decoctions at home are very likely to contain less extracted compounds.

The aim of this study was to analyse the content of main plant phenolic compounds in loose teas containing smoketree leaves acquired from the Bulgarian market. Both powdered and unpowdered (only fragmented and taken directly from trade package) leaves were examined.

2. METHODS AND MATERIALS

Six different commercial tea brands leaves from *Cotinus coggygria* Scop. were purchased from pharmacies and herbal markets in Bulgaria. The plant substances were stored in darkness at room temperature. Analyses, which were on loose teas directly from their packages, i.e. without grinding them, were marked as C1 to C6 in Fig.2. and Table 2. Furthermore, loose teas, which were marked as C1p to C6p in Fig.1 and Table 1, were ground before analyses and sieved through a 500µm sieve) (Ph. Eur., 2019b).

Analyses were spectrophotometric and performed with a T60 UV-visible spectrophotometer (Pg instruments). All chemical reagents used for the study were purchased from Sigma-Aldrich. The quantification of total polyphenols and tannins in the herbal substances was performed in aqueous extract according to the European Pharmacopoeia 10th Edition using Folin-Chiocalteu reagent and pyrogallol as a standard (Ph. Eur., 2019a). The absorbance was determined at $\lambda = 760$nm. The determination of total flavonoids was performed in ethanolic extract at 430 nm by creating a complex with $AlCl_3$, according to the Russian Pharmacopoeia XIV (MHRF, 2018). The calculated percentage content of flavonoids was expresses as quercetin. The determination of total phenolic acids was carried out in ethanolic extract in accordance with European Pharmacopoeia 10th Edition at $\lambda = 505$ nm and rosmarinic acid as standard (Ph. Eur., 2019c). All determinations were performed in triplicate (n = 3). The amounts of phenolic compounds were calculated as percentage (%, w/w).

3. RESULTS

The comparison of the quantity of phenolic components in commercial products containing smoketree revealed significant differences in their content.

Results shown a difference in total polyphenols content from less than 1% (e.g. brand C4p and C4) to more than 5% (e.g. brand C1p and C1). The differences in tannins content, which were related to total polyphenols, vary in the range between less than a 1% and nearly 4%. As flavonoid and phenolic acids were presented with a lower percentage, the differences in ground and unground products were not so evident.

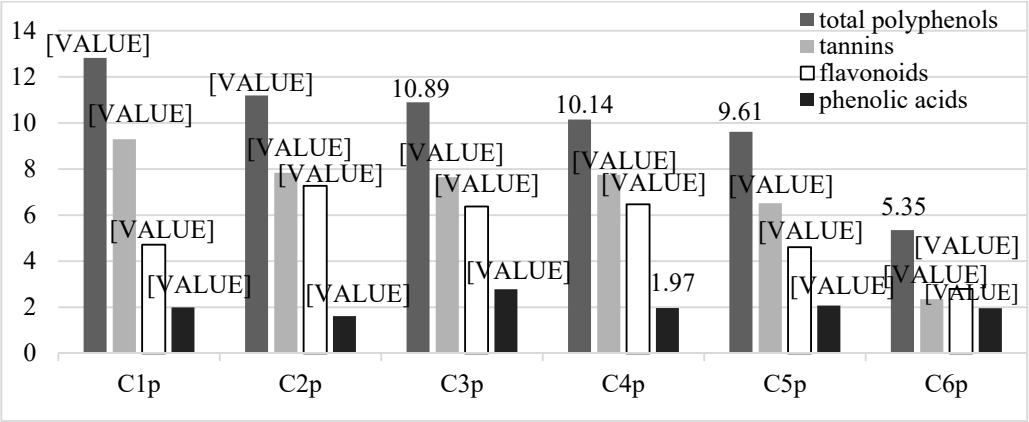


Fig. 1 Content (%, m/m) of phenolic compounds in powdered (C1p-C6p) commercially available products of *Cotini folium*

Table 1. Content (%, m/m) of phenolic compounds in powdered (C1p-C6p) commercially available products of *Cotini folium*

	total polyphenols	tannins	flavonoids	phenolic acids
C1p	12.82 ± 0.07*	9.29 ± 0.09*	4.72 ± 0.03*	2.00 ± 0.11*
C2p	11.19 ± 0.13*	7.84 ± 0.05*	7.27 ± 0.08*	1.62 ± 0.06*
C3p	10.89 ± 0.19*	7.65 ± 0.16*	6.37 ± 0.05*	2.78 ± 0.10*
C4p	10.14 ± 0.21*	7.75 ± 0.05*	6.47 ± 0.03*	1.97 ± 0.07*
C5p	9.61 ± 0.07*	6.52 ± 0.09*	4.61 ± 0.03*	2.08 ± 0.09*
C6p	5.35 ± 0.03*	2.35 ± 0.03*	2.80 ± 0.02*	1.96 ± 0.07*

*Each value represented the mean value of three experiments (n=3) with the standard deviation.

Big differences between quality of analysed herbal brands were also observed, e.g. the highest content in powdered trade products according to tannins (C1p) was approximately four times higher than the lowest one (C6p). According to these results, brand product C6 was definitely of lower quality, which could lead to possible less effectiveness of the substance. This tendency of quantity was similar in powdered state, in particular the lowest tannin content was again in brand C6, but the highest concentration was obtained from brand C2.

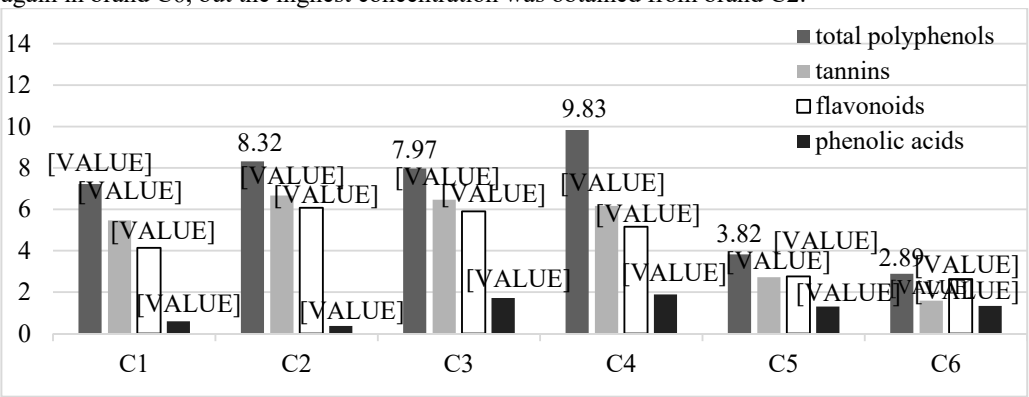


Fig. 2 Content (%, m/m) of phenolic compounds in unpowdered (C1-C6) commercially available products of *Cotini folium*

Table 2. Content (%, m/m) of phenolic compounds in unpowdered (C1p-C6p) commercially available products of *Cotini folium*

	total polyphenols	tannins	flavonoids	phenolic acids
C1	7.22 ± 0.05	5.46 ± 0.02	4.14 ± 0.02	0.59 ± 0.03
C2	8.32 ± 0.02	6.66 ± 0.01	6.08 ± 0.02	0.36 ± 0.01
C3	7.97 ± 0.02	6.47 ± 0.02	5.90 ± 0.02	1.72 ± 0.07
C4	9.83 ± 0.02	6.16 ± 0.02	5.16 ± 0.03	1.88 ± 0.08
C5	3.82 ± 0.01	2.72 ± 0.03	2.76 ± 0.02	1.30 ± 0.05
C6	2.89 ± 0.02	1.58 ± 0.02	2.63 ± 0.02	1.33 ± 0.06

*Each value represented the mean value of three experiments (n=3) with the standard deviation.

4. DISCUSSION

The comparison of the quantity of phenolic components in commercial products of smoketree revealed significant differences in their content. As expectedly, the content in unpowdered commercially available products was less than the content in powdered ones.

Currently, we did not found data about comparison of phenolic content in powdered and unpowdered loose *Cotini folium* teas. Moreover, by comparing different methods and results of tannins content, it was found that the methods were not equivalent and therefore the results were not comparable. The quality of plant substances could be assessed by their phytochemical content only within the norms, established for a certain method (Antonova, 2015).

For example, in The Russian State Pharmacopoeia (RSP - XI edition), determination of tannins was equivalent to determination of the sum of all polyphenolic compounds extracted by water. In a study of *Cotini folium* (Grinko, 2011), the quantity of total polyphenols and tannins was determined spectrophotometrically, but in terms of gallic acid and by precipitation with 1% collagen solution, and the obtained results were: 17.64 ± 0.30% and 10.93 ± 0.04%, respectively.

5. CONCLUSIONS

Given all the above-mentioned differences, the way of making products from this herbal drug at home demonstrates the need for slight modifications. One simple recommendation could be either to enlarge the indicated on the package single dose used for decoction, or to advice people to grind the tea before making an infusion or decoction. The analysis of plant phenolics in bought on the market herbal loose teas from smoketree leaves showed the need for preliminary standardization of herbal drugs before their use.

REFERENCES

Antonova N.P., Kalinin A.M., Prohvatilova S.S., Shefer E.P., Matveenkova T.E. (2015). Equivalence assessment of quantitative tannins determination methods, used for analysis of herbal drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 1:11-15. (rus).

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). (2019a). *European Pharmacopoeia*. Strasbourg: Council of Europe (COE), 10.0(1): 310

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). (2019b). *European Pharmacopoeia*. Strasbourg: Council of Europe (COE), 10.0(1): 343.

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). (2019c). *European Pharmacopoeia*. Strasbourg: Council of Europe (COE), 10.0(1): 1602-1603.

Fraga-Corral M., Otero P., Cassani L., Echave J., Garcia-Oliveira P., Carpena M., Chamorro F., Lourenço-Lopes C., Prieto M.A., Simal-Gandara J. (2021). Traditional

Applications of Tannin Rich Extracts Supported by Scientific Data: Chemical Composition, Bioavailability and Bioaccessibility. *Foods*, 10(2):251.

Grinko, E. (2011). Research on the standardization of medicinal plant materials containing tannins (Abstract of PhD thesis, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University). https://search.rsl.ru/ru/record/01005009541 (rus)

Matic S., Stanic S., Mihailovic M., Bogojević D. (2015). *Cotinus coggygria* Scop.: An overview of its chemical constituents, pharmacological and toxicological potential. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 23(4): 452–461.

Nikolov S. (ed.) (2007). *Specialized encyclopedia of the medicinal plants in Bulgaria*. Trud Publishing House, Sofia, p.429. (Bg)

Pizzi A. (2021). Tannins medical / pharmacological and related applications: A critical review, *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2021, 22, 100481.

State Pharmacopoeia Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (MHRF). (2018) *The State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. 14th ed., Part 4, Moscow, 2018; 6546-6547

Tutin T.G. (1968). Cotinus Miller. In: Tutin, T.G., Heywood, V.H., Burges, N.A., Moore, D.M., Valentine, D.H., Walters, S.M.,Webb, D.A. (Eds.), *Flora Europaea*, Volume 2. Cambridge University Press, Cambridge, p. 237.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ПРИЛОЖЕНИЕ НА КОНУСНО ЛЪЧЕВАТА КОМПЮТЪРНА ТОМОГРАФИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВРОДЕНИ ЦЕПКИ НА УСТНИ И НЕБЦЕ

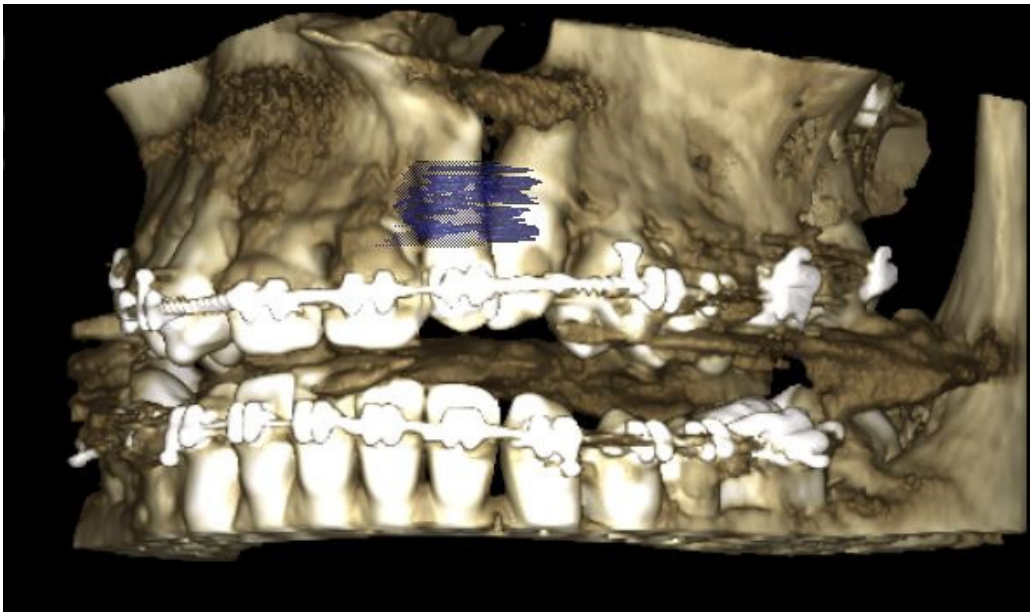
Т. Гатева [1], Н. Сираков [1], П. Каназирска [1], И. Ангелова [1], К. Гигов [2]
1Катедра по образна диагностика, алергология и физиотерапия Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив
2 Отделение по пластично-възстановителна и естетична хирургия за деца УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив

