

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛОВДИВ  
МИД "АСКЛЕПИЙ"

# НАУКА И МЛАДОСТ

Сборник научни съобщения  
от конкурсна сесия 2014

Под егидата на  
проф. д-р Стефан Костянев, дмн,  
Ректор на МУ-Пловдив



Пловдив 2014





**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ –  
ПЛОВДИВ**

Конкурс на МНД „Асклепий” за научно творчество  
на студенти, докторанти и млади учени

# **НАУКА И МЛАДОСТ**

Сборник научни съобщения  
от конкурсна сесия 2014 г.

Пловдив 2014

Отговорни редактори:

проф. д-р Виктория Сарафян, дм, дмн  
доц. д-р Благой Маринов, дм

Редактори:

доц. д-р Мария Стойкова, дм  
доц. д-р Мария Семерджиева, дм

Издател:

Медицински университет – Пловдив  
гр. Пловдив – 4002, бул. „В. Априлов“ 15А  
[www.meduniversity-plovdiv.bg](http://www.meduniversity-plovdiv.bg)

**ISSN 1314-9229**

# Съдържание

---

## Сесия I – Английски език

Echinococcal cyst in the left atrium in a 77-year-old patient with Infective endocarditis.	
Case Report .....	7
The radiation dose and image quality as a feedback in multislice computed tomography urography .....	13
Morphological features of various organs affection at ANCA-associated vasculitis – Wegener's granulomatosis .....	18

## Сесия II – Фармация и фармакотерапия

Ефект на сапонинова смес, изолирана от <i>Astragalus monspessulanus</i> върху клетъчна линия НерG2.....	23
Atorvastatin редуцира нивата на IL-6 при модел на остро възпаление при плъхове .....	25
Тежко протичащ случай на болест на Crohn при 16-годишен младеж с фатален изход – съдебно-медицински случай и анализ на литературата .....	30
Гастропротективен ефект на воден извлек от листа на смрадлика ( <i>Cotinus coggygria</i> ) в модел на индометацин-индуцирана улцерогенеза при плъхове.....	37
Участие на 5-HT <sub>2</sub> и 5-HT <sub>3</sub> рецепторите в аналгетичния ефект на флуоксетин при формалинов болков модел на плъхове.....	42

## Сесия III – Медико-биологична

Jak 2 мутационният товар при Филаделфия-негативните миелопролиферативни заболявания корелира със степента на ангиогенеза в костния мозък: проучване на група от 55 пациенти.....	47
Участие на матриксните металопротеинази в патогенезата на остеопорозата .....	51
,,Великият имитатор” – нефрогенен адено .....	57
Антиепилептични свойства на кумариновите производни.....	63

## Сесия IV – Хирургична

Експериментален модел на закрита гръден травма .....	68
Механизми на белодробна контузия при закрита гръден травма – експериментално проучване .....	72

Серумни параметри на възпалението след плевролиза с талк и йодповидон при пациенти с малигнени плеврални изливи .....	75
Трилатерален ретинобластом (обзор) .....	80
Чернодробна метастатична болест като рисков фактор за интраоперативни и постоперативни усложнения след радикални дебелочревни операции по повод колоректален карцином .....	85
Оптична кохерентна томография и флуоресцентна ангиография – сравнение на диагностичните възможности при пациенти с макулна дегенерация свързана с възрастта .....	90

## **Сесия V – Терапевтична**

Проучване на антineопластичния потенциал на ликорин при <i>in vitro</i> туморни тест системи .....	98
Синдром на Калман и идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм – случай на фамилна изява .....	104
Епидемиологични особености на вагинозите при пациенти с хронични вагинални оплаквания и предшестваща антимикробна терапия .....	109
Роля на магнезия в патогенезата на артериалната хипертензия .....	114
Consequent complications from late recognized congenital heart defects .....	121
Неинвазивна образна диагностика при васкуларни малформации на главния мозък ..	125

## **Сесия VI – Дентална медицина**

Оценка на поведението на децата в дентална среда – ключ към успешната работа на денталния лекар .....	129
Възможности на системата Т-СКАН за контрол на оклузо-артикулационните взаимоотношения .....	135
Предимства при използване на композитен материал между вътрешния и външния телескоп, при протези с телескопно свързване .....	138
Ефекти от облъчването с ER:YAG и диоден лазер върху повърхността на титановите имплантати. Сканираща електронно-микроскопска оценка .....	142
Професия – „Стоматологична медицинска сестра“ .....	146
Подобряване задържането и стабилизирането на долна тотална протеза посредством едночастови имплантати – клиничен случай .....	150

## **E-постер сесия**

“Hot cross bun” sign in patients with multiple system atrophy-cerebellar type .....	153
Пилотно проучване върху експресията на ERG в простатни биопсии.	
Диагностично приложение.....	156
Акустичен мапинг на белите дробове в предоперативната функционална оценка – клиничен случай .....	163
Клиничен случай на перипартум кардиомиопатия .....	168
Клиничен случай – болест на Castleman .....	175
Monocyte-macrophage activation determines outcome of ulcer bleeding.....	181

## **Постерна сесия I**

Клиничен случай на аномалия във формата на временен инцизив.....	186
Метод за оценка на функционално оформени индивидуални лъжици и отпечатъци при тотално обеззъбяване на добра челюст.....	190
Епидемиология и типизиране на фрактурите на подбедрицата .....	193
Съвременен метод на лечение на фрактурите на подбедрицата .....	198
Страницни ефекти от лечение на ревматоиден артрит с кортизонови препарати (клиничен случай) .....	203
Микробиологични изолати от хоспитализирани пациенти и болнична среда в Лицево-челюстна хирургия .....	209
Тофи в областта на ръцете и ходилата при хронична подагра – компликация, влошаваща качеството на живот при засегнатите пациенти .....	217
Саркоидоза на уретера – методи на лечение и усложнения /клиничен случай/ .....	222
Диагностика и комплексно лечение на акутен медиастинит от одонтогенен произход – доклад на клиничен случай и преглед на литературата .....	226
Начален опит с ендопротезирането на раменната става .....	233
Диференциално-диагностични трудности в колопротологията – клиничен случай ...	239
Следоперативен адхезионен илеус – собствено наблюдение .....	244
Рядък случай на Ларгенхансова хистиоцитоза при 39-годишен мъж.....	247
Тазова дистопия на единствен бъбрек – случайна находка при апендектомия .....	251
Дълбока мозъчна стимулация на субталамичното ядро при пациенти с напреднала Паркинсонова болест .....	252
Автентикация на медицинските специалисти, работещи във високотехнологични болници в България.....	258

Цел и организация на обучението в специалност „зъботехник” – Медицински колеж,  
Медицински университет – гр. Пловдив ..... 262

## Постерна сесия II

Микрохирургична техника на съдов шев при термино-латерална съдова анастомоза в неврохирургията – тренировъчен модел.....	266
Синдром на Марфан – клинични случаи .....	269
Усложнения при блефаропластика: обзор .....	273
Оценка на ефектите на холецистокинин в модел на затлъстяване, индуцирано от високо липидна диета при плъхове .....	278
Анализ на възможностите за внедряване на експертните системи в хомеопатията....	283
Модулатори на стрес-индуцираната реакция .....	287
Пойкилохидрия и фармакологични ефекти на <i>Haberlea rhodopensis</i> (Friv.) <i>Gesneriaceae</i> .....	293
Сравнителен анализ на статиите за чисти природни вещества от лечебни растения ( <i>Plant substances</i> ) и полусинтетични производни от тях ( <i>Semisynthetic substances</i> ), включени в Европейската фармакопея (Ph. Eur. 7).....	297
Сравнителен анализ на статиите за растителни лечебни drogi ( <i>Herbal drugs</i> ) и препарати от лечебни растения ( <i>Herbal drug preparations</i> ), включени в Европейската фармакопея (Ph. Eur. 7) .....	303
Адхезивни молекули и антиадхезивна терапия .....	310
Лактоферинът като регулатор на тромбоцитната гликолиза .....	315
Thermochemical studies of Al–Si–Zr alloys.....	319
Съществува ли болестта на студента по медицина в България? .....	323
Терапевтичните стратегии при лечението на диабет тип 2.....	326
Микроеволюция и макрореволюция: антимикробна резистентност .....	330

## **Сесия I – Английски език**

# **Echinococcal cyst in the left atrium in a 77-year-old patient with Infective endocarditis Case Report**

---

*Dolina Gencheva<sup>1</sup>, Dimitar Menchev<sup>1</sup>, Dimitar Penchev<sup>2</sup>, Mariya Tokmakova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Medical University of Plovdiv; UMHAT “Sv, Georgi” EAD, Clinic of Cardiology;

<sup>2</sup> Medical University of Sofia;

*e-mail: Dolina Gencheva – sylvanas@mail.bg*

### **Introduction**

Echinococcosis (also known as hydatid disease or hydatidosis) is a cosmopolitan zoonotic parasitic disease caused by infection with the larval stage of tapeworms from the *Echinococcus* genus, most commonly *Echinococcus granulosus*. Like other tapeworms, the life cycle of echinococci involves two types of hosts – definitive hosts, in whose intestines the adult form lives and intermediate hosts, in whose organs the worm forms cysts. Definitive hosts of the parasite include a number of domestic and wild animals, mainly canid carnivores (dogs, wolves, foxes, ect.), whereas herbivores (e.g. sheep, goats etc) as well as humans serve as intermediate hosts. (1, 2)

According to WHO, more than 1 million people are affected by hydatid disease at any time. (1) About 10% of annual cases are not officially diagnosed (2). Incidence increases with age and is predominant in rural, low-income areas, where it is facilitated by the lack of medical knowledge and deworming of dogs. (3) Typically it is found in farmers raising sheep as a result both of the sheep's role as intermediate hosts of the parasite and the presence of dogs, allowed to eat the offal of infected sheep, thus spreading it.

Echinococcosis in humans is characterized by the development of cysts that consist of three separate layers. Cysts primarily develop in the liver and the lungs, but can also affect the brain, the muscles and practically any other organ due to the spreading of the oncospheres from the intestines via the bloodstream. Cardiac involvement is very uncommon, since the parasite should penetrate both the hepatic and lung barriers and is mainly primary. About 50-70% of the cysts involve the liver, due to its role as a filter for the gastrointestinal tract; 20-30% affect the lungs; and only about 0.01–2% of all cases have cardiac localization. Most frequently the cysts are solitary and are located in the left ventricle, specifically in its myocardium – 55-75%, 15-25% in the right ventricle. Involvement of the atria is less common – about 10-14%, equally distributed between the right and left atrium (LA).(4,5)

Once formed echinococcal cysts grow at a different rate depending on two counteracting factors – the resistance of surrounding tissue and intravesicular pressure. (6) Their size varies greatly and may reach over 10 centimeters in diameter, wherever possible. (7) In most cases the cysts are asymptomatic, which delays diagnosis and

treatment, therefore leading to a higher risk of complications. Cyst enlargement eventually compromises adjacent structures. Symptoms, if present at all, depend on the localization of the cyst. In heart localizations the very presence of the cyst may cause left or right ventricle outflow obstruction, stenosis or regurgitation of the valves, contractility failure, heart rhythm and conductivity disorders and congestive heart failure. (3) The development of the aforementioned complications depends on their size, number, growth rate and presence of underlying heart conditions. Clinically heart cysts could manifest with chest pain, dyspnea, cough, hemoptysis etc. The rupture of the cyst is associated with a very high mortality rate, on account of the occurrence of anaphylactic shock, intracardiac perforation, pulmonary, cerebral and coronary embolism. In some rare cases pericardial cyst rupture may result in an acute pericardial tamponade. (8)

**Diagnosis** is based on ultrasonography (US), plain X-ray films and computed tomography (CT) findings, as well as positive serological tests.

US is the most sensitive modality for detection and visualization of cyst morphology. The cyst wall usually manifests as double echogenic lines separated by a hypoechoogenic layer. Partial calcification of the cyst does not always indicate the death of the parasite; nevertheless, densely calcified cysts may be assumed to be inactive. (9)

CT has high sensitivity and specificity for hepatic hydatid disease. CT may show the same findings as US, but is cited as better at visualizing calcifications of the cyst. ECG-gated MRI, however, appears to be the preferred method for assessment of cyst correlation with cardiac structures. (4)

Currently, the “golden standard” of serological tests applied in clinical settings is ELISA, supplemented by haemagglutination (HA) or fluorescence tests (FA). In cases of strong clinical suspicion and inconsistent serology results, confirmations with immune-blotting and PCR is required.