Абстракт: Вродените цепки на устната и небцето (ВЦУН) са сред най-честите краниофациални малформации и съставляват 15% от всички вродени аномалии. В 80% от случаите са несиндромни изолирани форми. Те са епидемиологично, ембриологично и етиологично уникални. За правилното диагностициране и качествено лечение е важно да се избере най-подходящия метод на образната диагностика. Сегментните интраорални, оклузалните (по метода на Belot) и панорамните рентгенографии са често използвани. Същите са с ограничена интерпретация, поради проекционна деформация, двуизмерност на образа и суперпониране на много структури в областта на максилата. През последното десетилетие конусно-лъчевата компютърна томография (КЛКТ) се превърна в широко използван метод за орална и лицево-челюстна диагностика и планиране на лечението. Едни от ключовите предимства на КЛКТ пред 2D рентгенографиите са способността й да предоставя 3D обемна и посрезова информация за лицево-черепните структури, което подпомага точната диагноза и план на лечение на ВЦУН. Цел: Да се изчисли обемът на алвеоларния костен дефект при пациент с вродена цепка чрез КЛКТ. Материал и методи: Пациент на 13 г. с едностранна пълна цепка в ляво на устната и алвеоларния гребен, с разместване на фрагментите, с големи носни деформации и тотална цепка на небцето.
Ключови думи: ВЦУН, КЛКТ, обем на алвеоларния дефект

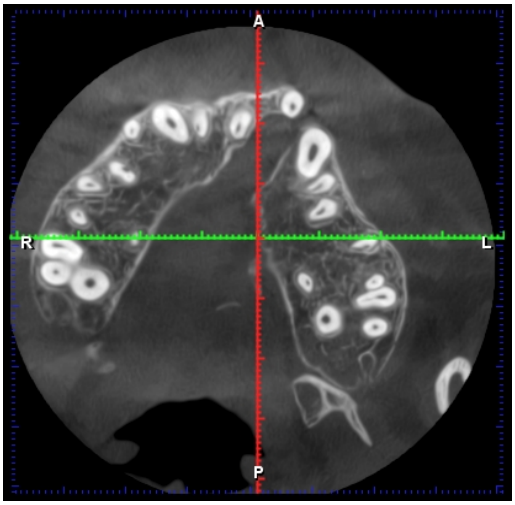
Въведение: Вродените цепки на устната и небцето (ВЦУН) са сред най-честите краниофациални малформации и съставляват 15% от всички вродени аномалии (Shapira, 1999; Gezgin, 2018). В 80% от случаите са несиндромни изолирани форми. Те са епидемиологично, ембриологично и етиологично уникални (Taib, 2015). Обхващат горната устна и горната част на устата, и са причинени от дефект във формирането и растежа на лицевите структури в периода между 4-та и 8-та гестационна седмица (Kohli, 2012). При пациентите с цепки е засегнат външния вид, речта, слуха, растежа, психосоциалното благосъстояние и социалната интеграция. Зъбите при тях се подреждат неравномерно и се наблюдават различни зъбни аномалии (свръхбройни зъби, ектопично разположени зъби), хипоплазия на постоянния централен резец, хиподонтия и нарушения в амело и дентиногенезата, особено от страна на цепката (Tortora, 2008; Pegelow, 2012). Етиологията на ЦУН е сложна, многофакторна и включва генетични фактори и фактори на околната среда (Hogan, 2003). Основна роля играе генетиката. Участват гени като тези, кодиращи транскрипционни фактори (TBX22 – T-box транскрипционен фактор22, MSX1 - Хомолог на Drosophila msx homeobox1), растежни фактори (TGFA - Трансформиращ растежен фактор-алфа, TGFB3 - Трансформиращ растежен факторбета 3) и адхезионни молекули (PVRL1 - Полиовирусен рецептор-подобен-1). T-box транскрипционен фактор-22 (TBX22), полиовирусен рецептор-подобен-1 (PVRL1) и интерферон регулаторен фактор-6 (IRF6)

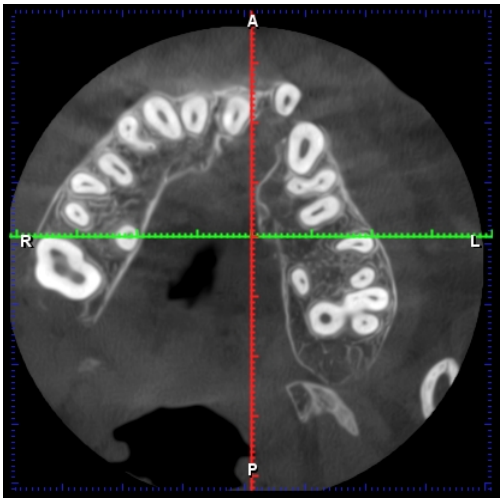
причиняват синдромните ЦУН (Kohli, 2012; Анастасов, 2006). Рисковите фактори от околната среда, включват тютюнопушене, употребата на алкохол и кортикостероиди, недостатъчност на фолиева киселина, цинк и витамини, хранителни дефицити, йонизираща радиация, хипоксия, вируси и стрес по време на бременността (Hogan, 2003). Според различните автори цепките са резултат от моногенни или полигенни етиологии (Hall, 1994; Moore, 1988). За правилното диагностициране и качествено лечение е важно да се избере най-подходящия метод на образната диагностика. Сегментните интраорални, оклузалните (по метода на Belot) и панорамните рентгенографии са често използвани. Същите са с ограничена интерпретация, поради проекционна деформация, двуизмерност на образа и суперпониране на много структури в областта на максилата (Zhou, 2015). Конусно лъчевата компютърна томография (КЛКТ) е усъвършенствана технология за изобразяване, която е базирана на компютърната томография (КТ), особено за визуализиране на лицево-черепни кости. Въведена е в денталната практика през 1998 година в Европа и одобрена за употреба в САЩ през 2001 година. Едно от ключовите предимства на КЛКТ пред 2D рентгенографията е способността й да предоставя 3D обемна, повърхностна и секционна информация за лицево-черепните структури. КЛКТ е широко използван метод за орална и лицево-челюстна диагностика и планиране на лечението (Cattaneo, 2008; Grauer, 2009). В сравнение с конвенционалната КТ (Hilendarov, 2021), КЛКТ има безспорни предимства като по-ниска ефективна доза йонизираща радиация, по-кратко време на експозиция, по-ниска цена, лесен достъп. КЛКТ е метод за 3D анализ на костните дефекти при цепките в лицево-челюстната област (Quereshy, 2012; Linderup, 2015). КЛКТ е с добра информативна стойност при: (1) отпределяне правилната локализация на свръхбройните зъби в областта на цепката; (2) количествено определяне на дефекта, при пациенти с цепки; (3) подобряване на диференциалната диагноза на скелетни, зъбни или комбинирани малоклузии. Диагнозата получена от КЛКТ, в сравнение с тази от 2D рентгенографиите, води до по-точно планиране на лечението.

Цел: Да се изчисли обемът на алвеоларния костен дефект при пациент с вродена цепка чрез конусо лъчева компютърна томография.

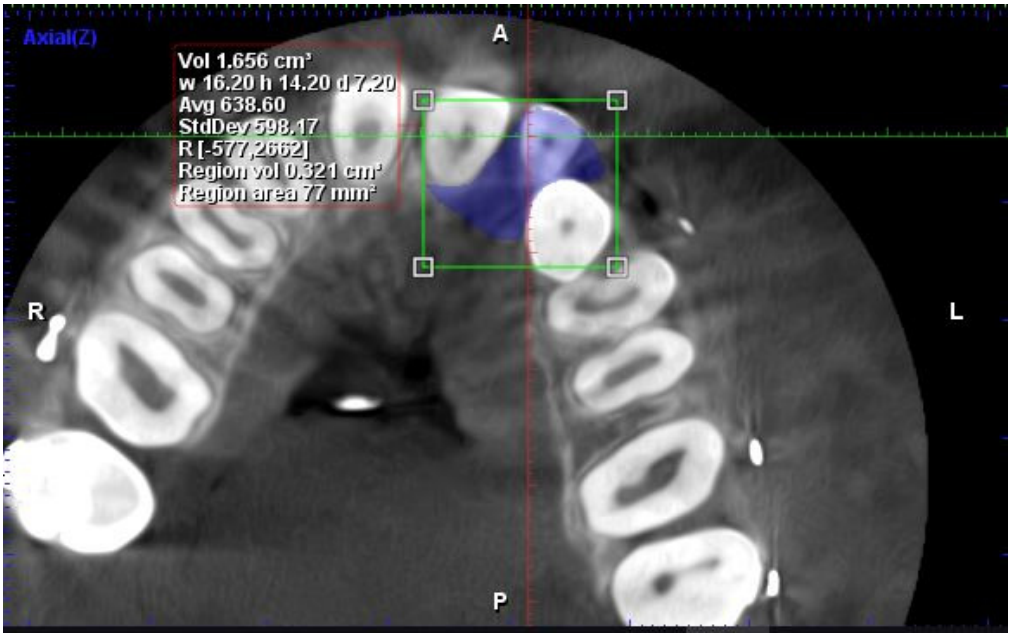


Материал и методи: Представяме пациент на 13 г с едностранна в ляво пълна цепка на устната и алвеоларния гребен с разместване на фрагментите с големи носни деформации и тотална цепка на небцето. Изследването е извършено с Planmeca Pro Max 3D – 90 kV, 14 mA. Измерването на обема на алвеоларния костен дефект е направено на аксиалния срез с опцията manual segmentation, от пода на носната кухина до нивото на емайло-циментовата граница на наличните зъби.





Резултати: След измерването на обема на алвеоларния костен дефект на аксиалния срез от пода на носната кухина до нивото на емайло-циментовата граница на наличните зъби се установи дефект с обем 1,656 cm^3.



Заключение: За разлика от ортопантомографията (ОПГ) и рентгенографията по Симпсон, образите в трите проекционни равнини след КЛКТ сканиране, дава прецизна информация за алвеоларния костен дефект и за измерване на обема му. Методът осигурява детайлна диагностика, планиране на качествено лечение и определяне предоперативно на количеството костна присадка, което е необходимо за възстановяване на дефекта.

Литература:

1. Shapira, Y., Lubit, E., & Kuftinec, M. M. (1999). Congenitally missing second premolars in cleft lip and cleft palate children. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, *115*(4), 396-400.
2. Gezgin, O., & Botsali, M. S. (2018). Evaluation of teeth development in unilateral cleft lip and palate patients in mixed dentition by using medical image control systems. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, *21*(2), 156-162.
3. Taib, B. G., Taib, A. G., Swift, A. C., & van Eeden, S. (2015). Cleft lip and palate: diagnosis and management. *British Journal of Hospital Medicine*, *76*(10), 584-591.
4. Kohli, S. S., & Kohli, V. S. (2012). A comprehensive review of the genetic basis of cleft lip and palate. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, *16*(1), 64.
5. Tortora, C., Meazzini, M. C., Garattini, G., & Brusati, R. (2008). Prevalence of abnormalities in dental structure, position, and eruption pattern in a population of unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, *45*(2), 154-162.
6. Pegelow, M., Alqadi, N., & Karsten, A. L. A. (2012). The prevalence of various dental characteristics in the primary and mixed dentition in patients born with non-syndromic unilateral cleft lip with or without cleft palate. *The European Journal of Orthodontics*, *34*(5), 561-570.
7. Hogan, L., Shand, J. M., Heggie, A. A., & Kilpatrick, N. (2003). Canine eruption into grafted alveolar clefts: a retrospective study. *Australian dental journal*, *48*(2), 119-124.
8. Анастасов, Ю. (2006). Вродени лицеви аномалии. Полиграф Комерс.
9. Hall, R. K. (1994). *Pediatric orofacial medicine and pathology*. Chapman & Hall.
10. Moore, K. L., & Persaud, T. V. N. (1988). The developing human: Clinically oriented embryology 4th edition. *Philadelphia: WB Saunders*, *291*, 314.
11. Zhou, W. N., Xu, Y. B., Jiang, H. B., Wan, L., & Du, Y. F. (2015). Accurate evaluation of cone-beam computed tomography to volumetrically assess bone grafting in alveolar cleft patients. *Journal of Craniofacial Surgery*, *26*(6), e535-e539.
12. Cattaneo, P. M., Bloch, C. B., Calmar, D., Hjortshøj, M., & Melsen, B. (2008). Comparison between conventional and cone-beam computed tomography–generated cephalograms. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *134*(6), 798-802.
13. Grauer, D., Cevidanes, L. S., Styner, M. A., Ackerman, J. L., & Proffit, W. R. (2009). Pharyngeal airway volume and shape from cone-beam computed tomography: relationship to facial morphology. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, *136*(6), 805-814.
14. Hilendarov, A., Sirakov, V., Chervenkov, L., & Georgiev, A. (2021). Computed tomography of the thyroid gland: imaging of focal and diffuse pathological changes. *Rentgenologiya i Radiologiya*, *60*(2), 83-93.
15. Quereshy, F. A., Barnum, G., Demko, C., Horan, M., Palomo, J. M., Baur, D. A., & Jannuzzi, J. (2012). Use of cone beam computed tomography to volumetrically assess alveolar cleft defects—preliminary results. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, *70*(1), 188-191.
16. Linderup, B. W., Küseler, A., Jensen, J., & Cattaneo, P. M. (2015). A novel semiautomatic technique for volumetric assessment of the alveolar bone defect using cone beam computed tomography. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, *52*(3), 47-55.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ДОСТОВЕРНОСТ ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ОСНОВНИ ЦВЕТОВИ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЧРЕЗ ИНТРАОРАЛНА КАМЕРА, ДИГИТАЛЕН И КОНВЕНЦИОНАЛЕН МЕТОД

Мариела Цанова-Стаматова[1], Нешка Манчорова-Велева[1], Снежана Цанова[1]

1Катедра "Оперативно зъболечение и ендодонтия", Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив, България

RELIABILITY IN DETERMING BASIC COLOR CHARACTERISTICS BY INTRAORAL CAMERA, DIGITAL AND CONVENTIONAL METHOD

Mariela Tsanova-Stamatova[1], Neshka Manchorova-Veleva[1], Snezhana Tsanova[1]

1Department of Operative Dentistry and Endodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv, Bulgaria

Abstarct

Introduction: According to Munsell's system, each color is characterized by three dimensions: hue, bleaching, and saturation. Today, their precise determination is possible not only by well-known conventional methods, but also by highly technological ones such as intraoral cameras and digital devices.

Objective: To determine the coefficient of consistency regarding color hue and saturation in three areas of the tooth surface by means of intraoral camera, digital and conventional methods.

Material and methods: 1152 clinical measurements of the main color characteristics "hue" and "saturation" were performed using an intraoral camera Trios 3Shape, digital device VITA Easyshade Advance 4.0 (Vita) and conventionally with shade guide Vita Classical. The results for the two characteristics "hue" and "saturation" were statistically analyzed using Cohen's kappa coefficient of consistency and non-parametric analysis Wilcoxon Signed Ranks Test ($p < 0.05$). A statistical software package SPSS v.17.0 was used for statistical data processing.

Results: The gathered data regarding the characteristic "hue" show that: there is poor coherence between the conventional and digital method using VITA Easyshade Advance 4.0 (kappa = 0.172; P <0.0001); there is also poor coherence between the conventional method and the intraoral camera Trios 3Shape (kappa = 0.283; P <0.0001); there is no coherence between Trios 3Shape and VITA Easyshade Advance 4.0 (kappa = 0.048; P = 0.249). Regarding the value "saturation": there is moderate consistency between conventional and digital determination with VITA Easyshade Advance 4.0 (kappa = 0.390; P <0.0001); there is also moderate consistency between the conventional method and Trios 3Shape (kappa = 0.336; P <0.0001); there is moderate consistency between Trios 3Shape and VITA Easyshade Advance 4.0 (kappa = 0.330; P <0.0001).

Conclusion: The following conclusions can be drawn from the obtained results:

1. The greatest consistency is between the conventional and digital method with VITA Easyshade Advance 4.0 regarding the characteristic "saturation".

2. The most detailed information about the color values was obtained through the intraoral camera Trios 3Shape.VITA Easyshade Advance 4.0 was distinguished as easiest for everyday clinical use. Trios 3Shape intraoral camera is perceived with the greatest enthusiasm and trust by patients.

3. Modern digital methods for color determination provide comprehensive and stored information that is not influenced by the subjective perception of the operator.

Key words: color, saturation, hue, intraoral camera, Trios 3Shape, Vita Easyshade.

Introduction: The aim of the aesthetic dental medicine is to achieve a satisfactory morphological, optical and biomimetic type of restoration. According to Munsell's system, each color is characterized by three dimensions: hue, bleaching, and saturation. Today, their precise determination is possible not only by well-known conventional methods, but also by highly technological ones such as intraoral cameras and digital devices.

Objective: To determine the coefficient of consistency regarding color hue and saturation in three areas of the tooth surface by means of intraoral camera, digital and conventional methods.

Material and methods: 1152 clinical measurements of the main color characteristics "hue" and "saturation" of 64 upper and lower frontal teeth in three zones (cervical, middle and incisal) were performed using an intraoral camera Trios 3Shape, digital device VITA Easyshade Advance 4.0 (Vita) and conventionally with shade guide Vita Classical (Fig.1).

Trios 3Shape

VITA Easyshade Advance 4.0

Conventional shade guide Vita 3D-Master

Fig.1 Digital and conventional methods for color determination

Color determination was performed in the same office and dental unit in daylight, with reflector turned off. Cosmetics on the faces of the patients, which could have an effect on the examination,

are removed in advance. All patients are covered with a white bib in order to limit the influence of the clothes' color on the perception of the color characteristics of the examined teeth.

The devices Trios 3Shape and VITA Easyshade Advance 4.0 are calibrated before each test, and the successful calibration is confirmed by the corresponding software. A new autoclaved Trios 3Shape tip and Easyshade infection protection case for Easyshade Advance 4.0 are used before each use. The following positioning of the devices was performed in order to capture a good image: for VITA Easyshade Advance 4.0 the spectrophotometer automatically detects the correct shooting angle and a well-captured image is indicated by a sound signal; for Trios 3Shape the scanner automatically detects the correct angle and only then captures (Fig.2).

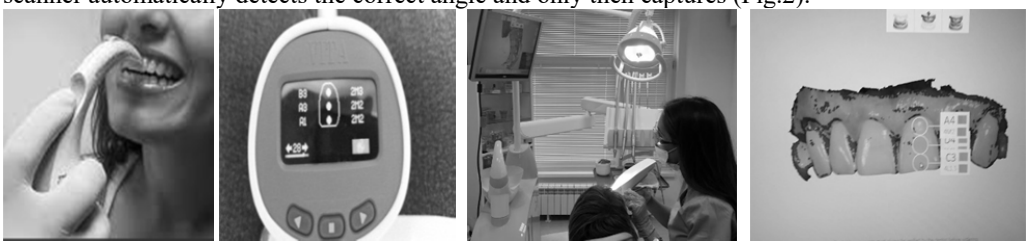


Fig.2 Intraoral scanning procedure with VITA Easyshade Advance 4.0 and Trios 3Shape

The results for the two characteristics "hue" and "saturation" were statistically analyzed using Cohen's kappa coefficient of consistency and non-parametric analysis Wilcoxon Signed Ranks Test ($p < 0.05$). A statistical software package SPSS v.17.0 was used for statistical data processing.

Results: The gathered data regarding the characteristic "hue" show that: there is poor coherence between the conventional and digital methods using VITA Easyshade Advance 4.0 (kappa = 0.172; $P < 0.0001$); there is also poor coherence between the conventional method and the intraoral camera Trios 3Shape (kappa = 0.283; $P < 0.0001$); there is no coherence between Trios 3Shape and VITA Easyshade Advance 4.0 (kappa = 0.048; $P = 0.249$) (Fig.3). Regarding the value "saturation": there is moderate consistency between conventional and digital determination with VITA Easyshade Advance 4.0 (kappa = 0.390; $P < 0.0001$); there is also moderate consistency between the conventional method and Trios 3Shape (kappa = 0.336; $P < 0.0001$); there is moderate consistency between Trios 3Shape and VITA Easyshade Advance 4.0 (kappa = 0.330; $P < 0.0001$) (Fig.4).

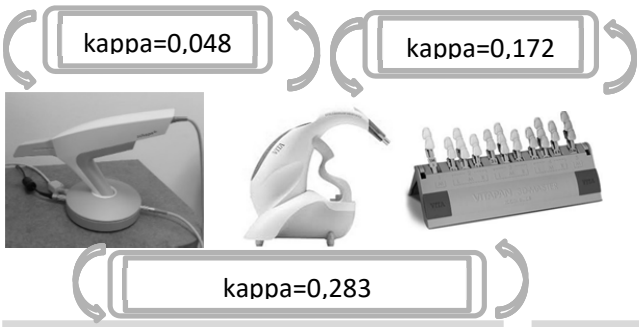


Fig.3 Results on the indicator hue

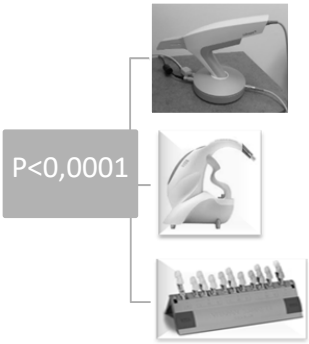


Fig.4 Results on the indicator saturation

Discussion:

Color can be defined as a subjective perception of the amount of light (Топалова-Пиринска & Карова, 2013). According to Christopher, the difficulty in choosing color stems from the fact that the clinician must be able to interpret multi-layered structures with varying thickness, opalescence, and surface optical characteristics. This can have an effect on the way the eye perceives color (Василева & Костуркова, 2015).

Spectrophotometers convert color perception into digital values, thereby helping more efficiently evaluate the color of teeth and dental restorations (Baltzer & Haufmann-Jinoian, 2005; Combe et al, 1999). Some authors even point to the higher precision for accurate color evaluation of spectrophotometric devices in comparison to the conventional method (Judeh & Al-Wahadni, 2009; Paul et al, 2002, Paul et al, 2004; Schropp, 2009). Hack and Patzelt even distinguish them as the most reliable in comparison to other methods (Hack & Patzelt SBM, 2015).Our study has shown a significantly simplified work process when using the spectrophotometric devices and the importance of their correct calibration and positioning for accurate color evaluation.

According to a study by the American Dental Association, Trios 3Shape is more reliable and objective method of color determination compared to visual methods (Gotfredsen et al, 2015; Paul et al, 2004). Our experience with Trios 3Shape has shown that it is highly accurate digital method that provides detailed information in a 3D perspective about the color characteristics in every point of the examined tooth. An additional positive quality is the influence of the captured images on the patients' attitude towards the color characteristics of their teeth and the perception of the suitable color of a future restoration.

The following **conclusions** can be drawn from the obtained results:

1. The greatest consistency is between the conventional and digital method with VITA Easyshade Advance 4.0 (kappa = 0.390; P <0.0001) regarding the characteristic "saturation".

2. The most detailed information about the color values was obtained through the intraoral camera Trios 3Shape.VITA Easyshade Advance 4.0 was distinguished as easiest for everyday clinical use. Trios 3Shape intraoral camera is perceived with the greatest enthusiasm and trust by patients.

3. Modern digital methods for color determination provide comprehensive and stored information that is not influenced by the subjective perception of the operator.

References:

1. Василева Р., Костуркова Д. (2015). Анализ на цветовите характеристики на зъбите след избелващи процедури. DENTAL magazine, 24-29.
2. Топалова-Пиринска С., Е.Карова. (2013). Клинично поведение при лечение на зъбния карие и неговите усложнения, изд. „Скала Принт“.
3. Baltzer A., Haufmann-Jinoian V. (2005) Shading of ceramic crowns using digital tooth shade matching devices. International Journal of Computerized Dentistry,8,129–152.
4. Combe EC, Burke FJT, Douglas WH. (1999). Thermal properties. In Combe EC,Burke FJT, Douglas WH, editors, Dental biomaterials, Boston. Kluwer Academic Publishers.
5. Gotfredsen K, Gram M., Ben Brahem E., Hosseini M., Petkov M. and Sitorovic M. (2015) Effectiveness of Shade Measurements Using a Scanning and Computer Software System: a Pilot Study. Int J Oral Dent Health,1, 2.
6.Hack GD, Patzelt SBM. (2015). Evaluating of the accuracy of six intraoral scanning devices: an in-vitro investigation. ADA Professional Product Review, 10(4), 1–5.
7. Judeh A, Al-Wahadni A. (2009). A comparison between conventional visual and spectrophotometric methods for shade selection. Quintessence Int, 40, 69-79.
8.Paul S, Peter A, Pietrobon N, Hämmerle CH. (2002). Visual and Spectrophotometric Shade Analysis of Human Teeth. Journal of Dental Research, 81 (8), 578-582.