Conclusions should not be made based on the presence or absence of eosinophilia as only 18-36% of patients with hydatid disease present with eosinophilia. (10)

ECG lesions are not typically present even in cases with cardiac localization.

**Differential diagnosis** should include:

1. Cardiac tumors

1.1. 75% of primary cardiac tumors are benign, mainly myxomas (over 80%). They are typically solitary, pedunculated, and arising in the vicinity of the fossa ovalis in the left atrium.

1.2. Only 25% of primary cardiac tumors are malignant, and, of these, 75% are sarcomas. Malignant primary cardiac sarcomas are usually located in the right atrium.

1.3. Secondary cardiac tumors are 20-40 times more common than primary tumours. They usually affect the pericardium. 15% of patients suffering from any form of cancer exhibit metastases in the heart. (11)

2. Parietal thrombosis should be considered particularly in patients suffering from atrial fibrillation or obstruction of the outflow tract.

3. Mitral valve thrombosis – given the patients history of valvular disease and the presence of an implanted biological valve a thrombus prominent to the left atrium should be excluded.

## **Treatment**

The preferred treatment of heart echinococcosis is surgical. Chemotherapy using albendazole and/or mebendazole should be avoided before surgery as it leads to weakening of the cyst wall and a higher risk of cyst rupture. Due to the specific location, in cases of heart echinococcosis it is rarely possible to perform pericystectomy with full removal of the fibrous capsule or partial organ resection as it is done in other organs. (5) Determination of cyst fertility and viability is also required after its surgical removal. (12) Measures to avoid intraoperative dissemination of the contents should be taken. (5)

Complete excision of the cyst is recommended, while in cases where it is not possible, the remainder of the cavity should be filled with germicides. Postoperative treatment with albendazole or mebendazole is advised as it is shown to decrease recurrence significantly. In inoperable cases a long-term treatment with albendazole and mebendazole is started. (5)

## **Case report**

A 77-year old farmer was admitted to UMHAT "Sveti Georgi" EAD, Plovdiv after nearly 10 days of persistent fever, reaching up to 40° C, accompanied by fatigue and loss of appetite. Earlier that month the patient underwent necrectomy due to a phlegmon of the right foot in a different hospital.

Past medical history for the patient consists of a long list of cardiovascular diseases, including rheumatic heart disease in adolescent years, mitral valve stenosis, combined with regurgitation, permanent atrial fibrillation, long term hypertension and consecutively congestive heart failure. The mitral valve stenosis was discovered by

chance 15 years prior. Atrial fibrillation dates around the same time and was controlled medically.

### **Important anamnestic events prior to current hospitalization:**

**3 years prior:** Mitral valve replacement was performed and a biological valve was implanted. Postoperative period for the valve replacement was complicated with pericardial and bilateral pleural effusion.

**5 months prior:** The patient was hospitalized for worsening of existing heart failure. What should be noted is that echocardiographical exam during his stay at the hospital showed no signs of abnormal masses inside any of the heart chambers. Left atrium at the time was measured at 4,7 cm, ejection fracture at 63%; pulmonary hypertension and calcinosis of the prosthetic ring was noted.

**4 month prior:** Another echocardiography was performed. It showed lowered amplitude of opening of the biological prosthesis and a stenotic blood flow through it. Ejection fracture was 54%. Pulmonary hypertension and enlargement of right heart chambers was noted. No thrombotic lesions of the valve were registered, however left atrium was considerably enlarged compared to previous measurements – 7,2 cm; 77 mm<sup>2</sup>; 434 ml.

**10 days prior:** The patient was hospitalized for a necrotic purulent wound on his right foot and melena and anemia due to a sanguineous gastritis. The wound was assessed as phlegmon, incision and necrectomy were carried out. According to the relatives, fever, which was present during the hospitalization, continued after the discharge from the hospital. No instructions for home prophylaxis of infectious endocarditis were given, despite the presence of risk factors.

### **Current hospitalization:**

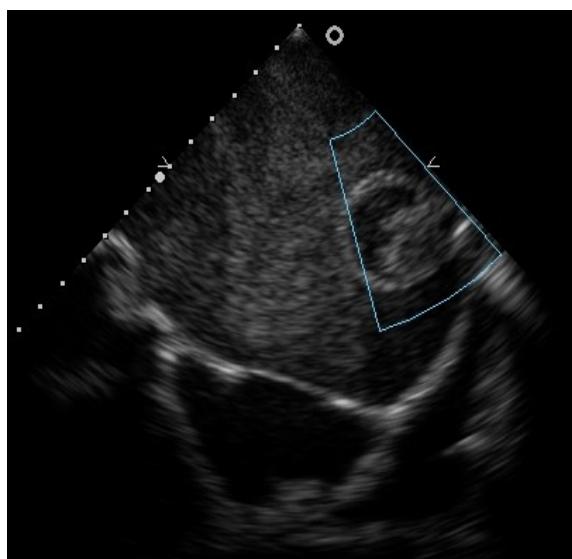
Status upon admission at UMHAT "Sv. Georgi" showed pathological findings, consistent with chronic heart failure, chronic atrial fibrillation tricuspid and arterial regurgitation. Mild anemia and slightly elevated markers of inflammation were also registered.

Transthoracic and transesophageal echocardiography confirmed the further enlargement of left atrium – 7.07 cm; spontaneous increased echogenicity, pulmonary hypertension, ejection fraction 53%, aortic regurgitation I grade, tricuspid regurgitation III grade, stenotic bloodflow through the prosthetic mitral valve and vegetations of the anterior mitral leaflet, the latter indicating endocarditis. What rouse immense interest was a round, mobile, pedunculated formation in the left atrium, size 3.51x3.14 mm, that could not be explained as a manifestation of infective endocarditis. Due to its very specific morphology, we deduced that it could be an organic cyst, most likely echinococcal. Patient tested positive with ELISA for hydatidosis. Eo-

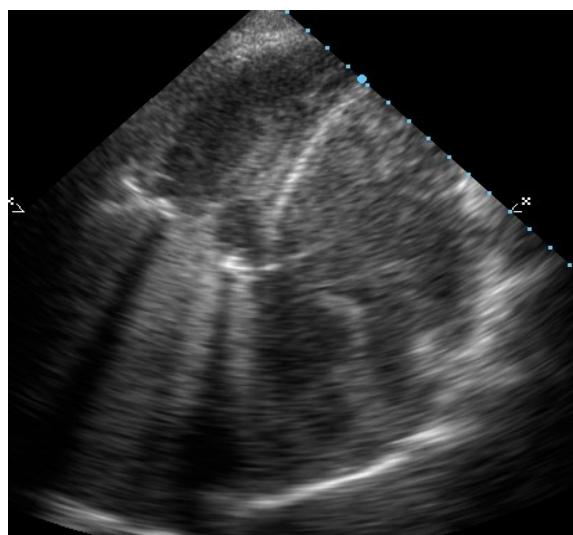
sinophil count was not elevated. Echinococcal cysts in other locations were not visualized. Computed tomography was planned, but not performed due to technical reasons.

Diagnosis infective endocarditis (IE) was established based on 2 major and 2 minor Duke criteria: echographic visualization of thrombosis and vegetations of the prosthetic valve, 2 consecutive isolations of a coagulase-negative staphylococcus (CoNS), persistent fever and the presence of a prosthetic mitral valve as a predisposing factor. Diagnosis hydatid heart disease was based on ultrasonographic findings and confirmed by the ELISA test.

The phlegmon that he received treatment for, 10 days prior was considered a most likely entrance door for the bacteria that caused the infective endocarditis. The CoNS, isolated in the blood stream was multiresistant and treatment with Vancomycin 2x1 g, according to the antibiogram was started. Treatment for the heart failure was also administered – Sintrom, Trifas, Lanitop.



**Fig. 1.** Echinococcal cyst in LA.



**Fig. 2.** Ruptured cyst in LA.

Consultation with cardiosurgery was sought and it was concluded that intervention for removal of the cyst would be considered after the completion of the endocarditis treatment. Consulting parasitologist advised against the use of preoperative chemotherapy.

On the 15<sup>th</sup> day of treatment for infective endocarditis, to which the patient was responding well, his condition suddenly deteriorated. He showed signs of hemodynamic instability and emergency treatment with dopamine, urbason, adrenalin and hydration was started. Echocardiography showed signs of cyst rupture. Death occurred despite reanimation efforts. Autopsy was refused by the relatives.

### **Conclusions**

1. Infective endocarditis to be always considered in patients of high risk backgrounds – awareness for the importance of prophylaxis should be raised amongst both doctors and patients

2. Uncommon diseases are not impossible

3. Heart chambers are a rare, but possible location of the parasite, due to the very small size of the oncospheres – 25 µm and their ability to change shape in order to squeeze through the pulmonary capillaries.

4. Autopsy would have improved scientific knowledge about the disease and given a better certainty as to whether the cyst was solitary; primary or secondary. Examination of the cyst wall would have determined its age.

5. Epidemiology – better control over watchdogs and stray dogs should be exercised to prevent the spread of hydatid disease (deworming of dogs, destruction of infected offal).

### **Discussion**

1. We believe that in this case the chronic atrial fibrillation and the newly-formed stenosis through the prosthetic valve created the perfect conditions of slow bloodflow for the development of the parasite.

2. Which was first? Development of a phlegmon is a proof of lowered immunity. Did that lowered immunity lead to the echinococcosis on the grounds of a permanently high risk (low hygiene + herbivores and dogs) or was the growth of the parasite the very reason for said lowered immunity.

3. Death in the current patient was a result of two treatable conditions, both with very high-mortality risk. Lack of endocarditis would have sped up the surgical intervention, thus leading to a potentially better outcome. On the other hand it is very difficult to determine when the cyst would have been diagnosed if it wasn't for the endocarditis – maybe rupture was to be the first manifestation?

4. A very important question that this case poses is whether more flexible decisions should be made regarding timing of surgery in patients with IE and potentially lethal co-existing conditions. In this particular case if an individual approach had been taken, the final outcome might have been better.

### **References**

1. Echinococcosis Fact sheet N°377". World Health Organization. March 2014.
2. Christine M. Budke, Peter Deplazes,\* and Paul R. Torgerson. Global Socioeconomic Impact of Cystic Echinococcosis. *Emerg Infect Dis*. Feb 2006; 12(2): 296–303.
3. Budke CM, Carabin H, Ndimubanzi PC, Nguyen H, Rainwater E, Dickey M et al. A systematic review of the literature on cystic echinococcosis frequency worldwide and its associated clinical

- manifestations. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Jun; 88(6).
4. W. N. von Sinner. CT and MRI findings of cardiac echinococcosis. *European Radiology*, February 1995, Volume 5, Issue 1, pp 66-73.
  5. Yury L. Shevchenko, Nikolay O. Travin\*, Gaziyav H. Musaev, Alexander V. Morozov. Heart echinococcosis: current problems and surgical treatment. *Multimedia Manual Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 2006, Issue 0810.
  6. Teggi A; An up-to-date on clinical management of human cystic echinococcosis. *Parassitologia*. 2004 Dec; 46(4): 405-7.
  7. Ozan Usluer, MD, Kenan Can Ceylan, MD, Seyda Kaya, MD, Serpil Sevinc, MD, and Soner Gursoy, MD. Surgical Management of Pulmonary Hydatid Cysts. Is Size an Important Prognostic Indicator? *Tex Heart Inst J.* 2010; 37(4): 429–434.
  8. Ozer N, Aytemir K, Kuru G, Atalar E, Ozer Y, Ovünç K, Aksöyek S, Gököz A, Gürsel G, Kes S. Hydatid cyst of the heart as a rare cause of embolization: report of 5 cases and review of published reports. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001 Apr; 14(4): 299-302.
  9. Polat P., Kantarci M., Alper F., Suma S., Koruyucu M.B., Okur A. Hydatid Disease from Head to Toe. *RadioGraphics* 2003 23:2, 475-494
  10. Biffin AHB, Jones MA, Palmer SR. Human hydatid disease: evaluation of an ELISA for diagnosis, population screening and monitoring of control programmes. *J. Med. Microbiol.* - Vol. 39 (1993), 48-52.
  11. Paraskevaidis IA, Christos, Michalakeas CA, Papadopoulos CH, Anastasiou-Nana M. Cardiac Tumors. *ISRN Oncology*, vol. 2011, Article ID 208929, 5 pages, 2011. doi:10.5402/2011/208929.
  12. Boeva VG, Genov GM, Nikiforov SP, Kantareva A, editor. *Hydatid disease*. Sofia: Medicina I Fizkultura; 1983.