9.Paul S.J., A. Peter, L. Rodoni, N. Pietrobon. (2004). Conventional visual vs spectrophotometric shade taking for porcelain-fused to-metal crowns: a clinical comparison. International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry, 24, 222–231.
10.Schropp L. (2009). Shade matching assisted by digital photography and computer software. J Prosthodont, 18, 235-241.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ЛЕЧЕНИЕ НА PULPITIS ACUTA SEROSA TOTALIS ОТ СТУДЕНТ-КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Мариела Цанова-Стаматова [1], Нумра Анджум [2], Богдан Кръстев [1]

1 Главен асистент към катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“, Факултет по Дентална медицина, Медицински университет Пловдив
2 Студент пети курс, специалност дентална медицина, Факултет по Дентална медицина, Медицински университет Пловдив

MANAGEMENT OF PULPITIS ACUTA SEROSA TOTALIS BY A STUDENT- CLINICAL CASE REPORT

Mariela Tsanova-Stamatova[1], Numrah Anjum[2], Bogdan Krastev[1]

1 Chief Assist. Professor at Department of Operative Dentistry and Endodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv, Bulgaria1
2 V-th course student in Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv, Bulgaria2

Abstract

Introduction: In cases of spontaneous pain, it must be decided whether the patient could be conservatively or endodontically treated. Young patients under the age of 35 have a better chance of preserving the vitality of the tooth but if symptoms include night pain and short episodes of remission endodontic treatment must be performed. Composites applied close to the pulp without a liner or a base or directly on pulp exposures may lead to pulpal inflammation.

Aim: To successfully treat a symptomatic pulpitis involved tooth, endodontically and restoratively, so it can preserve its function, morphology and aesthetics.

Case report: A 20-year-old female patient came to the Faculty of Dental Medicine Plovdiv with chief complaint of sharp spontaneous pain. Pain was sometimes present during mastication or nonspecifically triggered by hot or cold temperatures. A complete anamnesis was taken, an intraoral and radiographic examinations were performed. Results demonstrated a

previous composite restoration very close to the pulp chamber roof with a radiographically nonopaque space under it. After removal of the composite restoration, it was visible that there was no base or liner under it and the remaining dentin thickness was insufficient to protect the pulp from mechanical, thermal, or bacterial irritants. Being deprived of protection, the pulp was inflamed involving the whole root canal space without any chance of pulp capping to preserve the vitality of the tooth. The treatment plan was to perform endodontic treatment and restore the tooth with an onlay to completely cover and protect the cusps. Three months post treatment, the patient was asymptomatic and happy with the aesthetics of the tooth.

Discussion: Lack of proper sealing and the ingress of fluids and bacteria into the pulp space may cause irreversible inflammation especially if the remaining dentin thickness is insufficient. In such cases biological treatment has poor prognosis and if symptoms have been long lasting and with short remissions it is best to perform root canal treatment. Teeth which have endodontic treatment loose 50% of their durability and strength due to the endodontic access. Molar teeth especially are under a lot of occlusal stress and need to be well protected in order not to fracture during mastication. Composite onlays proved to be valuable and predictable appliances which protect the entirety of teeth and serve for long time if properly made and cemented.

Conclusion: Root canal treatments have proven to posses a high degree of success in pulpitis cases. Onlays are an integral part and a final finishing touch to successfully handle and preserve endodontically treated teeth.

Key words: pulpitis, case report, indirect, composite, endodontic treatment.

Introduction

In cases of spontaneous pain, it must be decided whether the patient could be conservatively or endodontically treated. Young patients under the age of 35 have a better chance of preserving the vitality of the tooth. Nevertheless, if symptoms include night pain and short episodes of remission, irreversibility of the process should be considered. Composites applied close to the pulp without a liner or a base or directly on pulp exposures may lead to chronic pulpal inflammation (Park et al., 2015). Pulpitis acuta serosa totalis cases need to be treated endodontically and restoratively. Tight coronal seal after endodontic treatment is obligatory. It will keep the tooth intact and in function for long term success of such clinical cases.

Aim

To successfully treat a symptomatic pulpitis involved tooth, endodontically and restoratively, so it can preserve its function, morphology, and aesthetics

Case report

A 20-year-old female patient came to the Faculty of Dental Medicine Plovdiv with chief complaint of sharp spontaneous pain. Pain was sometimes present during mastication. It was nonspecifically triggered by hot or cold temperatures. A complete anamnesis was obtained, an intraoral and radiographic examinations were performed. Results demonstrated a previous composite restoration very close to the pulp chamber roof with a radiographically nonopaque space under it (**Fig. 1).**

Figure 1. Preoperative X-ray of tooth 26

After removal of the composite restoration, it was visible

that there was no base or liner under it. The remaining dentin thickness was insufficient to protect the pulp from mechanical, thermal, or bacterial irritants. Being deprived of protection, the pulp was inflamed involving the whole root canal space without any chance of pulp capping (biological treatment) to preserve the vitality of the tooth. The treatment plan was to perform endodontic treatment and restore the tooth with an onlay to completely cover and protect the cusps.

Figure 2. Post endodontic treatment of tooth 26

After complete removal of the coronal pulp, four root canals and orifices were located (palatal (P), one distobuccal (DB) and two mesiobuccal canals (MB1 and MB2). All canals were shaped and cleaned using the standard technique of preparation with K files (Mani INC, Japan) up to size 30 ISO. After each file instrumentation canals were irrigated with sodium hypochlorite 2.5**% (**PPH Cerkamed Wojciech Pawłowski, Poland). The method of root canal obturation was monocone technique - zinc oxide eugenol sealer Eugetin (Tehnodent Co, LTD, Russia) and single gutta-percha cone. A control X-ray was taken to confirm the quality of root canal obturation **(Fig.2)**. Tooth was prepared for an onlay following the basic principles for such kind of restorations: enamel supported by sound dentine; rounded angles therefore excluding any stress areas; divergency of a 6 to 10-degree taper of all axial walls, which allows taking the impression and easier placement and removal of the restoration during the try-in and cementing phase and a 1.5- to 2.0-mm reduction in vertical height of the cups and all occluding areas. After that a two-phase segmental silicone impression was taken **(Fig. 3)**. The composite onlay was cemented with Oxford GI CEM cement (First Scientific Dental Materials GmbH, Germany) **(Fig. 4)**. Three months post treatment, the patient was asymptomatic and happy with the aesthetics of the tooth.

Figure 3. Silicone impression and onlay

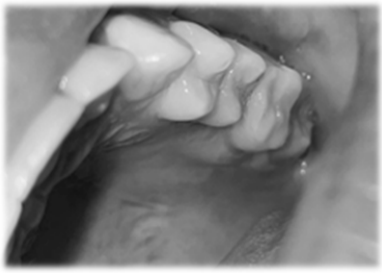


Figure 4. Composite onlay cemented on tooth 26

Discussion

Lack of proper sealing and the ingress of fluids and bacteria into the pulp space may cause acute and then chronic irreversible inflammation. This is especially true if the remaining dentin thickness is insufficient (Samartzi et al., 2021). In such cases biological treatment has poor prognosis and if symptoms have been long lasting and with short remissions it is best to perform root canal treatment (Raoof et al., 2022). Teeth which have endodontic treatment lose 50% of their durability and strength due to the endodontic access. Molar teeth especially are under a lot of occlusal stress and need to be well protected in order not to fracture during mastication (Mannocci & Cowie, 2014). Composite onlays, also known as “esthetic inlays/onlays,” have become reliable solutions for damaged posterior teeth. These restorations offer many advantages over comparable restorations as they restore strength to compromised teeth, they are more esthetic and are highly conservative in comparison to full crowns. The choice between ceramic or composite as restorative

materials has become increasingly complicated since composite materials have improved in their physicomechanical properties, wear resistance, and esthetic potential (Galiatsatos et al, 2022). Several clinical studies on indirect composite resins reported no failure or low failure rates (Manhart et al, 2000; Derchi et al, 2019; Dukic et al, 2010; Ozsoy et al, 2016). In a 12-year study of clinical performance of one-two and multisurface composite resin indirect restorations on premolars and molars, the failure rate was only 12% (Derchi et al, 2019).
In addition some authors pointed out that composite onlays proved to be valuable and predictable appliances which protect the entirety of teeth and the coronal seal (Fathi et al., 2022). They serve for long time if properly made and cemented following strict protocol.

Conclusion

Root canal treatments have proven to possess a high degree of success in pulpitis cases. Onlays are an integral part and a final finishing touch to successfully handle and preserve endodontically treated teeth.

References

1. Derchi G, Marchio V, Borgia V, Özcan M, Giuca M R, Barone A. (2019). Twelve-year longitudinal clinical evaluation of bonded indirect composite resin inlays. *Quintessence Int.,* 50(06), 448–454.
2. Dukic W, Dukic O L, Milardovic S, Delija B. (2010). Clinical evaluation of indirect composite restorations at baseline and 36 months after placement. *Oper Dent.,* 35(02), 156–164.
3. Fathi, A., Ebadian, B., Dezaki, S. N., Mardasi, N., Mosharraf, R., Isler, S., & Tabatabaei, S. S. (2022). An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses Evaluating the Success Rate of Prosthetic Restorations on Endodontically Treated Teeth. *International Journal of Dentistry*. https://doi.org/10.1155/2022/4748291
4. Galiatsatos A, Galiatsatos P, Bergou D. (2022).Clinical Longevity of Indirect Composite Resin Inlays and Onlays: An Up to 9-Year Prospective Study. Eur J Dent., 16(1), 202-208.
5. Manhart J, Neuerer P, Scheibenbogen-Fuchsbrunner A, Hickel R. (2000)Three-year clinical evaluation of direct and indirect composite restorations in posterior teeth. *J Prosthet Dent.,* 84(03), 289–296.
6. Mannocci, F., & Cowie, J. (2014). Restoration of endodontically treated teeth. *British Dental Journal 216:6*, *216*(6), 341–346.
7. Ozsoy A, Kusdemir M, Ozturk-Bozlurt F. Toz Akalin T, Ozcan M. (2016). Clinical performance of indirect composite onlays and overlays: 2-year follow-up. *J Adhes Sci Technol.,* 30(16), 1808–1818.
8. Park, S. H., Ye, L., Love, R. M., Farges, J. C., & Yumoto, H. (2015). Inflammation of the Dental Pulp. *Mediators of Inflammation*. https://doi.org/10.1155/2015/980196
9. Raoof, M., Vazavandi, E., Parizi, M. T., Hatami, N., Mohammadalizadeh, S., Amanpour, S., & Haghani, J. (2022). Clinical, radiological, and histological correlation in diagnosis of pulpitis. *Dental Research Journal*, *19*, 25. /pmc/articles/PMC9006151/
10. Samartzi, T. K., Papalexopoulos, D., Sarafianou, A., & Kourtis, S. (2021). Immediate Dentin Sealing: A Literature Review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, *13*, 233.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ЛАЗЕР ДОПЛЕР ФЛОУМЕТРИЯ НА ГОЛЯМА ПЕРИАПИКАЛНА КИСТА. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ.

Богдан Кръстев[1], Иван Филипов[2]

1. Главен асистент към катедра по „Оперативно зъболечение и ендодонтия“, Факултет по Дентална медицина, Медицински университет Пловдив
2. Професор към катедра по „Оперативно зъболечение и ендодонтия“, Факултет по Дентална медицина, Медицински университет Пловдив

LASER DOPPLER FLOWMETRY OF A LARGE PERIAPICAL CYST CASE REPORT

Bogdan Krastev[1], Ivan Filipov[2]

1. Chief assistant Professor at Department of “Operative dentistry and Endodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University Plovdiv
2. Professor at Department of “Operative dentistry and Endodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University Plovdiv

Abstract

Large periapical cysts can be due to caries complications, pulpitis and periodontitis or trauma. They can develop because of a palatal invagination on the lateral incisor with no primary connection with the endodontitum but as a case of retrograde pulpitis. They can develop because of trauma due to necrosis of the bone being shut off from the blood circulation.

Case report

Patient male 36-year-old factory worker was sent for nonsurgical and surgical endodontic treatment. He presented with an open tooth 12, draining pus from the root canal. Several attempts have been made to seal it but with no success. The patient was sent to do a CBCT. The CBCT showed that the cyst was large encompassing 12(mainly) and 13, 11 as well. Cyst was large almost 20 mm in diameter bucco-lingually and mesiodistally with full resorption of the buccal and palatal cortical plate It was decided that periapical surgery would be performed. Laser doppler flowmetry was performed during the procedures to test the perfusion of tissues before and after LA administration and before and after cyst removal.

Cystic cavity was filled with beta-tricalcium phosphate bone graft and- calcium phosphosilicate bone graft. Flap was sutured with resorbable sutures After 1-month final sutures were removed. Flap incision was completely sealed. Patient is under follow up period.

Conclusion

Laser doppler flowmetry is a valuable method to assess the success and healing of periapical surgery

Key words: laser doppler flowmetry, periapical surgery, bone grafting, cyst

Introduction

Large periapical cysts can be due to caries complications, pulpitis and periodontitis or trauma. They can develop because of a palatal invagination on the lateral incisor with no primary connection with the endodontitum but as a case of retrograde pulpitis. They can develop because of trauma due to necrosis of the bone being shut off from the blood circulation. How this affects bone perfusion around cysts is a question that needs to be elucidated.

Case report

Patient male 36-year-old factory worker was sent for nonsurgical and surgical endodontic treatment. He presented with an open tooth 12, draining pus from the root canal. Several attempts have been made to seal it but with no success. Canal was shaped and cleaned up to size blue ProTaper Next™(DentsplySirona, USA) and irrigated with NaOCl 5.25% (Cerkamed, Poland). Only a periapical X-ray existed at the time of nonsurgical treatment. Canal was sealed with a mixture of $CaOH_2$ powder, Iodoform powder, Benzocaine powder, Chlorphenolcamphorous liquid and mixed with a little amount of NaoCl 5.25%. The mixture was sealed with Teflon tape and Temporary Cavit™(3M™, USA) obturation. The plan was to settle the inflammation before the surgery was performed. The patient was sent to do a CBCT. The CBCT showed that the cyst was large encompassing 12(mainly) and 13, 11 as well. Cyst was large almost 20 mm in diameter bucco-lingually and mesiodistally with full resorption of the buccal and palatal cortical plate The cold test showed that teeth 11 and 13 were responding within normal limits(seconds) to cold stimulation. After a few days the patient called back that he had now a fistula canal draining in the apical area of tooth 12. It was decided that after a week the tooth would be sealed and then surgery performed.

Patient was on preoperative regimen of antibiotics Augmentin™ (GSK, France) 1000mg 2 per day for 7 days which were given two days prior. Enetra™ (Teva, Bulgaria) 100mg one day prior for a course of 7 days. Peculiar about this case was the small amount of LA given. Dentocain(Inibsa,) 40/ 0.05 mg/ml one buccal infraorbital block and one palatal incisive block. Before the surgery a laser Doppler flowmetry was performed on tooth 12 with laser Doppler flowmeter Moor VMS LDF1-HP (Moor, UK). That was region of interest (ROI 1).

The measurement was done with skin probe CP1T-HP (Moor, UK). The probe was placed in the apical region (buccal fold) of tooth 12 and held in place with hand for one minute. Tooth 22 which is vital served as control (ROI 2). After LA was given another perfusion measurement was done on tooth 12 again (ROI 3. The incision was done in the form of letter I with two vertical(diagonal) incision from the sides to open a flap, on top of the lesion, starting from the buccal fold and reaching the mucco- gingival junction. After flap elevation no cutting of the bone plate was needed or widening of the bone window due to the resorption. The cyst was curetted completely. Apex of tooth 12 was resected with a zirconium bur for fast surgical handpiece at 0^0 degree angle 3mm from top. 3mm apical retrograde preparation was done with E30RD–S (NSK, Japan). Retrograde cavity was sealed with WellRoot PT™((calcium silicate, Vericom Co Ltd, Republic of Korea).

Bleeding was stopped with NaCl 0,9% irrigation and wet gauzes soaked in it inside the cavity The apexes of teeth 11 and 13 were not touched. Bone laser doppler flowmetry was done with bone probe VP7BSHP((Moor, UK) for 2 minutes (ROI 4 and 5) after cyst removal. Results are visible in Tab. 1 For tooth 12 the values for perfusion on the mucosa before local anaesthetic is ROI 1(155,7AU). After LA is ROI 2(139,2 AU). The values for perfusion in the cystic cavity after curettage are ROI 4(356AU) and ROI 5-(205AU).

Param	ROI	Mean	S. Dev	S. Err	Median	Min	Max	T of Min	T of Max	Sum	Area	Offset	Slope	TC
Flux	1	155,7	59,9	1,22	137,4	76,1	422,9	00:00:54	00:00:07	373643,3	9341,1	236,3	-2,69	0.1 sec
	2	177,0	62,2	1,27	164,4	62,8	362,5	00:01:27	00:01:14	424918,3	10623,0	168,2	0,3	0.1 sec
	3	139,2	34,8	0,71	131,0	76,8	224,2	00:02:52	00:02:28	334149,5	8353,7	170,9	-1,05	0.1 sec
	4	356,6	59,9	1,22	362,5	0,0	448,1	00:03:31	00:03:59	855957,8	21398,9	369,7	-0,44	0.1 sec
	5	205,2	49,0	1,00	194,1	127,0	430,2	00:04:45	00:05:13	492411,7	12310,3	180,4	0,83	0.1 sec
Conc	1	272,8	104,5	2,13	255,1	176,2	996,7	00:01:01	00:00:07	654816,9	16370,4	332,1	-1,98	0.1 sec
	2	253,0	27,4	0,56	252,3	161,1	429,5	00:01:27	00:01:17	607207,4	15180,2	260,7	-0,26	0.1 sec
	3	270,0	29,3	0,60	268,6	189,8	385,2	00:03:13	00:02:58	648045,2	16201,1	271,3	-0,04	0.1 sec
	4	282,0	77,0	1,57	270,4	9,6	985,3	00:03:32	00:03:32	676827,1	16920,7	298,9	-0,56	0.1 sec
	5	249,6	32,8	0,67	246,9	150,7	393,0	00:04:57	00:05:13	599067,8	14976,7	235,8	0,46	0.1 sec
Speed	1	31,8	10,3	0,21	28,1	17,9	104,8	00:00:54	00:00:08	76229,7	1905,7	46,0	-0,47	0.1 sec
	2	36,7	12,7	0,26	34,9	14,7	95,0	00:01:32	00:01:14	88156,0	2203,9	34,4	0,08	0.1 sec
	3	27,4	7,0	0,14	25,4	17,1	55,6	00:02:51	00:02:31	65722,7	1643,1	34,0	-0,22	0.1 sec
	4	71,2	14,5	0,30	70,4	0,5	141,8	00:03:32	00:04:02	170930,5	4273,3	75,9	-0,16	0.1 sec
	5	43,5	8,4	0,17	42,0	30,3	113,8	00:04:44	00:05:13	104486,0	2612,2	40,6	0,1	0.1 sec
Dir. Current	1	51,5	6,6	0,14	51,9	43,6	115,1	00:00:20	00:00:07	123614,4	3090,4	50,1	0,05	0.1 sec
	2	50,7	6,8	0,14	46,3	43,4	64,1	00:01:54	00:01:16	121786,1	3044,7	60,8	-0,34	0.1 sec
	3	50,4	3,2	0,06	50,7	44,3	55,4	00:02:51	00:03:00	120849,8	3021,2	47,3	0,1	0.1 sec
	4	37,7	3,9	0,08	38,4	3,2	45,5	00:03:31	00:04:02	90567,9	2264,2	35,7	0,07	0.1 sec
	5	40,6	1,9	0,04	40,3	36,9	46,4	00:04:32	00:04:46	97541,9	2438,5	41,4	-0,03	0.1 sec
Temp	1	26,5	1,9	0,04	27,0	21,0	28,9	00:00:06	00:01:06	63636,8	1590,9	23,4	0,1	0.1 sec
	2	31,5	1,0	0,02	31,7	29,3	32,9	00:01:14	00:02:14	75528,0	1888,2	29,8	0,06	0.1 sec
	3	30,2	1,3	0,03	30,5	27,1	32,1	00:02:26	00:03:25	72593,4	1814,8	28,0	0,08	0.1 sec
	4	0,0	0,0	0,00	0,0	0,0	0,0	00:03:39	00:03:31	0,0	0,0	0,0	0,0	0.1 sec
	5	0,0	0,0	0,00	0,0	0,0	0,0	00:04:31	00:04:31	0,0	0,0	0,0	0,0	0.1 sec

Table 1. Regions of interest (ROI) from 1 to 5 with values for Perfusion(Flux), Concentration, Speed, Direct Current.(Acceleration) and Temperature.

Cystic cavity was filled with 1cc, Cerasorb(Botiss, USA) and 0,25cc, Novabone™- calcium phosphosilicate - (Zimmer Biomet, USA). Flap was sutured with resorbable sutures-Syrgicryl Rapid(SMI AG, Belgium). Flap sutures laid only on the graft. After 1-month final sutures were removed. Flap incision was completely sealed.

Discussion

Laser doppler flowmetry can be used for various purposes. Perfusion of the gum before and after surgery, bone perfusion after cyst removal (Nötzli et al., 1989)and evaluation of the vitality of the teeth connected with the cyst(Belcheva et al., 2021). Of course, the use of LDF without stents or improper placement can lead to various artifacts in signalling. Bone perfusion can only be assessed

during surgery because the bone probe must be placed directly over bone. There have been other non-invasive methods to asses bone perfusion but they include surgery which can affect perfusion results.(Hanne et al., 2019) Generally, it can be assumed that the small size of the lacunae and blood vessels in the Folkman canals is relatively unaffected by the presence of the cyst or granuloma, but this is dependent on the size of the lesion and its longevity which yet has to be proved yet. It is evident from the values of perfusion of tooth 12 before surgery that LA decreases blood circulation due to the vasoconstrictor effect of adrenaline. The high values of perfusion after surgery may mean that the cyst has caused a substantial stasis of blood increasing Flux AU values. Such high numbers could be due as well on the fact that the bone probe could have been placed on cystic tissue remnants rather than sound bone structure. It's removal thou may lead to normalisation of circulation which is evident in the decreasing amount of perfusion after the first minute. It is interesting for the reader to note the different AU for mucosa and bone which is a subject for further research.

Not all authors agree that large periapical cyst require apical surgery. Some prefer to do enucleation to decrease the size (Tian et al., 2019), while others prefer to wait for complete healing but only with nonsurgical orthograde treatment (Kunhappan et al., 2017). Enucleation of cyst decreases their size and saves the vitality of included teeth. (Elhakim et al., 2021) The third opinion is that depending on the lesion type a nonsurgical or surgical approach should be selected after some time has passed, but that nonsurgical treatment is still a viable option. Surgical treatment though delivers a faster and more predictable healing. (L. M. Lin et al., 2009)

Not all authors agree that large periapical cyst should be grafted. The healing happens whatsoever after surgery with regeneration of the buccal plate(Crossen et al., 2019) but others suggest that healing with the use of barrier membranes and bone grafts is at least most advantageous in terms of providing a scaffold for the ingrowth and development of new tissues. (L. Lin et al., 2010), especially if the lesions are large(Sreedevi et al., 2011). The larger the lesion especially when missing both cortical plates may lead to more fibrous tissue formation than actual bone regeneration. This is because the epithelial and connective tissue growth outpaces the bone growth. The connective tissue is more unstable and could easily lead to a new exacerbation of the lesion in the future.(Lee et al., 2021) Eventually periapical irritants and the lack of complete removal of the infection from the tissue may lead to periapical scar formation. Those lesions can be mistaken for failed endodontic treatments and lead to re-surgery.(Nair et al., 1999). Von Arx & AlSaeed, 2011) do not find significant differences between grafted and control sites. However, in trough and trough defects like this they claim that barrier membranes and grafts achieve a better success.

Incision type affects the healing of any lesion periapical or periodontal. Many authors use different techniques(Gopikrishna et al., n.d.). The rule is always to place the incision on sound bone structure. Sometimes though this is not possible unless the surgeon does a sulcular or papilla preservation flaps(Taschieri et al., 2016). In the past the semilunar flap was used which is entirely in free mucosa, but it limits the surgical field to only one tooth. The design of the flap leads to dehiscence and opening of the apical cavity. Placing the sutures over the bony defect decreases its instability leads to collapse of sutures and may lead to dehiscence The semilunar flap does more scarification than any other flap. Vertical incisions follow the course of the blood vessels which delivers the best preservation of blood supply to the flap. .(Kim S, 2006) However they do not provide the best access especially in cases of large lesions

Conclusion

Laser doppler flowmetry is a valuable method to assess the preoperative and postoperative state of tissues and teeth around large periapical cysts. Large periapical cyst can be successfully treated

trough endodontic surgical methods. Grafting larger periapical lesions is beneficial for the healing of such lesions.