# The radiation dose and image quality as a feedback in multislice computed tomography urography

---

*M. Al-Amin, V. Hadjidekov, D. Zlatareva, I. Diakov\**

Department of Diagnostic Imaging, University Hospital “Alexandrovska”,  
Medical University – Sofia

\*National Centre of Radiobiology and Radiation Protection, Sofia

*e-mail: Marcella Ал-Амин – dr\_alamin@abv.bg*

## **Introduction**

In the beginning of uroradiology, only a glass abdominal flat plate was available to evaluate the kidneys and bladder, and the physicians of the day said: “It was good.” In the 1920, collargol, a colloidal silver suspension, was introduced for depiction of the upper tracts and bladder by means of retrograde injection. The physicians of that era said: “This is better.” Other retrograde agents, including air, carbon dioxide, and a variety of heavy metal compounds, were all subsequently tried. A level close to nirvana was reached in 1929–1930 with the development of the first relatively safe intravenous contrast material, Uroselectan, which consisted of a single iodine atom attached to a 5-carbon pyridine ring. The development of this agent is credited to Moses Swick, a young American urologist. Soon thereafter, Diodrast and Neo-Iopax, which doubled the number of iodine atoms, were introduced.<sup>(1-3)</sup>

The next level in the uroradiologic firmament was attained in the 1950s and early 1960s with the development of the first triiodobenzoic acid derivatives, (Hypaque) and (Conray). These agents used a 6-carbon benzene ring as the carrier of the iodine. With the introduction of these contrast materials, intravenous urography (IVU) became the mainstay of urologic imaging, and uroradiology moved firmly from urology

into radiology. Intravenous urography replaced retrograde pyelography as the most commonly performed urinary tract imaging study.<sup>(2)</sup> With the advent of the 1970s, new imaging techniques and ideas developed. Bosniak showed that routine intravenous urography without tomography missed a number of renal masses. It became increasingly evident, therefore, that tomography of the kidneys should be incorporated into routine urography. Originally developed in the 1970, computed tomography was to go rapidly through three generations of modifications with ever increasing speed and ever decreasing section thickness. By the late 1980s, magnetic resonance imaging started to become more readily available throughout the United States. CTU is a diagnostic examination optimized for imaging the kidneys, ureters and bladder. The examination involves the use of multidetector CT with thin-slice imaging, i.v. administration of CM, and imaging in the excretory phase.<sup>(1,2)</sup>

In the late 80s and early 90s of last century, computed tomography urography (CTU) as a diagnostic examination optimized for imaging the kidneys, ureters and bladder enters the practice of evaluation of many conditions and diseases of the urinary system, and after 2000, it became one of the mainstream methods in uroradiology.

The indications for CTU are based on a number of studies and analyses of benefits and advantages of the new CT modality for the diagnosis of urinary tract diseases. In 2008 Skip Alderson said that the indications continues to evolve. Most frequent present day indications for CTU include the investigation of haematuria, increased risk for having upper or lower urothelial neoplasms, hydronephrosis, chronic symptomatic urolithiasis, trauma and complex urinary tract infections.<sup>(3)</sup>

The CTU study does not require any special preparation. The use of positive contrast medium for bowel should be avoided as it interferes with subsequent evaluation of 3D images. Oral hydration with water is without any additional cost. It avoids dehydration, promotes diuresis and acts as a negative contrast medium for the gastrointestinal tract. Up to 1 litre of water in 20-60 minutes before the exam has been used. It can improve delineation of ureteral segment and may facilitate the diagnosis of incidental findings. If patients can not tolerate the oral intake of water, diuresis may be promoted somewhat by a slow intravenous drip infusion of 0.9% saline to a maximum of 500 ml before and during the CTU. McTavish first describes the infusion of saline before CTU. 250 ml 0.9% saline was infused at a slow drop until the excretory phase. He concluded that the application of slow drop infusion, better contrast urinary system and dilated the urinary tract. Maher, Sudakoff and Caoli conduct further studies in which significant differences have not been reported.<sup>(1,4)</sup>

Supine positioning is standard practice for CTU. Prone imaging may be advantageous in the unenhanced phase to discriminate uretero-vesical junction stones from stones passed into the bladder. Prone posi-

tioning for improved depiction of the upper urinary tract during excretory phase has shown mixed results. An early study showed better opacification of the collecting system to mid-ureter by prone positioning, but more recent studies could not show any benefit and other factors that positioning play a greater role. Given the more cumbersome position for the patients, prone imaging is not advocated for routine use. However turning the patient several times before excretory phase imaging can avoid layering effects of the contrast medium, especially when the renal collecting system is dilated.<sup>(2)</sup>

The Radiation dose has been one of the most important driving factors in optimization of CTU techniques and in selecting justifiable indications. The risk of radiation exposure is different in patients population with non malignant kidney diseases, than patients with malignant diseases. The radiation dose and image quality is feedback in multislices computed tomography, so the study of patients with high pretest probability of malignant disease, radiation exposure should not be a limiting factor. For screening situation or for the depiction of congenital variants in the anatomy of the urinary system is recommended the application of low-dose protocols with a single-bolus contrast injection technique. There have been many reports of how to reduce the radiation dose. Several authors published results reducing the voltage, the amps or by reducing the number of phases, resting of a number of many clinical studies.<sup>(1-3)</sup>

### Aim

Our goal is to compare the image quality and patient dose in CT Urography (CTU) when replacing the standard 120 kVp protocol with low-kVp protocols.

## Material and methods

The study was performed with a 64-row detector CT system. Three groups of patients examined with different kVp in excretory phase – standard 120 and low-doses: 100 and 80 kVp CT protocols were included in the study. CTDI<sub>vol</sub> was recorded and effective dose was calculated using CT Expo 1.7.1 software. Phantom measurements were performed to compare with patient dosimetry and image quality. Image noise, signal to noise ratio (SNR), contrast to noise ratio (CNR) and figure of merit (FOM) were estimated based on measurements in clinical and phantom images.

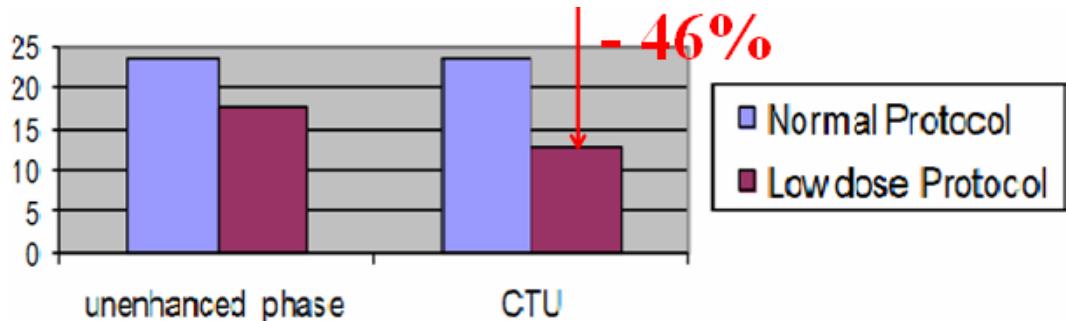
## Results

Our first results were on the differences between the standard 120 kV protocol and our new 100 kV low-dose protocol. As you can see from the diagram and table there are significant differences between the two protocols – more than 50% reduction in measurable quantities CTDI and DLP and up to

46% reduction in effective dose which is estimation of radiation risk. At the same time the images obtained with the new low-dose protocol have maintained their quality.

The initial results we achieved comparing 100 kV with 80 kV protocols were more than 81% reduction in measurement values CTDI / DLP and over 72% reduction in the effective dose. Of course we were worried about the accuracy in the results. The differences between our first results was in the patients weight – on average it was twice less and this further reduces the dose.

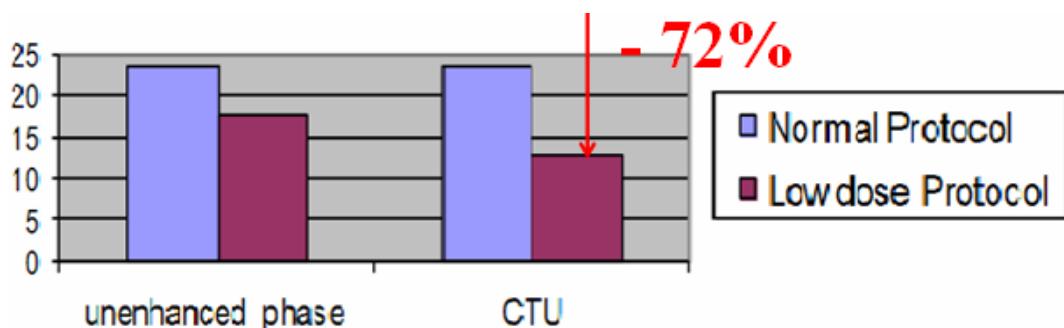
There was an adjustment in the results. We made phantom measurements and took into account the weight of the patients studied so we can get to the real values. As you can see from the diagram and the table, after our adjusting there are significant differences between the three protocols: more than 63% reduction in the effective dose estimated radiation risk and more than 66% reduction in measurable quantities CTDI DLP.



**Diagram 1.** Radiation dose / effective dose (mSv).

**Table 1.** Differences between the 120 kV & 100 kV

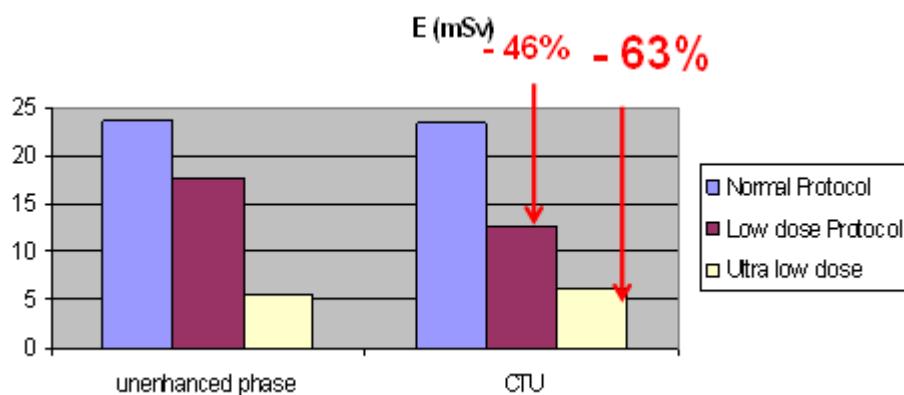
phase	quantity	<u>120 kV Protocol</u>	<u>100 kV Protocol</u>	Dose reduction
unenhanced	CTDI (mGy)	38,0	29,8	-22,6%
unenhanced	DLP (mGy.cm)	1733,4	825,4	<b>-52,4%</b>
CTU	CTDI (mGy)	38,0	20,0	-47,4%
CTU	DLP (mGy.cm)	1476,5	694,0	<b>-53,0%</b>



**Diagram 2.** Radiation dose / effective dose (mSv)

**Table 2.** Differences between 100 kV & 80 kV

phase	quantity	<u>100 kV Protocol</u>	<u>80 kV Protocol</u>	Dose reduction
unenhanced	CTDI (mGy)	38,0	29,8	-22,6%
unenhanced	DLP (mGy.cm)	1733,4	825,4	<b>-52,4%</b>
CTU	CTDI (mGy)	38,0	20,0	-47,4%
CTU	DLP (mGy.cm)	1476,5	694,0	<b>-53,0%</b>



**Diagram 3.** Radiation dose / effective dose (mSv)

**Table 3.** Differences between the 120 kV, 100 kV & 80 kV protocols

phase	quantity	<u>120 kV-dose</u>	<u>100 kV-dose</u>	<u>80 kV-dose</u>	Dose reduction 100 kV	Dose reduction (80 kV)
unenhanced	CTDI (mGy)	38,0	29,8	15,6	-22,6%	-58,9%
unenhanced	DLP(mGy.cm)	1733,4	825,4	691,8	<b>-52,4%</b>	<b>-60,1%</b>
CTU	CTDI (mGy)	38,0	20,0	13,8	-47,4%	-63,7%
CTU	DLP(mGy.cm)	1476,5	694,0	498,9	<b>-53,0%</b>	<b>-66,2%</b>

## Discussion

By reducing the kV is increased the contrast, but at the same time is increased and the noise in the image. Therefore, it is necessary to evaluate the image quality, which is made subjectively (by us), and by evaluating the physical characteristics the signal-to-noise ratio SNR and contrast-to-noise-CNR, which are calculated by the pixel value and the standard deviation in the ROI from the image, and the quality factor FOM, which is used in the calculation of CTDIvol and DLP.