Belcheva, A., Shindova, M., & Hanna, R. (2021). Efficacy of Laser Doppler Flowmetry, as a Diagnostic Tool in Assessing Pulp Vitality of Traumatised Teeth: A Split Mouth Clinical Study. *Journal of Personalized Medicine*, *11*(8). https://doi.org/10.3390/JPM11080801

Crossen, D., Morelli, T., Tyndall, D. A., & Tawil, P. Z. (2019). Periapical Microsurgery: A 4-dimensional Analysis of Healing Patterns. *Journal of Endodontics*, *45*(4), 402–405. https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2018.11.002

Elhakim, A., Kim, S., Kim, E., & Elshazli, A. H. (2021). Preserving the vitality of teeth adjacent to a large radicular cyst in periapical microsurgery: a case report with 4-year follow-up. *BMC Oral Health*, *21*(1). https://doi.org/10.1186/S12903-021-01738-2

Gopikrishna, Kandaswamy, D., Nandini, S., & student, P. (n.d.). NEWER CLASSIFICATION OF ENDODONTIC FLAPS. *Endodontology*, 14–19. Retrieved July 14, 2019, from http://medind.nic.in/eaa/t05/i2/eaat05i2p14.pdf

Hanne, N. J., Easter, E. D., & Cole, J. H. (2019). Minimally invasive laser Doppler flowmetry is suitable for serial bone perfusion measurements in mice. *Bone Reports*, *11*. https://doi.org/10.1016/J.BONR.2019.100231

Kim S, K. S. (2006). Modern Endodontic Surgery Concepts and Practice: A Review. *J Endodon*, *32*, 601–623.

Kunhappan, S., Kunhappan, N., Saraf, K. K., & Kridutt, V. (2017). Nonsurgical endodontic treatment of teeth associated with large periapical lesion using triple antibiotic paste and mineral trioxide aggregate apical plug: A case series. *Journal of Conservative Dentistry : JCD*, *20*(2), 141–145. https://doi.org/10.4103/0972-0707.212232

Lee, Y. P., Hwang, M. J., Wu, Y. C., Lang, M. J., Wu, Y. H., & Chiang, C. P. (2021). Clinicopathological study of periapical scars. *Journal of Dental Sciences*, *16*(4), 1140–1145. https://doi.org/10.1016/J.JDS.2021.05.008

Lin, L., Chen, M. Y. H., Ricucci, D., & Rosenberg, P. A. (2010). Guided Tissue Regeneration in Periapical Surgery. *Journal of Endodontics*, *36*(4), 618–625. https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2009.12.012

Lin, L. M., Ricucci, D., Lin, J., & Rosenberg, P. A. (2009). Nonsurgical root canal therapy of large cyst-like inflammatory periapical lesions and inflammatory apical cysts. *Journal of Endodontics*, *35*(5), 607–615. https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.02.012

Nair, P. N. R., Sjögren, U., Figdor, D., & Sundqvist, G. (1999). Persistent periapical radiolucencies of root-filled human teeth, failed endodontic treatments, and periapical scars. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. https://doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70145-9

Nötzli, H. P., Swiontkowski, M. F., Thaxter, S. T., Carpenter, G. K., & Wyatt, R. (1989). Laser Doppler flowmetry for bone blood flow measurements: helium-neon laser light attenuation and depth of perfusion assessment. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, *7*(3), 413–424. https://doi.org/10.1002/JOR.1100070314

Sreedevi, P., Varghese, N., & Varugheese, J. M. (2011). Prognosis of periapical surgery using bonegrafts: A clinical study. *Journal of Conservative Dentistry : JCD*, *14*(1), 68. https://doi.org/10.4103/0972-0707.80743

Taschieri, S., Del Fabbro, M., Francetti, L., Perondi, I., & Corbella, S. (2016). Does the Papilla Preservation Flap Technique Induce Soft Tissue Modifications over Time in Endodontic Surgery Procedures? *Journal of Endodontics*, *42*(8), 1191–1195. https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2016.05.003

Tian, F. cong, Bergeron, B. E., Kalathingal, S., Morris, M., Wang, X. yan, Niu, L. na, & Tay, F. R. (2019). Management of Large Radicular Lesions Using Decompression: A Case Series and Review of the Literature. *Journal of Endodontics*, *45*(5), 651–659. https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2018.12.014

Von Arx, T., & AlSaeed, M. (2011). The use of regenerative techniques in apical surgery: A literature review. In *Saudi Dental Journal* (Vol. 23, Issue 3, pp. 113–127). https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2011.02.004

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

ПРОУЧВАНЕ ОТНОСНО ПРЕДПОЧИТАНИ МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ ЗА СНЕМАЕМО ПРОТЕЗИРАНЕ ОТ ЛЕКАРИТЕ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА В ГР. ПЛОВДИВ И РЕГИОНА

Мария Димитрова [1], Ангелина Влахова [1,2], Рада Казакова [1,2]
1 Медицински Университет Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична дентална медицина
2 CAD/CAM център по дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет Пловдив

PREFERRED DENTAL MATERIALS AND TECHNIQUES FOR REMOVABLE DENTURES BY DENTISTS IN PLOVDIV AND THE REGION – A SURVEY

Mariya Dimitrova [1], Angelina Vlahova [1,2], Rada Kazakova [1,2]
1 Medical University Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dental Medicine
2 CAD/CAM Center of Dental Medicine, Research Institute, Medical University

Abstract: The aim of the current investigation is to analyze the opinion of the dentists from Plovdiv and the region, concerning the choice of dental resin and technique for complete removable dentures. Materials and methods: An anonymous questionnaire, which is a direct survey method, documentary and graphical methods, including tables and charts were used. Results: A significant part of the participants in the study pointed out that they most often use heat-cured polymethyl methacrylate (PMMA) in their practice to make removable dentures for their edentulous patients. Dental resins, fabricated by 3D printing, are the least preferred, which shows the low level of awareness of the majority of dentists about the new dental materials. Discussion: Digital methods are gaining more and more popularity among dentists, with a large percentage of them purchasing specialized equipment for this purpose. Conclusion: The specialists in Prosthodontics prefer to work with dental resins by the method of 3D printing, unlike general dentists, who prefer conventional techniques.

Keywords: 3D printing, dental resins, complete removable dentures, PMMA

1. ВЪВЕДЕНИЕ

В протетичната дентална медицина към момента намират приложение различни по състав и начин на обработване пластмаси за целите на снемаемото протезиране (Hristov, 2017). Разработването на бързо прототипиране стимулира метода на 3D-принтиране на снемаеми протезни конструкции, с предимства като прецизност на детайла, опростяване на технологичния протокол, намаляване на допълнителни разходи и време за обработка (Duymus, 2010).

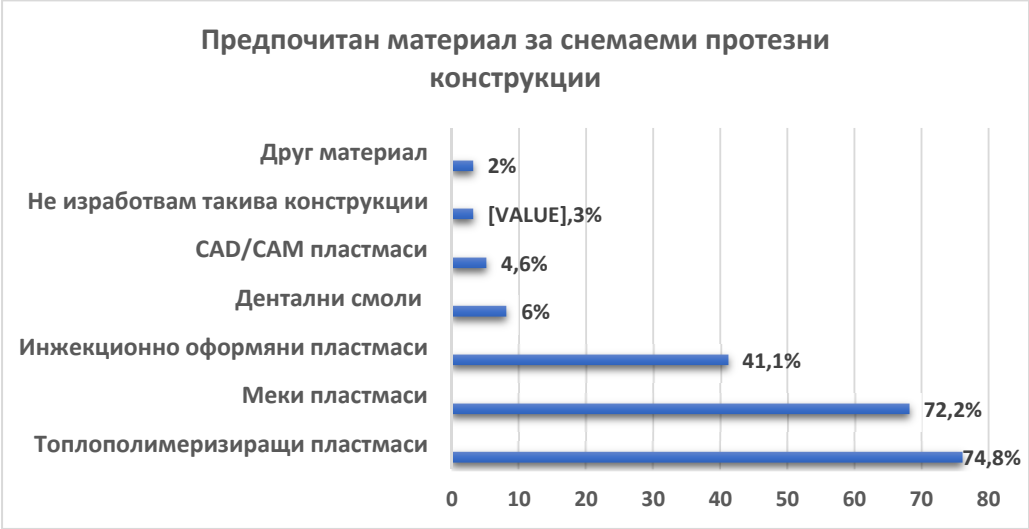
2. МЕТОДИ И МАТЕРИАЛИ

Използван е директен анкетен метод за набиране на първична информация по темата, както и документални, графични и статистически методи, включително таблици и диаграми. За целта се изготви стандартизирана анкетна карта, състояща се от общо 15 въпроса, от които 14 затворени и 1 отворен въпрос. В анкетното проучване участваха общо 151 лекари по дентална медицина, като то се проведе в периода октомври 2021г. – май 2022г. по време на конгреси и семинари за следдипломно обучение и квалификация. Получените резултати бяха анализирани и обработени чрез статистическата софтуерна програма IBM SPSS Statistics 0.26.

Целта на настоящото изследване е да се анализира мнението на лекарите по дентална медицина относно предпочитаните от тях материали и методи за целите на снемаемото протезиране

3. РЕЗУЛТАТИ

Според получените резултати от проучването, процентното разпределение по пол беше равномерно – 80 от участниците бяха мъже (53%) и 71 жени (47%). На въпроса „Какви материали предпочитате за изработване на снемаеми протезни конструкции?“ 74,8 % от участниците в проучването отговориха „Топлополимеризиращи пластмаси“, а едва 6% от анкетираните са дали отговора „Дентални смоли за 3D принтиране“, което показва масовото използване на конвенционални материали и техники за целите на снемаемото протезиране и липсата на информираност у ЛДМ за новите дигитални методи (Диаграма 1).



Диаграма 1. „Какви материали предпочитате за изработване на снемаеми протезни конструкции?“ (в проценти)

Разпределението в проценти по наличие на придобита специалност от ЛДМ е представено на диаграма 2. С най – голям дял от участниците в анкетата са ЛДМ без придобита специалност (44%), а на второ място два пъти по-малко по брой са специалистите по „Протетична дентална медицина“ (22%), следвани от ЛДМ със специалност по „Обща дентална медицина“ (12%). Най – ниски стойности в процентното разпределение са за специалностите по ОЗЕ, Орална хирургия и Пародонтология и ЗОЛ (3%).

Диаграма 2. Разпределение по категориен признак „Придобита специалност“ (в проценти)

От получените резултати на въпроса „Имате ли наблюдения върху денталните смоли, предназначени за снемаемо протезиране чрез 3D принтиране?“ – установяваме, че 84% от анкетираните нямат наблюдения върху тези материали, а само 15,9% от участниците в изследването са запознати с този вид дентални пластмаси (Диаграма 3).

Диаграма 3. Процентно разпределение според наблюдения върху дентални смоли за снемаемо протезиране чрез 3D принтиране

4. ДИСКУСИЯ

CAD/CAM методът е сравнително нов подход в денталната медицина и се очаква предимно лицата с придобита специалност да предпочитат да работят чрез него (Dayan, 2019). Други изследователи са на мнение, че дигиталните методи набират все по-голяма популярност сред лекарите по дентална медицина, като голям процент от тях закупуват специализираната апаратура за тази цел (Zuo, 2016) (Chuchulska, 2021). Според Van Noort, необходимостта от скъпоструващите консумативи и апаратура е причина да се ограничи масовото приложение на дигиталните методи от ЛДМ (Van Noort, 2013).

В изследването на Pillai et al. се потвърждава, че дигиталната технология се явява един изключително иновативен подход в денталната медицина, който се използва най-вече

за изработването на неснемаеми протезни конструкции, снемаеми протези, ортодонтски алайнери, хирургични водачи и импланти (Pillai, 2021).

Проучването на Ribeiro et al. установява, че основните недостатъци на материалите за изработка на снемаеми протези са влошаването на техните механични качества с времето и оцветяването им, вследствие честата консумация на определени храни и напитки (Ribeiro, 2011). В изследването на Dizon et al. се утвърждава, че 3D – принтираните пластмаси за снемаемо протезиране показват по-добри механични и естетични качества в сравнение с конвенционалните такива (Dizon, 2018).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съществува статистически значима връзка между това дали анкетираният има специалност по „Протетична дентална медицина“ и предпочитания дентален материал и техника за цели снемаеми протези. Специалистите по „Протетична дентална медицина“ предпочитат да работят с дентални пластмаси чрез метода на 3D принтиране, за разлика от общопрактикувашите лекари по дентална медицина, които предпочитат конвенционалните материали и техники.

ПРИЗНАНИЯ (финансиране): Това изследване е финансирано по Вътреуниверситетски проект – ДПДП - 01/2022 на Медицински университет – Пловдив.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. **Hristov, Il.** (2017) *Modern analysis of soft rebasing materials and ways to deal with their shortcomings – PhD Dissertation, Faculty of Dental Medicine* – Plovdiv.

2. **Duymus ZY, Yanikoglu N, Arik M.** (2010) *Evaluation of colour changed of acrylic resin materials in the different solutions*. *Asian J Chem*; 22(9):6669-6676.

3. **Dayan C, Guven MC, Gencel B, Bural C**. (2019) *A Comparison of the Color Stability of Conventional and CAD/CAM Polymethyl Methacrylate Denture Base Materials*. *Acta Stomatol Croat*; 53(2):158-167. doi: 10.15644/asc53/2/8.

4. **Zuo W, Feng D, Song A, Gong H, Zhu S.** (2016) *Effects of organic-inorganic hybrid coating on the color stability of denture base resins. J Prosthet Dent*.;115:103–8. 10.1016/j.prosdent.2015.07.008

5. **Chuchulska, B.** (2021) *Comparative study of the strength properties of injectable resins in removable prosthodontics. PhD Dissertation: Plovdiv, MU-Plovdiv*, Bulgaria.

6. **Van Noort, R.** (2013) *Introduction to dental materials*. 2. *Mosby*, 4-th Edition, p.125 – 138. ISBN: 9780723437819

7. **Pillai S, Upadhyay A, Khayambashi P, Farooq I.** (2021) *Dental 3D-Printing: Transferring Art from the Laboratories to the Clinics. Polymers,* 13: 32 – 35. 10.3390/polym13010157

8. **Ribeiro RC, Giampaolo ET, Izumida FE, et al.** (2011) *Color stability of chemically activated reline resin after microwave disinfection: a 1-year clinical trial. Am J Dent;* 24(4):200-204.

9. **Dizon, JR, Espera, A, Chena, O, Advinculaa, R.** (2018) *“Mechanical characterization of 3D-printed polymers”, Additive Manufacturing*, Vol. 20, p. 44 – 67. 10.1016/j.addma.2017.12.002

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXVIII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line) 2022.

CORROSION RESISTANCE OF COCR DENTAL ALLOY FOR 3D PRINTING

Zlatina Tomova[1], Angelina Vlahova[1], Atanas Chonin[2], Ilyana Stoeva[2], Lyuben Stoykov[3], Mihail Lyutsov[3]

1 Department of Prosthetic Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria; 2 Department of Diagnostic Imaging, Dental allergology and Physiotherapy, Faculty of Dental Medicine; Medical University of Plovdiv, Bulgaria; 3 Student in Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine; Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract: Introduction: For additive manufacturing (AM) of metal ceramic dental restorations cobalt-chromium powder dental alloys are mostly used. Corrosion resistance is of fundamental importance for the biocompatibility, functionality, and longevity of the dental restoration. The aim of the study was to evaluate and compare the corrosion resistance of a cobalt-chromium dental alloy for direct metal laser sintering in clinical and laboratory conditions. Materials and methods: Metal ceramic crowns were produced by direct metal laser sintering (DMLS) for 35 patients using CAD/CAM technology. The digital files of patients' designed copings were used for production of another 35 specimens which were placed in artificial saliva. The studied alloy was EOS CobaltChrome SP2 (EOS, Germany). Open circuit potential measurements (Eocp) were conducted 2 hours and 7 days after fixing the restorations in oral cavity and 2 hours, 24 hours and 7 days after placing the specimens in artificial saliva. Results and discussion: In vitro studies showed high corrosion resistance after the short 2-hour stay. After 7 days in artificial saliva corrosion resistance became even higher probably due to strong passivation. Two hours after fixing the metal-ceramic crowns in the oral cavity Eocp values were insignificantly higher than the norm of -150mV. There was however a statistically significant difference between the accepted norm of -150mV and the Eocp measurements received on the 7th day. The different clinical behavior of the alloy may be explained by some specific factors in the oral cavity – presence of other metal restorations, presence of microorganisms, acidity of the saliva, etc. Conclusion: The studied CoCr dental alloy showed high corrosion resistance in laboratory conditions. Clinical studies showed lower resistance to corrosion. Further investigations are needed to evaluate the biocompatibility of the alloy.

Keywords: dental alloys, corrosion, CAD/CAM

1. INTRODUCTION

In recent years CAD/CAM technologies are successfully applied for production of metal ceramic restorations. When using these digital technologies, the metal copings of the prosthetic restorations may be produced by several methods – by milling, by 3D printing of a resin or wax prototype and casting, and by 3D printing of the metal alloy. Selective laser melting (SLM), selective laser sintering (SLS), electron beam melting (EBM), and direct metal laser sintering (DMLS) are the techniques used in the process of additive manufacturing (3D printing) of metals and alloys. For 3D printing powder dental alloys are developed (Takaichi, 2013). Cobalt-chromium and titanium alloys are the most commonly used base dental alloys for additive manufacturing of prosthetic restorations. Corrosion resistance is of fundamental importance for the biocompatibility of the metal alloy and defines the functionality and longevity of the dental

restoration (Keegan, 2008, Akbar, 2011, Eliaz, 2019). In electrochemical corrosion along with the deterioration of the metal object electrical load appears on the metal surface.

The aim of the study was to evaluate and compare the corrosion resistance of a cobalt-chromium dental alloy in clinical and laboratory conditions.

2. METHODS AND MATERIALS

Metal-ceramic crowns were produced for 35 patients using CAD/CAM technology. After taking digital impressions, the metal copings were designed, and the files were sent to the 3D printer EOS M100, Germany, present at the CAD/CAM Center of Faculty of Dental Medicine, Medical University of Plovdiv, for direct metal laser sintering (DMLS). 3D printed resin models were used for completing the PFM restorations (Fig. 1). CoCr dental alloy EOS CobaltChrome SP2 (EOS, Germany) was used to produce the metal copings. The composition of the alloy according to the producer was: Co: 63.8 wt-%; Cr: 24.7 wt-%; Mo: 5.1 wt-%; W: 5.4 wt-%; Si: 1.0 wt-%; Fe: max. 0.50 wt-%; Mn: max. 0.10 wt-%; free of Ni, Be, Cd and Pb according to ISO 22674. For the in vitro measurements the patients' digital files of the designed copings were used and another 35 metal specimens were produced by DMLS of the same alloy. After stress-relieving post-processing the specimens were sandblasted with particles of Al_2O_3, 50 µm in size The metal copings were placed in a mineral medium resembling saliva, prepared of 0,9% NaCl with acidity adjusted by adding 1% Lactic acid and 4% Sodium hydroxide up to pH 7,4 +/- 0,1 according to standard ISO 2071:2011(E) (Fig. 2).

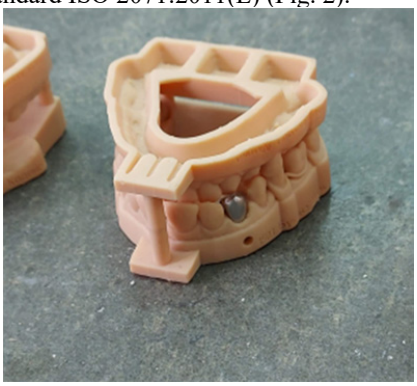


Figure 1. 3D printed model with metal coping.

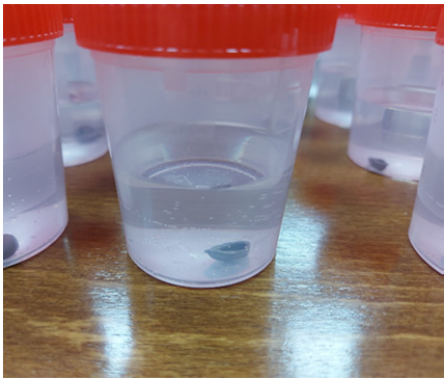


Figure 2. Metal specimen in artificial saliva.

The corrosion resistance of the alloy has been assessed according to the values of the open circuit potentials (Eocp) using apparatus Dentotest Six (Atlantis, Bulgaria). The measurements were conducted 2 hours and 7 days after fixing the crowns for the clinical study and 2 hours, 24 hours, and 7 days after placement in the medium for the laboratory study. For statistical processing SPSS statistical package, version 19.0 was used, and parametric Independent Sample T-test and Paired Sample T-test were applied.

3. RESULTS

Two hours after fixing the PFM crowns in the oral cavity 19 of the crowns (54.3%) had higher than 150mV Eocp values. The mean was -166.6 ± 61,2 which is insignificantly higher than the norm of -150mV ($p = .119$). On the 7th day an increase of the corrosion potential mid values was detected but it was insignificantly higher than the values measured on the 2nd hour ($p = .149$) (Fig. 3). There was however a statistically significant difference between the accepted norm of -150mV and the Eocp measurements received on the 7th day ($p = .009$). An increase of the number of cases with Eocp values outside the accepted range of 0 to -150mV was registered, compared to the 2-hour period ($p = .090$) (Table 1).

Table.1. Crosstabulation – Eocp values after 2-hour stay in oral cavity/Eocp values after 7-day stay in the oral cavity.

		7 days after fixing		Total crowns N (%)	p-value
		Eocp within normal range N	Eocp above normal range N		
2 hours after fixing	Eocp within the normal range	8	8	16 (45,7)	0,090
	Eocp above normal range	4	15	19 (54,3)	
Total crowns N (%)		12 (34,3)	23 (65,7)	35 (100,0)	

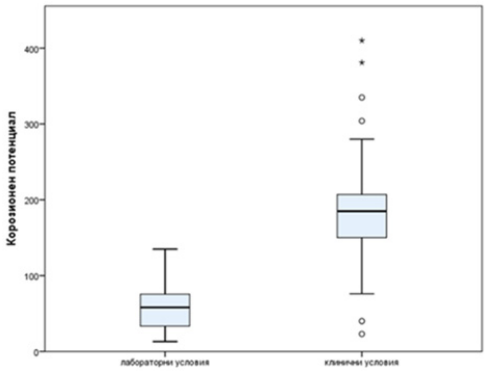


Figure 3. Eocp values in the oral cavity.

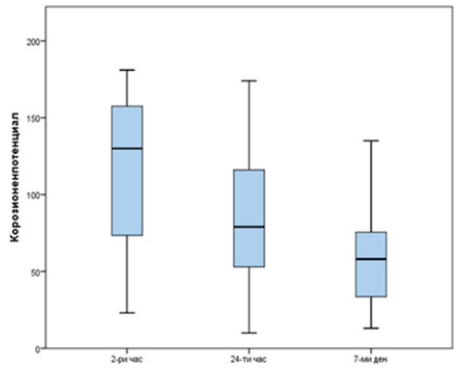


Figure 4. Eocp values in artificial saliva.

Two hours after placing the metal copings in artificial saliva the Eocp measurements were within the accepted range. There was no statistically significant difference between the received values and the norm of -150mV. After 24 hours and on the 7th day the Eocp values were also within the accepted range and were significantly lower (in absolute values) than the Eocp values received after the 2nd hour measurement (Fig. 4).

On the 2nd hour measurements, the number of cases outside the norm range was higher in clinical conditions (54,3% vs 31,4%, p<0,090). Eocp mid values in clinical conditions were significantly higher than the Eocp in the laboratory studies (p<0,001). On the 7th day Eocp values outside the accepted norm range were found only in clinical conditions (65,7%), and the measured mid values of Eocp were significantly higher than the ones measured in laboratory conditions (p<0,001) (Table 2).

Table 2. Comparison between clinical and laboratory conditions.

Time of measurement	Conditions	N	Mean±Std.Dev	Min	Max
2nd hour	laboratory	35	114,8±49,0	23	181
	clinical	35	166,6±61,2	68	280
7th day	laboratory	35	57,5±26,8	13	135
	clinical	35	188,7±83,3	23	410

4. DISCUSSION

The high corrosion resistance in laboratory conditions may be explained by the fast-appearing passivation process and formation of a stable oxide layer on the metal surface. In clinical conditions, however, the studied alloy showed lower resistance to corrosion with Eocp values close to the risky -150mV (Botushanov, 2001). A 7-day period was not enough to increase the corrosion resistance through passivation or formation of a biofilm on the metal surface.

The difference between the clinical and laboratory results may be explained by the specific conditions in the oral cavity. The presence of other metal objects might induce pathogalvanic reactions and accelerate the corrosion process (Procházková, 2006). Some microorganisms (C. albicans, Str. mutans), and the acidity of the saliva may also affect the corrosion resistance of the dental alloys (Močnik, 2017). The lower pH values due to gastro esophageal reflux disease, bulimia or other pathological conditions may lead to decrease of the corrosion resistance of the restorations.

5. CONCLUSIONS

The studied CoCr dental alloy showed high corrosion resistance in laboratory conditions. Clinical studies showed lower resistance to corrosion. Further investigations are needed to evaluate the biocompatibility of the alloy.

ACKNOWLEDGMENTS: This study is funded by Grant No1/2020 of Medical University of Plovdiv, Bulgaria.

REFERENCES

Takaichi, A., Suyalatu, Nakamoto, T., et al. (2013). Microstructures and mechanical properties of Co-29Cr-6Mo alloy fabricated by selective laser melting process for dental applications. *J Mech Behav Biomed Mater* [Internet];21:67–76. Available http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.01.021

Keegan, G. M., Learmonth, I. D., Case, C. P. (2008). A systematic comparison of the actual, potential, and theoretical health effects of cobalt and chromium exposures from industry and surgical implants. *Crit Rev Toxicol*. 38(8):645–74.

Akbar, M., Brewer, J. M., Grant, M. H. (2011). Effect of chromium and cobalt ions on primary human lymphocytes in vitro. *J Immunotoxicol*. 8(2):140–9.