## Conclusion

CTU is a very detailed and useful method of investigating the urinary tract, but an individual approach to each patient is recommended and the radiation dose should always be considered. With the low-dose

CTU protocols, significant dose reduction can be achieved, while the overall quality of the produced images and their diagnostic value remain relatively unaffected.

## References

1. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29;357(22):2277-84.
2. Hovius MC, Beckers GMA, Bex A, Demir AY, van der Molen AJ, van der Poel H. Richtlijn Hematurie (Hematuria guideline). Nederlandse Vereniging voor Urologie; 2010; Available from: [www.nvu.nl/uploads/XO/r\\_XOr\\_S5vmJHunIrL8l6poeQ/NVU---RICHTLIJN-HEMATURIE.pdf](http://www.nvu.nl/uploads/XO/r_XOr_S5vmJHunIrL8l6poeQ/NVU---RICHTLIJN-HEMATURIE.pdf).
3. Kalender WA. CT: the unexpected evolution of an imaging modality. *Eur Radiol.* 2005 Nov;15 Suppl 4:D21-4.
4. Kemper J, Regier M, Bansmann PM, Begemann PG, Stork A, Nagel HD, et al. Multidetector CT urography: experimental analysis of radiation dose reduction in an animal model. *Eur Radiol.* 2007 Sep;17(9):2318-24.

# Morphological features of various organs affection at ANCA-associated vasculitis – Wegener's granulomatosis

---

*Masiuk Kira Nikolayevna*

Student, Faculty. Medical No.2 Institution.

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky city of Donetsk

**Research Advisor:** M.D., Ph.D., D.M.Sci., Professor of pathomorphology department  
Dyadyk E.A.

Area of expertise. Pathological anatomy; Speciality. Medical care; Faculty. Medical No.2  
Institution. Donetsk National Medical University of Maxim Gorky; city of Donetsk

## Introduction

Systemic vasculitis is a heterogeneous group of diseases characterized by different kinds of inflammation and necrosis of the walls of vessels with various calibers. Systemic vasculitis is characterized by: unknown etiology; complex, insufficiently studied pathogenesis; poliorgan lesions with characteristic morphological macroscopic and microscopic picture; the complexity of the lifetime differential diagnosis; rapid progression and poor prognosis; high relapse rate after complete remission.

Wegener's granulomatosis with polyangiitis is a systemic vasculitis, which is associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and is characterized by involvement to the pathological process of small vessels mainly and the presence of autoantibodies directed against antigens of the cytoplasm of neutrophils (neutrophil granules and lysosomes of monocytes), including myeloperoxidase (MPO) and/or proteinase-3.

Wegener's granulomatosis with polyangiitis affects mainly Caucasian individuals of different ages, both genders are equally affected.

Etiology of Wegener's granulomatosis with polyangiitis remains unknown up to date.

In the pathogenesis the main place takes interaction of ANCA with cytoplasmic antigens of neutrophil proteinase-3 and the adhesion of the last ones to the walls of small vessels, with further degranulation of neutrophils producing free radicals that damage the endothelium.

Clinical manifestations of Wegener's granulomatosis with polyangiitis are extremely diverse. The most frequent and severe manifestations of the disease occur in the respiratory tract, lungs and kidneys. Clinical manifestations in the lungs consist in coughing, hemoptysis, dyspnea, pleurisy, sinusitis. In most cases kidneys are involved to pathological process, rapidly progressive (semilunar) glomerulonephritis is being developed there. Also visual organs, musculoskeletal system, nervous system, gastrointestinal tract, spleen and heart are affected typically.

In most cases, when many organs and tissues are involved into the process, lifetime diagnosis of Wegener's granulomatosis is possible only with the use of the morphological verification of the diagnosis – biop-

sy of the nasal cavity, paranasal sinuses, lung and kidney tissues, etc.

Unfortunately, lifetime diagnosis verification is still difficult.

Therapeutic tactics, its features, efficiency and frequency of side effects are determined by multiple factors, including clinical variant of Wegener's granulomatosis with polyangiitis, especially early diagnosis and timely initiation of appropriate therapy, the optimal timing of its application, strict control over the development of side effects.

If untreated, prognosis in patients with Wegener's granulomatosis with polyangiitis is extremely unfavorable (average survival rate is about 5 months). Glucocorticoid monotherapy led to some increase of survival rate up to 12 months. Clinical introduction of combination therapy with glucocorticoids and cyclophosphamide became a significant achievement in the treatment of this pathology. This kind of combination therapy and supportive care allowed increasing survival rate up to 8 years

### Aim

The goal of our work was to study morphological features of various organs and systems affection associated with Wegener's granulomatosis with polyangiitis.

### Tasks

Make a macroscopic examination of autopsy material of the deceased.

Make a macroscopic examination of autopsy material of the deceased.

Analyze received data. Comparing them to the clinical features with the aim of further examination of abovementioned pathology.

### Material and methods

We conducted a macroscopic examination and studied 37 products prepared from autopsy of the deceased with pathologic diagnosis of Wegener's granulomatosis: chronic granulomatous pansinusit, acute right-sided otitis media, double-sided granulomatous necrotizing and fibrinous pneumonia with carnification foci, double-sided serous fibrinous pleurosy, rapidly progressive necrotizing glomerulonephritis, hydropericarditis, granulomatous necrotizing vasculitis of the vessels of spleen, lungs, kidneys, mucous membrane of the nasal sinuses. Intravital diagnosis of this patient was ankylosing spondiloarterit with complicated community-acquired pneumonia of upper and lower lobes of the left lung.

Specimens stained with hematoxylin and eosin, PAS-reaction was set.

### Results and discussion

Please see the data of autopsy examination of 33 years old man, with intravital diagnosis – ankylosing spondiloarterit with complicated community-acquired pneumonia of upper and lower lobes of the left lung.

During two days patient was in a specialized pulmonary department of KLPK DOKTMO named after Kalinin in the city of Donetsk with complaints to the fever up to 38,5° C, pronounced dyspnea at slight exertion, cough with the discharge of mucous expectoration, stuffy nose and ears, sore throat, general weakness.

From the side of ENT organs there were changes in the form of chronic polypous-suppurative pansinusita, acute right-sided suppurative otitis media. On radiography there were detected changes in the lungs – massive heterogeneous density of both lung fields of pneumonic character with traces of

stripes of lobar and segmental bronchus on this background, lung roots are not rendered – bilobar polysegmental pleuropneumonia.

From anamnesis it is known that the patient was subject to regular follow-up care as a disabled person of group II due to Bechterew's disease.

There is a long-lasting anemia in blood examination. Red blood cells – 3,3 g/l, Hb – 87 g/l, sharply increased ESR – 71 Mm/h, CRNN – 170 mmol/l.

The patient was counseled by phthisiatrician – there is no data in favor of tuberculous process.

Despite the ongoing intensive therapy on a background of sharply increasing severe respiratory failure the patient's condition deteriorated sharply, conducted resuscitation had no effect and the patient with symptoms of pulmonary disease died.

At autopsy the larynx and trachea were freely passable. The mucous membrane of the larynx, trachea, large bronchi was hyperemic, edematous, in the lumen reddish pink sparkling content was defined. Lungs are sharply plethoric, of dense consistency, symmetrically in the tops of both lungs irregularly shaped areas up to 2.5-3 cm in diameter were defined, of gray-yellow-white color, of dense consistency, whitish-yellow on the cut. Lung tissue on the cut is dull, granular, with many areas of grayish-yellow color, approaching the rounded shape, ranging in size from 0.2 to 1.5 cm in diameter.

Microscopic examination **in the lungs** showed the following: congestion, edema, focal intra-alveolar hemorrhage, focal accumulations of hemosiderin, necrotizing granulomatous inflammation with an abundance of giant cells of Langhans type. Also pneumonia foci of various degrees of limi-

tations were observed – in the lumen of the alveolar fibrin with organization signs – carnification pockets. Pockets of karyorhexis, sometimes there were areas of the type of “geographic” necrosis. In vessels of small and medium caliber there was necrotizing granulomatous vasculitis, in the part of the vessels – obliteration of the lumen.

On macroscopic examination kidney weighted 175 g, irregular blood filling was detected, fibrous capsule was easily removed. Right kidney is 12,0x5,0x3,5 cm, gray-brownish color, elastic consistency. Left kidney is 13,0x5,0x4,0 cm, bluish-brownish, dense-elastic consistency. Under the capsule of both kidneys multiple grayish yellowish parts were rayed, approaching rounded shapes, sizes from 0.3 cm to 3.0 cm in diameter. On the cut the boundary between the cortex and medulla was clearly visible, cortex was pale, up to 1.0 cm thick, pyramids were intensely cyanotic. Diffusely on the cut in the parenchyma the kidneys were determined approaching irregular rounded form, with foci from 0.3 to 3 cm, gray-yellow in color, similar in appearance as foci in the lung tissue. The mucous membrane of pelvis, ureter was smooth, shiny, urinary tract passable. The mucosa of the urinary bladder was dark bluish with smoothed folds, cyanotic.

Microscopically in the **kidneys** rapidly progressive necrotizing glomerulonephritis was observed, with major foci of fibrinoid necrosis with karyorrhexis in the glomeruli, in the stroma, degenerative changes in the tubules.

According to the macroscopic examination of the spleen, it was 12,0x8,0x3,0 cm, weight 130.0 g, boggy, with wrinkled capsule, underneath the spotted pulp was rayed. Pulp on a cut is dark cherry, with

yellowish-greyish diffusely located plots without scraping. Examined lymph nodes are soft, grayish-pink, homogeneous on the cut. The bone marrow of femoral diaphyseal is yellow.

When studying the microscopic picture of the tissues of the internal right ear the signs of chronic inflammation with exacerbation were detected: focal lymph leukocyte infiltrations, including perivascular ones.

There was granulomatous necrotizing vasculitis in sinuses, signs of chronic inflammation.

Necropsy revealed 100 ml of clear liquid of straw yellow color in the pericardial cavity. Pericardial layer is smooth, moist, dull. Size of the heart was 15.0x10.0x5.0 cm, with a weight 280.0 g. Cavity of the right atrium was sharply dilated, there were massive posthumous red-yellow blood clots. Similar type of blood clots were located in other parts of the heart. The thickness of right ventricular walls is 0.6 cm, of the left ventricle – 1.5 cm. Seat valve was without features. Myocardium on the cut was dim, palish, like “boiled meat”, red-brown with whitish streaks diffusely located up to 0.5 cm.

Coronary vessels were fallen down on the cut, there were single yellow plaques up to 0.3 cm in diameter. Aortic intima was ivory, shiny, with single yellow and yellow-white spots and stripes.

Microscopically in the **heart** there were degenerative changes of cardiomyocytes, in some cells there were signs of hypertrophy, foci of fiber fragmentation, small foci of cardiosclerosis.

According to the macroscopic examination the intervertebral joints of the lumbar and thoracic parts were narrowed to 0.2 sm. Microscopically there was myeloid cell ac-

tivation in bone marrow, in ligaments there were focal lymphohistiocytic infiltrates, including perivascular ones, in small caliber vessels there were focal cell infiltrates, areas of necrosis.