Eliaz, N. (2019). Corrosion of metallic biomaterials: A review. *Materials (Basel)*. 12(3):407.

Botushanov, P., Vladimirov, St. (2001). Endodontics: Theory and practice. [Bulgarian], Plovdiv: Autospectre, pp591.

Procházková, J., Podzimek, S., Tomka, M., et al. (2006). Metal alloys in the oral cavity as a cause of oral discomfort in sensitive patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 27 Suppl 1:53–8.

Močnik, P., Kosec, T., Kovač, J., et al. (2017). The effect of pH, fluoride and tribocorrosion on the surface properties of dental archwires. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 78:682–9.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Мембранозна нефропатия асоциирана с хепатит в вирусна инфекция - Ирина Здравкова, Едуард Тилкиян, Десислава Божкова **4**

2. Клиничен профил и ход на заболяването при пациенти с Микроскопски колит: Предварителни данни от проспективно кохортно едноцентрово проучване - Иван Лютаков **12**

3. Monitoring of patients with pancreatic exocrine insufficiency - Mila Kovacheva-Slavova **16**

4. Prenatal diagnosis of iniencephaly - Angel Tenev; Rafet Hafuzov; Maria Jana Kingsley-Godwin; Magdalina Vlahova; Tanya Kitova; Ekaterina Uchikova **20**

5. The role of magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of neural tube defects – clinical case - Magdalina Vlahova; Yana Merdzhanova-Gargova; Rafet Hafuzov; Krum Vladov; Ekaterina Uchikova; Tanya Kitova **23**

6. The role of functional MRI techniques in patients with glioblastoma - L. Chervenkov, N. Sirakov, M. Stoeva, S. Tsvetkova, K. Doykova, A. Hilendarov, M. Peycheva, G. Kostov, M. Doykov **28**

7. Heart and lung pathology in a deceased with data of prolong intravenous drug abuse – a case report - Georgieva M.G.; Tihchev, V.T.; Kiryakova, T.G.; Alexandrov, Al.E. **33**

8. Оперативно лечение с воларно заключваща плака при счупвания на дисталния радиус - Станислав Карамитев, Владимир Ставрев **37**

9. Оперативно лечение на медиотарзалните фрактури-луксации - Станислав Карамитев, Владимир Ставрев **41**

10. Лечение при остеохондрални увреди на колянната става - Станислав Карамитев, Владимир Ставрев **46**

11. Руптура на матката след две предходни раждания чрез цезарово сечение - описание на клиничен случай - Крум Владов, Гита Ямакова-Владова, Петър Учиков, Екатерина Учикова, Камен Ямаков, Елена Димитракова **51**

12. Оценка на клиничните и хистероскопските ризнаци на малигненост на ендометриалните полипи - литературен обзор - Камен Ямаков; Екатерина Учикова; Гита Ямакова-Владова; Крум Владов **59**

13. Баланит и баланопостит при деца и подрастващи - Младен Дойков **67**

14. Еластография на простатната жлеза – техника, предимства и приложение - Младен Дойков **73**

15. Карцином на пикочният мехур – оперативно лечение и резултати - Младен Дойков **81**

16. Пациенти с LUTS по време на пандемията Covid 19 - най-честата диагноза – ДПХ - Димитър Калинов **88**

17. Пациенти с ДПХ по време на кризата с Ковид 19 - наболели въпроси - Димитър Калинов **95**

18. Ковид-19 и мъжко репродуктивно здраве - Тодор Горанов 101

19. Динамична бъбречна сцинтиграфия с 99mTc-DTPA при пациенти с подковообразен бъбрек - Албена Ботушанова, Никола Георгиев **105**

20. Редки форми на ангиоедем в алергологията - Петър Паскалев; Светлан Дерменджиев; Николета Димитрова; Михаил Мазнев; Николета Дойчева **111**

21. Рядко срещани форми на уртикария и ангиоедем в клиничната практика - Петър Паскалев; Светлан Дерменджиев; Николета Димитрова; Велчо Велев; Мария Гиритлиева; Николета Дойчева **116**

22. Ангиоедем и уртикария - история, клиника и диференциална диагноза - Николета Димитрова, Светлан Дерменджиев, Мария Гиритлиева, Велчо Велев, Петър Паскалев, Михаил Мазнев **122**

23. Алергични реакции към йод контрастни вещества и мястото на кожно-алергичните проби - М. Мазнев, Св. Дерменджиев, П. Илкова, Н. Димитрова, П. Паскалев **127**

24. Йод-контрастни вещества и нежелани реакции към тях - М. Мазнев, Св. Дерменджиев, П. Илкова, Н. Димитрова , П. Паскалев **133**

25. Venous gangrenein a patient with ovarial cancer after chemotherapy - Anastas Cholakov, Bogomila Chesmedzhieva, Stefan Stanev **139**

26. Raising awareness on rare paediatric cases during Covid-19 crisis - Bogomila Cheshmedzhieva, Lubima Despotova-Toleva, Stefan Stanev **143**

27. Магнитно - резонансната томография в медицинската практика - L. Chervenkov, N. Sirakov, S. Tsvetkova, M. Stoeva, K. Doykova, A. Hilendarov, M. Peycheva, G. Kostov, M. Doykov **147**

28. Мултипараметричен мрт на пациенти с карцином на простатата – нови възможности за стадиране чрез системата PI-RADS 2 - Л. Червенков, М. Дойков, К. Дойкова, С. Цветкова, А. Георгиев, А. Хилендаров, Г. Костов, А. Василска, М. Стоева, Н. Сираков **151**

29. Приложение на количествена SPECT/CT в костната сцинтиграфия - Н. Георгиев, А. Ботушанова **157**

30. Промяна в серумното ниво на интерлевкин-6 при пациенти, провеждащи хемодиализно лечение след прием на синбиотик - Т. Кускунов, Е. Тилкиян, К. Боянов, А. Биволарска **163**

31. Клиничен случай на пациентка с калцифицираща уремична артериолопатия при третичен хиперпаратиреоидизъм - Т.Кускунов, Е.Тилкиян **168**

32. Clinical parameters and prognostic biomarkers in patients with Covid-19 - I. Nikolova, P. Lukanova, Vl. Popov, Ts. Popova, P. Glogovska **172**

33. Неглижиран гигантски базоцелуларен карцином на скалпа – клиничен случай и литературен обзор - Петър Георгиев, Милена Гулинац, Чавдар Калъчев, Цветелина Великова, Васко Гръклянов **176**

34. Тънкоиглена аспирационна биопсия под ултразвуков контрол за диагностика на бъбречни лезии - Младен Дойков **183**

35. Роля на 10-точковата система на изобразяване в лечебния алгоритъм на простатния карцином: нови подходи в урологичният мениджмънт - Младен Дойков **187**

36. General Practitioners into Medical Information Flow Management during COVID 19 Pandemic - Rostislav Kostadinov, Vasil Topalov **197**

37. COVID 19 Primary Medical Triage and General Practitioners - Rostislav Kostadinov, Vasil Topalov **201**

38. Efficacy of ANTI-SARS-CoV-2 vaccines - Lyubomir Gaydarski, Ivan Angushev, Ivailo Ivanov, Dimitar Simeonov, Gabriela Velizarova, Georgi Mirazchiyski, Stefan Chavdarov, Ahmed Strandzhev, Miroslav Kafedzhiev, Georgi Kolev, Alexandar Ilkov, Huben Kozhuharov, Sneja Baharova-Reshidova, Petar Atanasov **205**

39. The role of melatonin in carbohydrate metabolism in heart tissue of prediabetic rats intoxicated by alloxan - Oleksandra Kushnir1; Iryna Yaremii **209**

40. Аксиларно кръвоснабдяване и начин на употреба на M.Pectoralis Major Flap - Петър-Преслав Петров, Стоян Новаков **211**

41. Подобряване качеството на живот чрез арттерапия: обучение на специалисти в 2 нови програми - Деспотова-Толева Л дм,; Шекерджиева-Новак Т, ди; **216**

42. A case report of a polymorbid patient with nsclc harboring an uncommon l861q exon 21 egfr mutation - Aneliya Petrova, Marin Kanarev **220**

43. Apoptosis in testicular steroid-producing cells in melatonin deficiency conditions – the role of Cyclin D1 - Darina Barbutska, Aneliya Petrova, Yvetta Koeva, Katerina Georgieva, Yana Tchekalarova, Georgi Nanov **224**

44. Възпризводимост на параметрите тонус, скованост, еластичност и релаксация на скелетните мускули на здрави хора с миотонометър МиотонПРО - Борис Спасов, Любомир Спасов, Добрин Попов, Пенка Ангелова, Георги Дименчев и Николай Бояджиев **228**

45. Възрастови различия в някои показатели за адаптация на организма към физически натоварвания при професионални футболисти - Добрин Попов, Пенка Ангелова, Костадин Каналев, Кирил Каблешков, Иън Райчев и Николай Бояджиев **232**

46. Serum mirna levels and fmri-resting state functional connectivity as novel markers for assessing chronic insomnia disorder - Todor Georgiev, Krasimir Avramov, Aneliya Draganova, Kiril Terziyski **236**

47. Nutrition habits in families and health risk for children - Mihaela Hubenova; Elka Toseva; **247**

48. Последиците от пандемията „Covid-19“ върху психичното здраве на деца и възрастни - Димитър Богданов **251**

49. Фактори стимулиращи пациентите да споделят проблеми свързани с еректилна дисфункция със своите семейни лекари – гледната точка на опл в качествено проучване - Цигаровски, Г.; Милева, Д; Амбарева, З. **259**

50. Джон Сноу – легендарна фигура в историята на общественото здраве и епидемиологията - Боряна Левтерова **265**

51. Значение на сатурацията и белодробните функционални показатели като предиктори при проследяване на пациенти след тежка Ковид 19 (SARS-CoV-2) пневмония - Пламена Стоименова, Стоилка Мандаджиева, Благой Маринов **270**

52. Разпространение и свързани рискови фактори за диабетна периферна невропатия – срезово проучване в извънболнични практики в Пловдив - Боряна Левтерова, Вълчо Найденов **274**

53. Психично здраве на студентите по медицина в България –пилотно проучване - Евстати Левтеров, Георги Янков, Иво Митрев, Боряна Левтерова **279**

54. Ефект на Sideritis Scardica при оток на задна лапа, предизвикан с карагенан при Wistar плъхове - Николай Янчев, Делян Делев, Наталия Вилмош **283**

55. Антиоксиданен и противовъзпалителен ефект на Satureja Montana и две от активните съединения, открити в различните извлеци на лечебното растение – розмаринова киселина и карвакрол - Наталия Вилмош **288**

56. Противовъзпалително и имуномодулиращо действие на алгинати: обзор - Весела Кокова, Паолина Лукова, Кристина Ставракева, Елисавета Апостолова **295**

57. Фенолни съставки в български чай, съдържащ лист от Cotinus Coggygria Scop. (тетра) - Галина Димова; Илия Желев **301**

58. Приложение на конусно лъчевата компютърна томография при пациенти с вродени цепки на устни и небце - Т. Гатева, Н. Сираков, П. Каназирска, И. Ангелова, К. Гигов **306**

59. Достоверност при определяне на основни цветови характеристики чрез интраорална камера, дигитален и конвенционален метод - Мариела Цанова-Стаматова, Нешка Манчорова-Велева, Снежана Цанова **310**

60. Лечение на Pulpitis Acuta Serosa Totalis от студент-клиничен случай - Мариела Цанова-Стаматова, Нумра Анджум, Богдан Кръстев **315**

61. Лазер доплер флоуметрия на голяма периапикална киста. Клиничен случай - Богдан Кръстев, Иван Филипов **319**

62. Проучване относно предпочитани материали и методи за снемаемо протезиране от лекарите по дентална медицина в гр. Пловдив и региона - Мария Димитрова, Ангелина Влахова, Рада Казакова **325**

63. Corrosion resistance of CoCr dental alloy for 3D printing - Zlatina Tomova, Angelina Vlahova, Atanas Chonin, Ilyana Stoeva, Lyuben Stoykov, Mihail Lyutsov **329**

Scientific Works of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv

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

ISSN1311-9427(PRINT)
ISSN(2534-9392(ON-LINE)

IX th INTERNATIONAL CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS

EDITOR – IN CHIEF
PROF. DR. Vladimir Andonov, DM

Technical editor: Malina Elshishka

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

СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ - ПЛОВДИВ

ЕВРОПА, БЪЛГАРИЯ, 4000 ПЛОВДИВ
ул. Митрополит Паисий 6
тел.: 032/ 62 86 54

UNION OF SCIENTISTS IN BULGARIA
CITY OF PLOVDIV

EUROPE, BULGARIA, 4000 PLOVDIV
6 Mitropolit Paisii Str.,
Tel. +359/ 32/62 86 54
usb-plovdiv.org