Comparing clinical, laboratory, morphological (macroscopic and microscopic studies) data, we made the following diagnosis:

Main disease: Wegener's granulomatosis with lesions of the sinuses, middle ear, lung, pleura, kidney, pericardium, granulomatous necrotizing vasculitis of vessels of the spleen, lungs, kidneys, mucous membrane of the nasal sinuses.

Background disease: ankylosing spondylitis (Bechterew's disease).

OSL: The hypertrophy of the right ventricle of the heart (0.6 cm). Chronic general anemia (Er – 3.3 g/l, Hb – 87 g/l). Pronounced dystrophic changes of parenchymal organs. Pulmonary edema. Cerebral edema.

## Conclusions

Results of the autopsy examination showing the diversity of morphological changes conditioned by necrotizing granulomatous Wegener's vasculitis, involving internal organs – mostly the lungs, kidneys, sinuses, upper respiratory mucosa can serve as a basis for further study of this pathology.

## References

1. Дядык А.И. Глюокортикоидная терапия в клинической практике: Методические рекомендации / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Н.Ф. Яровая. – Донецк: Норд-компьютер, 2006. – 32 с.
2. Насонов Е.Л. Васскулиты и васскулопатии / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
3. Ревматичні хвороби та синдроми (Довідник) / А.С. Свінницький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова. – К.: Книга плюс, 2006. – 280 с.
4. Ревматология: национальное руководство /

- Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
5. Erwig L-P. ANCA-associated vasculitides: advances in pathophysiology and treatment / L-P. Erwig, C.O.S. Savage // Nether. J. Med. – 2010. – Vol. 68, № 2. – P. 62-67.
6. Fernandez de Larrinoa I.R.-F. Treatment of ANCA-associated vasculitis / I.R.-F. Fernandez de Larrinoa, C.E. Arruabarrena // Reumatol. Clin. – 2010. – Vol. 6, №3. – P. 161-172.
7. Gamarra A.I. Small vessel vasculitis. History, classification, histopathology, clinic, diagnosis and treatment / A.I. Gamarra, E.L. Matteson, J.F. Restrepo // Revista Colombiana De Reumatología. – 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 187-205.
8. Kelley's textbook of rheumatology, 8 ed. / Ed. By G.S. Firestein, R.C. Budd, E.D. Harris et al. – 2008. – 2064 p.

## Сесия II – Фармация и фармакотерапия

### Ефект на сапонинова смес, изолирана от *Astragalus monspessulanus* върху клетъчна линия HepG2

Сияна Димитрова<sup>1</sup>, Магдалена Кондева-Бурдина<sup>1</sup>, Вирджиния Цанкова<sup>1</sup>, Илина Кръстева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София, ул. „Дунав” 2, София

<sup>2</sup> Катедра „Фармакогнозия”, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София, ул. „Дунав” 2, София

#### Въведение

Растение: *Astragalus monspessulanus* L., Fabaceae, род *Astragalus*

Биологично активни вещества – полизахариди и сапонини

Основни действия:

- Хепатопротективно и антиоксидантно
- Имуностимулиращо
- Противовирусно и др.

#### Цел

Проследяване ефекта на сапонинова смес, изолирана от *Astragalus monspessulanus* върху HepG2 клетъчна линия.

#### Задачи

- Да се проследи ефекта на сапонинова смес, приложена самостоятелно, върху освобождаването на ензима лактатдехидрогеназа в HepG2 клетъчна линия.
- Статистическа обработка на получените резултати.

#### Материал и методи

Сапониновата смес е изолирана и предоставена от проф. д-р И. Кръстева, Катедра по фармакогнозия. Съставът на сапониновата смес е доказан чрез HPLC анализ.

Human hepatocellular carcinoma cell line (HepG2) е получена от Институт за клетъчни култури и микроорганизми, Лайбниц, Германия; средата за култивиране на линията RPMI (Gibco BRL, USA), фетален телешки serum (Gibco BRL, USA), Penicillin-streptomycin (10,000 U/ml penicillin and 10 mg/ml streptomycin) (Gibco BRL, USA).

#### Методи

##### • Cell Cultures

Human hepatocellular carcinoma cell line (HepG2) е култивирана в среда RPMI с добавен 10% фетален телешки serum и 2% смес penicillin-streptomycin (10 000 U/ml and 10 mg/kg streptomycin) на 37° C и се обгазяват с Карбоген. Третирани са с три нарастващи концентрации сапонинова смес 1, 2 и 4 mg/ml за 24, 48 и 72 часа.

• Освобождаване на LDH – определя се спектрофотометрично по метода на Bergmeyer et al.

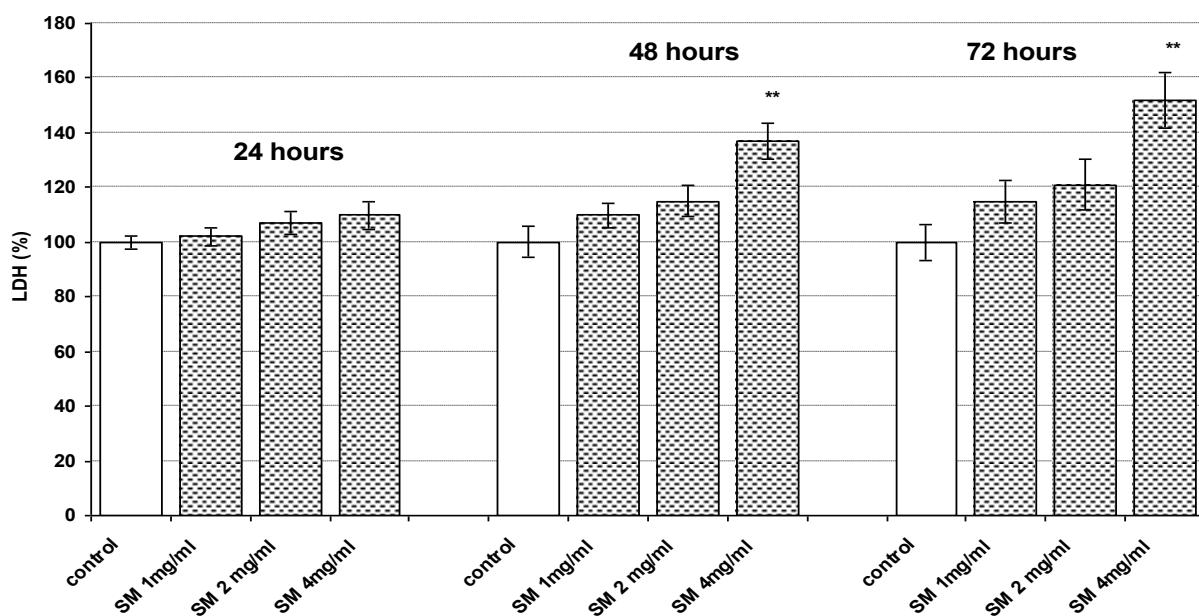
##### • Статистическа обработка

Резултатите от проведените експерименти са статистически обработени по метода на Student Fisher и сравнени с помощта на t-test при степени на значимост p < 0,01.

На 48 час – само при концентрация 4 mg/ml сапониновата смес показва статистически значима цитотоксичност. При сравнение с контролата се наблюдава увеличено освобождаване на LDH – 37%.

На 72 час – отново при най-високата концентрация 4 mg/ml сапониновата смес показва статистически значима цитотоксичност. При сравнение с контролата се наблюдава увеличено освобождаване на LDH – 52%.

#### LDH leakage



#### Заключение

Приложена самостоятелно сапониновата смес, изолирана от *ASTRAGALUS MONSPESSULANUS*, проявява статистически значим цитотоксичен ефект върху клетъчната линия HEPG2 в най-високата концентрация 4 mg/ml на 48 и 72 час.

#### Библиография

- Viktor Bratkov, Magdalena Kondeva-Burdina, Rumen Simeonova, Virginia Tzankova, Ilina Krasteva. Phytochemical Evaluation and Effect of

Saponins' Mixture Isolated from *Astragalus monspessulanus* on HepG2 Cell Line. European Journal of Medicinal Plants. 2014; 4(5): 522-527.

- Rios J, Waterman P. A review of the pharmacology and toxicology of Astragalus. Phytotherapy Research. 1997; 14: 411–418.
- Bergmeyer HU, Gawehn K, Grassl M. Methods of Enzymatic Analysis, Weinheim Verlag Chemie. 1974: 481-482.
- Ionkova I, Momekov G, Proksch P. Effects of cycloartane saponins from hairy roots of *Astragalus membranaceus* beg on human tumor cell targets. Fitoterapia. 2010; 81(5): 447-51.

# Atorvastatin редуцира нивата на IL-6 при модел на остро възпаление при плъхове

Мария Георгиева-Котетарова, Делян Делев, Илия Костадинов

Катедра по фармакология и клинична фармакология, Медицински факултет,  
Медицински университет – Пловдив

e-mail: Мария Георгиева-Котетарова – mariatgeorgieva@yahoo.com

## Въведение

Статините са широко използвани средства в терапията на сърдечно-съдовите заболявания. Освен липидопонижаващо действие те притежават и редица плейотропни ефекти като противовъзпалително, невропротективно, имуномодулиращо действие. Противовъзпалителното действие на статините е важен допълнителен фактор при превенцията на атеросклерозата, тъй като възпалението играе важна роля при прогресирането и при възникването на усложнения от атеросклерозата [1]. Важен етап при противовъзпалителното действие на статините е намалението на нивата на проинфламаторните цитокини (IL-6, TNF- $\alpha$ ) и хемокини като например моноцитния хемотаксисен протеин 1 (MCP-1) [2,3].

IL-6 се отделя при атеросклеротичния процес от различни клетки – моноцити, гладкомускулни клетки и ендотелни клетки, които са въвлечени във формирането на плаката и нейната нестабилност [2] и засилва възпалителния процес като увеличава натрупването на левкоцитите [4]. IL-6 може да индуцира продукцията на С-реактивния протеин, важен мощен предиктор на миокардния инфаркт и мозъчния инсулт [5]. При високи нива на IL-6 е доказан висок риск от сърдечно-съдови заболявания [6].

Приложението на atorvastatin значително намалява нивата на IL-6 при пациенти с исхемична болест на [7], стабилна ангине пекторис след перкутанна коронарна интервенция [8], както и при пациенти с нарушен глукозен толеранс [9].

**Целта** на настоящето проучване е изследване противовъзпалителното действие на atorvastatin чрез влиянието му върху обема на отока, предизвикан с карагенин и върху серумните нива на проинфламаторния цитокин IL-6.

## Материал и методи

В изследването са използвани бели мъжки плъха порода Wistar със средно тегло 180-200 грама, отглеждани при стандартни лабораторни условия (температура  $26 \pm 1.0^\circ$ , 45% влажност на въздуха, със светъл тъмен цикъл 12/12), с достъп до храна и вода ad libidum. Експериментите са одобрени от Българската Агенция по Безопасност на Храните (регистрационен №51/30.06.2011 г.) и от Комисията по етика към Медицински университет – Пловдив, протокол №3 от 25.06.2012 г. Животните се третират ежедневно перорално с изследвания статин в продължение на 90 дни, паралелно с контролна група ( $n = 8$ ). В деня на експеримента се включва и контролна група с indomethacin като стандарт за противовъзпалително действие.

**Група I** – контролна група животни, третирани с физиологичен разтвор 1 ml/100 g bw за 90 дни

**Група II** – животни, третирани перорално с indomethacin 9 mg/kg bw (само в деня на експеримента)

**Група III** – животни, третирани перорално с atorvastatin 10 mg/kg bw за 90 дни

**Група IV** – животни, третирани перорално с atorvastatin 20 mg/kg bw за 90 дни

**Група V** – животни, третирани перорално с atorvastatin 30 mg/kg bw за 90 дни

След този период се предизвиква модел на остро възпаление чрез въвеждане на карагенин (carageenan-induced paw edema). В задната дяснa лапа на всички животни се инжектира 0,1 мл от 1% разтвор на карагенин в 0,9% натриев хлорид за предизвикване на карагенинов оток. С плетизометър се отчита обемът изместена течност от задната дяснa на пънха преди ( $V_0$ ) и 4 часа ( $V_1$ ) след третирането с карагенин (Ugo Basile, Italy). Прилага се формулата  $[(V_1 - V_0) : V_0] \cdot 100$  за изчисляване на обема на отока на 4<sup>ти</sup> час от предизвикване на възпалението.

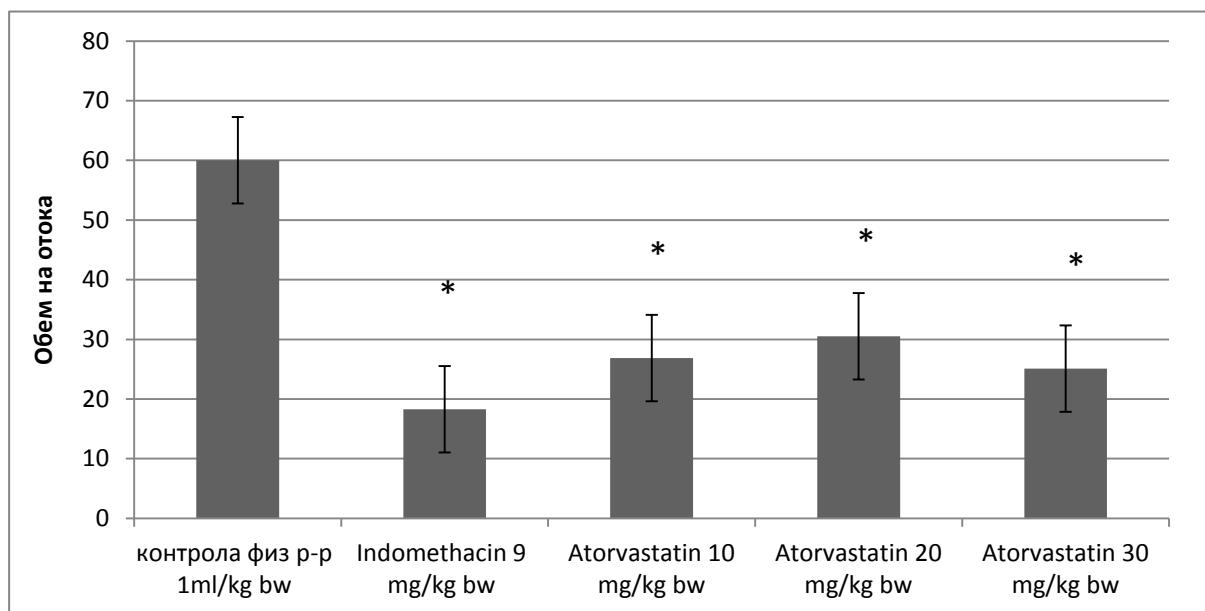
Кръв за имунологични изследвания на IL-6 в серума се събира чрез хиперемия на латерални кръвоносни съдове на опашката на пънха. Цитокиновите нива са измерени с *ELISA ридер* (TECAN), окомплектован и с *миешко устройство* (SUNRISE).

За обработка на данните е използвана статистическа програма SPSS 17.0. За всеки от показателите се определя средна аритметична стойност и средна грешка на средната аритметична при степен на достоверност  $p < 0,05$ . За определяне на разпределението е използван непараметричен анализ Kolmogorov-Smirnov. При хомогенно разпределение за анализ на данните е използван параметричен анализ Independent sample T-test. При наличие на нехомогенно разпределение е предпочтен непараметричния Two-independent-samples test (Mann-Whitney).

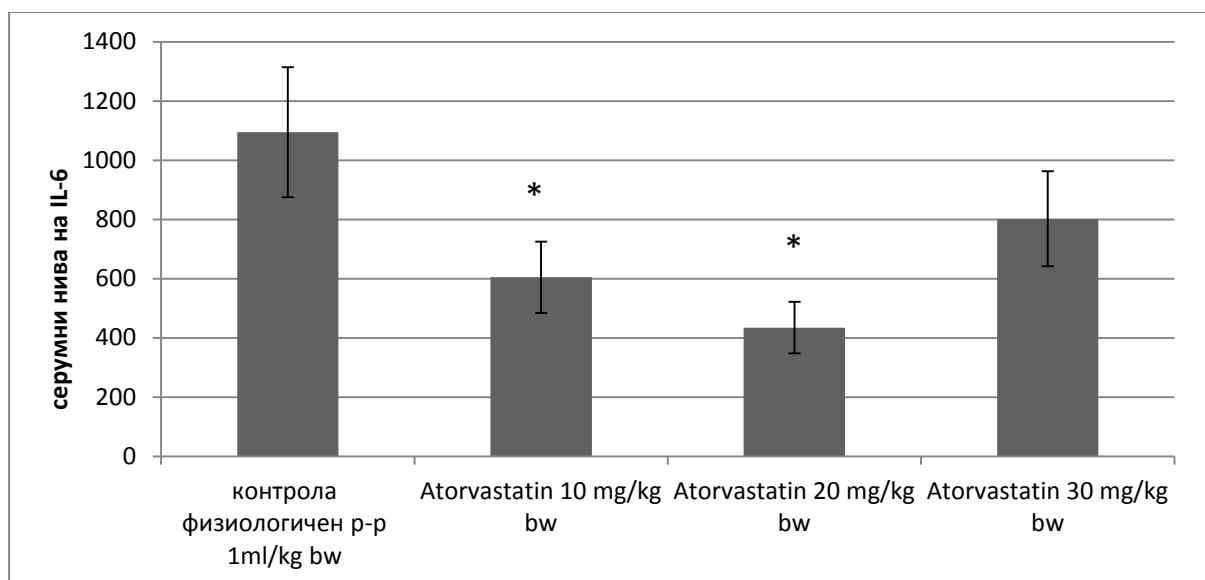
## Резултати

При отчитане обема на карагениновия оток на четвъртия час от експеримента се установява сигнификантно намаление на обема на отока при групата, третирана с indomethacin спрямо групата, третирана с физиологичен p-p. При групите, третирани с atorvastatin в трите изследвани дози се отчита статистически значимо редуциране на обема на отока, предизвикан с карагенин, спрямо контролната група (фиг. 1).

При изследване на нивата IL-6 (pg/ml) в серума се наблюдава сигнификантно намаление на нивата на изследвания цитокин при групите, третирани с atorvastatin 10 и 20 mg/kg bw спрямо контролната група с физиологичен p-p. При групата третирана с atorvastatin 30 mg/kg bw не се отчита сигнификантна разлика спрямо контролната група (фиг. 2).



**Фиг. 1.** Влияние на atorvastatin върху обем на отока, предизвикан с карагенин.



**Фиг. 2.** Влияние на atorvastatin върху нивата на IL-6 в серума (pg/ml) при възпаление, предизвикано с карагенин.

### Обсъждане

Карагениновия оток протича в две фази. Ранната фаза се наблюдава през първия час и се дължи на освобождаването на хистамин, серотонин и брадикинин и в по-малка степен простагландини. Късната фаза (след първия час) се свързва с инфильтрация с полиморфонуклеарни левкоцити (ПМН Л), както и с продук-

цията на простагландини [10]. Карагенина активира макрофагите и ПМН левкоцитите, които секретират голям брой про-инфламаторни медиатори. В късната фаза на карагениновия оток от ПМН левкоцитите се продуцират свободни кислородни радикали (СКР) и се отделят цитокини като TNF- $\alpha$  и IL-6, които играят важна роля при различните форми на

възпалението [11].

След 90-дневно претретиране с atorvastatin при модел на карагениново възпаление на бели плъхове установяваме сигнificantно намаление на обема на отока при всички опитни групи спрямо контролата, което доказва наличието на противовъзпалително действие при изследвания статин. В достъпната ни литература се проучва противовъзпалителното действие на статините при модели на остро и хронично възпаление. Chaisas et al. установяват, че atorvastatin и rosuvastatin в доза 3 и 10 mg/kg bw намаляват значително карагениновия оток от четвъртия до шестия час след индуциране на възпалението в сравнение с контролната група [11]. Lovastatin в дози 2 и 5 mg/kg bw също значително инхибира карагениновия оток на задна лапа на четвъртия час от предизвикване на възпалението [12]. Nežić et al. установяват противовъзпалителното действие на simvastatin на карагенинов оток на задна лапа. Simvastatin в дози от 5 до 30 mg/kg bw значително е редуцирал отока, като ефекта е най-изразен при доза 20 mg/kg bw и е сравним с този на indomethacin [13]. При сравнително разглеждане на противовъзпалителния ефект на atorvastatin, lovastatin и simvastastain е установено, че atorvastatin предизвиква най-голям процент редуциране на карагениновия оток на задна лапа на 4<sup>тия</sup> час от отока [14].

При нашето изследване серумните нива на IL-6 при модел на остро възпаление, предизвикано с карагенин са намалени при приложението на atorvastatin в доза 10 и 20 mg/kg bw. Данните от достъпната ни литература относно влиянието на статините върху нивата на проинфламаторните цитокини са противоре-

чиви. Намалени нива на провъзпалителни цитокини (IL-6, TNF- $\alpha$ ) са регистрирани при приложение на atorvastatin 10 mg/kg bw на модел на артрит при плъхове [15] и при модел на атеросклероза при мишки [16]. Nežić et al установяват, че претретиране със simvastatin намалява нивата на TNF- $\alpha$  и IL1 $\beta$ , но не променя нивата на IL-6 при възпаление, индуцирано с LPS, което се различава от нашите резултати при atorvastatin [13].

### Заключение

Резултатите от нашето проучване ни дават основание да заключим, че atorvastatin в доза 10 и 20 mg/kg bw проявява противовъзпалително действие при модел на възпаление, предизвикано с карагенин и при изследване на серумните нива на IL-6.

### Библиография

1. van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM et al. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2003; 166(1):129-35.
2. Diomede L, Albani D, Sottocorno M et al. In vivo anti-inflammatory effects of statins is mediated by nonsterole mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(8):1327-32.
3. Veillard NR, Braunersreuther V, Arnaud C et al. Simvastatin modulates chemokine nad chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis*. 2006; 188(1):51-8.
4. Romano M, Sironi M, Toniatti C et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity*. 1997; 6(3):315-25.
5. Sironi L, Gianazza E, Gelosa P et al. Rosuvastatin, but not simvastatin provides end-organ protection in stroke-prone rats by anti-inflammatory effects. *Arterioscler Thomb Vasc Biol*. 2005; 25(3):598-603.
6. Zhao SP, Zhang DQ. Atorvastatin reduces interleukin-6 plasma concentration and adipocyte secretion of hypercholesterolemic rabbits. *Clin Chim Acta*. 2003; 336(1):103-8.
7. Kim YP, Park JH, Lee HJ et al. The effect of doubling the statin dose on pro-inflammatory

- cytokine in patients with triple-vessel coronary artery disease. *Korean Circ J.* 2012; 42(9):595-9.
8. Li Q, Deng SB, Xia S et al. Impact of intensive statin use on the level of inflammatory and platelet activation in stable angina after percutaneous coronary intervention: a clinical study. *Med Clin (Barc).* 2012.
9. Buldak L, Dulawa-Buldak A, Labuzek K et al. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012; 50(11):805-13.
10. Di rosa M, Giroud JP, Willoughby DA. Studies on the mediators of acute inflammatory response induced in rats in different sites of carrageenan and turpentine. *J Pathol.* 1971; 104(1):15-29.
11. Ghaisas MM, Dandawate PR, Zawar SA et al. Antioxidant, antinociceptive and anti-inflammatory activities of atorvastatin and rosuvastatin in various experimental models. *Inflammopharmacology.* 2010; 18(4):169-77.
12. Goncalves DO, Calou IB, Sigueira RP et al. In vivo and in vitro anti-inflammatory and antinociceptive activities of lovastatin in rodents. *Braz J Med Biol Res.* 2011; 44(2):173-81.
13. Nežić L, Skrbic R, Dobric S et al. Simvastatin and indomethacin have similar anti-inflammatory activity in a rat model of acute local inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009; 104(3):185-91.
14. Garjani A, Andalib S, Ziae M et al. Biphasic effects of atorvastatin on inflammation. *Pak J Pharm Sci.* 2008; 21(2):125-30.
15. Barsante MM, Roffe E, Yokoro CM et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *Eur J Pharmacol.* 2005; 516(3):282-9.
16. Momi S, Monopolo A, Alberti PF et al. Nitric oxide enhances the anti-inflammatory and anti-atherogenic activity of atorvastatin in a mouse model of accelerated atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2012; 94(3):428-38.

# Тежко протичащ случай на болест на Crohn при 16-годишен младеж с фатален изход – съдебно-медицински случай и анализ на литературата

Павлина Гатева<sup>1,2</sup>, Александър Минчев<sup>3</sup>, Ралица Начова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет – София

<sup>2</sup> Медицински факултет на СУ „Св. Климент Охридски”

<sup>3</sup> Отделение по съдебна медицина, МБАЛ „Пирогов”

e-mail: Павлина Гатева – [pandreeva\\_gateva@yahoo.com](mailto:pandreeva_gateva@yahoo.com)

## Въведение

Болестта на Crohn е идиопатично хронично рецидивиращо възпаление, което обхваща както повърхностните, така и по-дълбоко разположените слоеве на всяка част на стомашно-чревния тракт (от устата до ануса).

Честотата на заболяването варира в различните географски райони, като за Европа то е от 3.9 до 7.0 на 100 000)<sup>[20]</sup>. При около 20-30% от всички пациенти с болестта на Crohn диагнозата се поставя преди 20-тата година от живота им<sup>[10]</sup>. Честотата на заболяването е малко повисока при жените, спрямо мъжете – според някои проучвани – 1.1 до 1.8<sup>[9]</sup>, като при педиатричните пациенти тази тенденция е обратната – съотношение на момичета към момчета е около 1.6 към 1<sup>[14]</sup>.

В Националния регистър на пациентите с болест на Crohn в нашата страна към ноември 2012 са включени 299 пациенти, като при 4.91% от тях диагнозата е поставена преди 16-годишна възраст<sup>[1]</sup>. Освен честите гастроинтестинални симптоми (диария, ректално кървене и абдоминална болка), при децата с това заболяване се отбележва изоставане в растежа, малнутриция, късен пубертет и костна деминерализация<sup>[15]</sup>. Въпреки че

болестта на Crohn се отразява значимо на качеството на живот на децата и юношите, при подходящо лечение прогнозата е добра и рискът от фатален изход е изключително рядък.

## Представяне на случая

Касае се за момче от кавказката раса, без данни за фамилна обремененост, което на 12-годишна възраст е хоспитализирано за първи път в Клиника по детска гастроентерология по повод на симптоми, датиращи от около година преди това: чести диарии, рецидивиращи афти, двукратно – ректорагия, отслабване на тегло с 4 кг и с данни за желязодефицитна анемия. Направените лабораторни изследвания са представени в таблица 1. Клинична картина и лабораторните изследвания дават основание да се обсъжда болестта на Crohn, което не се потвърждава от проведените сигмоидоскопия и колоноскопия, както и от хистологията. Поради доказване наличието на Helicobacter pylori е проведено съответното антибиотично лечение по схема. Препоръчва се да се направи пасаж на храносмилателния тракт с оглед търсене на болест на Crohn на типично място – тънко черво, но детето не се явява на назначеното изследване, както не се явя-

ва и на препоръчителните контролни прегледи.

Четири години по-късно, вече 16-годишно, момчето постъпва за втори път в Клиниката по гастроентерология с оплаквания от болки в перианалната област, дълбока кървяща фисура, ректорагия и фебрилитет (около 37.7° C) с давност от около един месец. От направените лабораторни и микробиологични изследвания, Ехо-на коремни органи и рентгенография на стомах и duodenum с проследяване на пасажа (табл. 1) се определя индекс на активност според педиатричния индекс на активност за болестта на Crohn (PCDAI) и е поставена диагноза болест на Crohn с висока степен на активност на заболяването.

Започнато лечение по протокол – Imuran (azathioprine), cortisone, metranidazole, ulcoprol (omeprazole), витамини, venofer (iron sucrose). Въз основа на приложеното изследване се наблюдава добър клиничен и биохимичен отговор към терапията, но се задържа висока α2-фракция на глобулините, както и лекостепенна болка в епигастриума.

В следващия месец се отчита клинично подобрене (въз основа на направените изследвания, табл. 1), при наличие на следните симптоми – една афта в устната кухина, лекостепенна болезненост в епигастриума, болки в коленните стави.

В края на първия месец от втората хоспитализация обаче състоянието на пациента се влошава. По повод на силна болка в поясната област, неповлияваща се от бокоуспокояващи в продължение на четири дни, се налага рехоспитализация.

От статуса при постъпването:увредено общо състояние, кушингойден фациес, акне по гърдите и лицето, лекосте-

пенна палпаторна болезненост по хода на colon ascendens, перианална област – без патологични отклонения.

След обсъждане, детето е прието с основна диагноза Болест на Crohn.

Проведена е консултация с детски ревматолог. От рентгеновата снимка на гръден и поясен отдел – без данни заosteoporоза, без косвени данни за дискова херния. Проведена е и консултация с детски неврохирург, поради локална болезненост в L4-5-C1 двустранно. Назначените ядрено магнитен резонанс (ЯМР) показва изолирана статична аномалия на лумбалния гръбнак.

Назначава се лечение по схема: по отношение на основното заболяване: Methylprednisolon 28 + 4 mg; Imural 75 mg; Flagyl 500 mg; Cortisone – 28 mg/дневно и витамини. По повод на силните болки, е лекуван със: analgin, fentanyl, dormicum (midazolam), dynastat (parecoxibe) еднократно. Duphalac (lactulose) и bisalax (bisacodyl) са назначавани поради запек.

Два дни по-късно сутринта детето е спокойно, еднократно е дадена една таблета Paracetamol, храни се и приема течности, изявява желание да бъде изписано. Корем – спокоен, без болки. Поради липса на дефекация е включен прием на dufalak и bisalax супозитории. В 13:00 ч. се оплаква от умерено силни болки в лумбалната област. След обсъждане се прилага плацебо 10 ml физиологичен се-рум венозно. Десет минути по-късно детето е спокойно и спи. В 15:30 ч. се забелязва појава на „сини петна” в поясната област, преценени като хеморагични. Изследвани ПКК (табл. 1). В 23:00 детето съобщава за коремни болки, чувство на тежест в епигастриума, тенезми, при дефекация двукратно отделя ясна кръв.

Хеморагичният обрив се засилва, отбелзва се балониране на корема и белези на интоксикация – бледост, изострени черти на лицето, хипотония, по повод на което е преведено в Интензивния сектор на болницата. В 00:30 е взето

решение за транспортирането му в Детска хирургия на институт „Пирогов”, с цел прием в Хирургично отделение, но смъртта настъпва в Детска шокова зала около 2:30 и 3:00.

**Таблица 1.** Показатели от лабораторията, микробиологията, ендоскопията, хистологията, Ехо- и рентгенографията

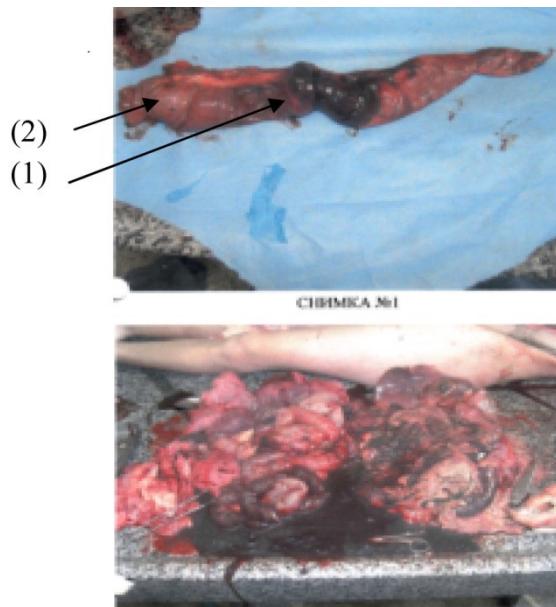
	Лабораторни изследвания	Ендоскопия, Ехо- и рентгенография, микробиология и хистология
1-ва хоспитализация 08.08.05 12-год.	RBC – 5,07 хил., Hb – 105 g/l, HCT – 34%, MCV – 68 fl, PLT – 507 000, Fe – 7,7 mkmol/l, СУЕ – 24 mm, CRP – 3,0 (0,5), IgA – 5,84 (2,84), IgG – 10,94 (16,10).	Сигмоидоскопия и колоноскопия, както и от хистологията – отхвърлят диагнозата болест на Крон
2-ра хоспитализация 10.04.08 16-год.	RBC – 5,50 мил., Hb – 112 g/l, HCT – 36,1 %, MCV – 66 fl, PLT – 537 000, Fe – 2,7 mkmol/l, СУЕ – 10 mm, CRP – 97,1 mg/l, Leu – 16,5 хил., IgA – 5,84 (2,84), IgG – 10,94 (16,10). Урина – в норма. Анален секрет – без растеж.	Ехография на коремни органи – черен дроб, жълчен мехур, панкреас, слезка, бъбреци – б.о. По хода на червата – б.о. Рентгенография на стомаха и duodenum с проследяване на пасажа: bulbus duodenum – неравни, резки очертания с груб релеф, дуоденална дъга – иритативна с много груб релеф; тънко черво – (+) симптом на снежинките, срединно дилатирана чревна бримка със задебелени лигавични гънки и махаловидна перисталтика в нея; визуализира се терминален илеум, не се установява екстравуминация на контрастна материя от гастроинтестиналния тракт. Микробиология (изпражнения) – (-) за патогенна чревна flora и Yersinia.
3-та хоспитализация 08.05.08	RBC – 5,67 мил (5,94 мил.), Hb – 134 g/l (127 g/l), HCT – 42,6% (41,3 %), MCV – 75 fl (70 fl), PLT – 288 000 (707 000), СУЕ – 5 mm (7 mm), CRP – 4,1mg/l (2,9 mg/l), MCH – 23,7 MCHC – 31,6 Leu – 16,5 хил (28,1 хил). Урина – в норма.	Ехография на коремни органи – черен дроб, жълчен мехур, панкреас, слезка, бъбреци – б.о. Консултиран с детски ревматолог – без данни за артрит.
28.05.08	Hb 144; HCT 48% PLT – 116 000;	Детето е без коремни болки, оплаква се от главоболие, КН – 125/90

От представения снимков материал от извършената аутопсия се вижда: (1) къс инвагинат на тънко черво, некротичен; (2) леко раздути чревни бримки (фигура 1). Това заедно с липсата на свободно подвижна течност в коремната кухина, говори за ненапреднала чревна непроходимост, т.е. ранна фаза на инвагинацията или къси срокове на заболяването. Симптомите на острая хирургичен корем съответстват на усложненията от тънкочревната инвагинация, която се развива за изключително кратък период.

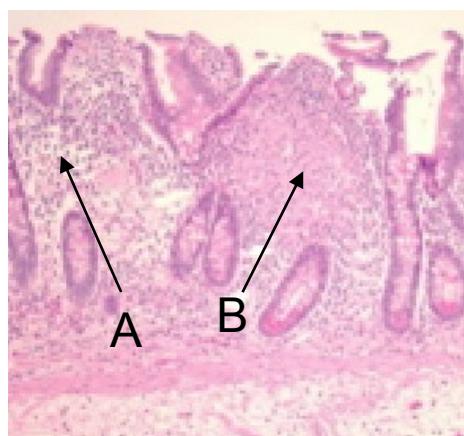
Заключението от аутопсията – причина за смъртта – остра кръвозагуба от настъпилия кръвоизлив в стомашночревния тракт във връзка с развитата се инвагинация на тънкочревната бримка, като усложнение на основното заболяване – болест на Crohn.

Хистологични характеристики при болест на Crohn – основният хистологичен белег е трансмуралният ход на възпалението и наличието на епителоидни грануломи. Грануломите се срещат във всички слоеве на чревната стена, най-често в субмукозата. Откриват се в около 50% от биопсийте. Липсата на грануломи не изключва диагнозата болест на Крон. Наред с това се откриват криптит, криптабсцеси и други промени в лигавицата, сходни с тези при язвен колит.

При направеното микроскопско изследване на дебелото черво се установява хроничен колит с атрофия на криптите и лимфоцитна инфильтрация (A) и гранулом (B) (оцветяване с хематоксилин-еозин).



**Фиг. 1.** Некроза и инвагинация на тънкото черво – снимков материал от аутопсионния протокол.



**Фиг. 2.**

### Обсъждане

Болестта на Crohn, която в миналото се е считала за рядкост сред педиатричната популация, сега се разпознава като едно от най-значимите хронични заболявания при деца и юноши<sup>[15]</sup>. Патогенезата на заболяването е мултифункционална. Смята се, че заболяваемостта при имуносупресирани и генетично предразположени индивиди е по-висока, но не достатъчно условие за развитието на болестта. Така например степента на кон-

кордантност на болестта на Crohn при монозиготните близнaci (44.4%), в сравнение с дизиготните близнaci (3.8%) е висока и показва, че генетичният компонент е необходим, но не е достатъчен, за да се развие заболяването<sup>[22]</sup>. Болестта на Crohn води до тъканно увреждане, породено от хроничното възпаление от Т-клетъчното активиране. След това чрез антигенно представяна, се развива неограничен отговор на Т-хелперните лимфоцити (Th1), поради дефектна регулация. Th1-цитокините (IL-12, TNF-alpha и др.) стимулират възпалителния отговор<sup>[12]</sup>. Възпалителните клетки, привлечени от тези цитокини, отделят неспецифични възпалителни субстанции (метаболити на арахидоновата киселина, протеази, тромбоцит-активиращ фактор и свободни радикали), които директно увреждат червата.

Макар етиологията на преципитиращото събитие да е неизвестна, се приема участието на луменалните бактерии или специфични антигени. Ранното диагностициране и незабавното прилагане на антивъзпалителна терапия, при част от пациентите може да се очаква продължителна ремисия или оздравяване на мукозните изменения – „mucosal healing“<sup>[10]</sup>. В противен случай, поради тежката клинична симптоматика при голяма част от пациентите се стига до инвалидност или в редки случаи до смърт<sup>[3]</sup>.

Терапевтичното поведение при болест на Crohn се определя в зависимост от тежестта на заболяването. При лека степен се използват препарати на 5-aminosalicylic acid (5-ASA), антибиотици (прилагане на Metronidazole, самостоятелно или в комбинация с ciprofloxacin, прилага се с известен успех<sup>[21]</sup> и диетолечение. При по-тежките

степени на болестта – кортикоステроиди и имуномодулатори. При тежки форми – прибягва се до биологично (анти-TNF-alpha, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, natalizumab) и до хирургично лечение. Някои данни, получени при възрастни пациенти, показват, че по-ранното прибягване до биологична терапия е по-ефикасно<sup>[10]</sup>. Едно малко ретроспективно педиатрично проучване също говори в полза на един такъв терапевтичен подход<sup>[17]</sup>, но са нужни и данни от проспективни проучвания при деца, каквито засега липсват. Хирургична намеса се налага при две трети от пациентите за облекчаване на симптомите, които не се повлияват от медикаментозно лечение или да се коригират усложнения като запушване на червата, перфорация, кървене, или абсцес. Отстраняването на част от червото помага на хората с болест на Crohn, но не премахва болестта<sup>[19]</sup>.

През 2013 е проведено първото рандомизирано контролирано проучване на трансплантирана на стволови клетки при пациенти с терапевтично-резистентна болест на Crohn<sup>[16]</sup> с обещаващи резултати.

Прилагането на нестероидни противовъзпалителни средства (при лечение на болковия синдром) е свързано с риск от влошаване на гастроинтестиналните разяззвявания и кръвоизливи, което се дължи на основния им механизъм на действие – инхибиране на циклооксигеназите (COX-1, COX-2 и COX-3). Parecoxib е водоразтворим, селективен инхибитори на COX-2 (циклооксигеназа-2). Показан е за лечение на периоперативна болка<sup>[13]</sup>. Противопоказано е приложението му при болни с възпалителни заболявания на червата<sup>[11]</sup>.

От медицинската документация по дознанието и казаното по-горе може да

заключим следните факти: Триадата от симптоми (диария, коремна болка, отслабване на тегло), типични за болест на Crohn с локализация в тънките черва са налице при нашия пациент. Също така тук е налице и перианално засягане (фисури, възпаление, абсцеси), което се среща в 45% от случаите. Наблюдават се афтозен стоматит, костни прояви и железодефицитна анемия, които представляват екстраинтестиналните прояви на заболяването. Фамилна обремененост при нашия пациент не бе установена. Причина за смъртта – остра кръвозагуба от настъпилия кръвоизлив в стомашно чревния тракт във връзка с развилиата се инвагинация на тънкочревна примка, като усложнение на основното заболяване – болест на Crohn. Дори да се приеме възможност за диагностициране в по-ранен период про този вид усложнение предприемането на оперативна интервенция не би могла със сигурност да спаси пациента. Поставянето на една ампула Dinastat, независимо препоръката от фирмата да не се използва при болест на Crohn, не би довело до тези усложнения. Усложненията се развиват с изключително бърз темп за един кратък период около едно денонощие.

Наличният кръвоизлив произхожда от некротичния участък и именно той предшества чревната непроходимост. Началното слабо кръвотечение обеснява факта, че при направените изследвания на Hb не показват спад (122 g/L). Прилагането на минимални дози Dufalac и Bizalac (спадащи към слабителните средства) не би могло да увреди състоянието на пациента. Появата на кървене в чревата произхожда от некротичния чревен сегмент, а не от употребата на слабителните медикаменти.

Симптомите на осър хирургичен корем и срива на хемодинамиката настъпват около три часа преди настъпването на смъртта

### Заключение

Въпреки успехите във фармакотерапията на болестта на Crohn, лечението особено на тежките случаи, представлява сериозен проблем. Макар и рядко, изходът може да бъде фатален. COX-2 инхибитори не се препоръчват за лечение на болката при пациенти с улцерации по гастроинтестиналния тракт.

### Библиография

1. Национален регистър на пациентите с болест на Crohn. 2012. [www.raredis.org/?page\\_id=2454&mel=4&smel=43&lang=bg](http://www.raredis.org/?page_id=2454&mel=4&smel=43&lang=bg)
2. Хронични възпалителни заболявания на червата (ХВЗЧ) II. Болест на Крон (БК) - диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус). // Bulg. khepato-gastroenterol., КН.1 – Г.2006; с. 34
3. Хронични възпалителни заболявания на червата (ХВЗЧ) II. Болест на Крон (БК) - диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус). // Bulg. khepato-gastroenterol, 15.2013, N 1, ISSN 1311-3593, с. 17-26, 2 tabl.
4. Gerova, V. et al. Интестинален пермеабилитет при болест на Крон/ V.Gerova, D.Svinarov. S.Stoynov, D.Katsarov.//Bulg.khepato-gastroenterol, 12, 2010, N 3, ISSN 1311-3593, с.3-8, 2 tabl, 3 fig Sum.Engl. 20 ref.
5. Penchev, P. Фистулизираща болест на Крон. Литературен обзор и нашият опит / P.Penchev.//JCM, 3, 2010, N 3, ISSN 1313-7778, с. 18-22, 1 tabl., Sum.Bulg., 26 ref;
6. Tankova, L. et al. Лечебен ефект на препарата Remicade/tm при болестта на Крон / L.Tankova, A. Mendizova, P.Penchev, M.Muhtarov. // Obshta med., 4, 2002, N 1, ISSN 1311-1817, с.20-24, 2 tab., 3 fig. Sum.Bulg., Engl. 13 ref.
- Прев.загл.: THERAPEUTICAL EFFECT OF REMICADE IN SROHN'S DISEASE
7. Tzirovsky, G. et al. Върху острая хирургичен корем при болестта на Крон/ G.Tzirovsky, G.Dimitrov, V.Borisov. // Khirurgiia, 51, 1998, N 2, ISSN 0450-2167, с.47-48.
8. Rutgeerts, P.,S. Vermeire, G. van Assche. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? Gut. 2007; 56(4):453-455

9. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* Oct 1984;29(10):913-20.
10. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* Feb 23 2008;371(9613):660-7.
11. Dynastat. EPAR Summary for the public. EMA 2011. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000381/WC500038655.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000381/WC500038655.pdf)
12. Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Apr 2005;40(4):450-5.
13. Gajraj NM. and S Kiehl: Secrecy on the Rise. The Baltimore Sun March 13, 2005. <http://www.baltimoresun.com/news/opinion/oped/bal-pe.sunshine13mar13,0,7054066.story> Curr Top Med Chem. 2007;7(3):235-49. COX-2 inhibitors celecoxib and parecoxib:valuable options for postoperative pain management.
14. Ghazi LJ. Crohn Disease. Medscape 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview#a0156>
15. Grossman A. Pediatric Crohn Disease. Medscape 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/928288-overview>
16. Helwick C. Stem Cell Transplantation Halts Crohn's Disease. Medscape Medical News. Available at [www.medscape.com/viewarticle/804570](http://www.medscape.com/viewarticle/804570). Accessed June 4, 2013.
17. Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. *Acta Paediatr.* Mar 2011;100(3):451-5.
18. Kornbluth A, Sachar DB, Salomon P. Crohn's disease. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Vol 2. 6th. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998:1708-34.
19. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *American Journal of Gastroenterology.* 2009;104(2):465-83;
20. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* May 2004;126(6):1504-17
21. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A, Luzi C; An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin; Division of Gastroenterology, Ospedale Nuovo Regina Margherita, Rome, Italy; The American Journal of Gastroenterology [1996, 91(2):328-332];
22. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut.* Jul 1988;29(7):990-6.

# Гастропротективен ефект на воден извлек от листа на смрадлика (*Cotinus coggygria*) в модел на индометацин-индуцирана улцерогенеза при плъхове

Данаил Павлов<sup>1</sup>, Мирослав Ефтимов<sup>2</sup>, Мария Цанева<sup>3</sup>, Милка Нашар<sup>1</sup>, Диана Иванова<sup>1</sup>,  
Стефка Вълчева-Кузманова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика, Факултет по фармация

<sup>2</sup> Катедра по предклинична и клинична фармакология, Факултет по медицина

<sup>3</sup> Катедра по предклинични и клинични науки, Факултет по фармация

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

e-mail: ac. Danail Pavlov – danailpavlov@gmail.com

## Въведение

Обикновената евроазиатска смрадлика (*Cotinus coggygria* Scop.) е 2 до 4 m висок дървесно-храстов вид с ареал от южна Европа, Средиземноморието, Молдова и Кавказ до централен Китай и Хималаите (1). Декоктите от листа на смрадлика имат антисептично, противовъзпалително и хемостатично действие и се използват от балканската и анадолска народна медицина предимно за външно приложение – промивки на устната кухина при зъббол и гингивит, както и за компреси при изгаряния, хемороиди, гнойни рани и отоци (2,3). Има осъкъдни съобщения за пероралната им употреба срещу стомашни язви (3), тъй като цялото растение се счита за отровно (3,4). В научната литература почти липсват сведения за *in vivo* биологичната активност на извлечи от листа на смрадлика. Доказано е, че метаноловият екстракт от листата е инхибитор на липидната пероксидация, като цифровото изражение на тези антиоксидантни свойства е близко до това за а-токоферола (5).

Индометацин-индуцираната улцерогенеза е утвърден експериментален мо-

дел за изследване на гастропротективни агенти от растителен произход (6). Критична роля за патогенезата на стомашните лезии от индометацин имат оксидативният стрес (7) и неселективното инхибиране на циклооксигеназата (8). На база известното от литературата високо съдържание на галотанини в листата от смрадлика (2-5), може да се очаква, че водните извлечи ще проявят антиоксидантен ефект в експериментални модели с опитни животни, който следва да се верифицира чрез биохимично и хистопатологично изследване.

## Цел

Гореизложеното определи целта на проучването, а именно: да се проучи гастропротективният ефект на воден извлек от листа на смрадлика (ВИЛС) в модел на индуцирана с индометацин (Индо) улцерогенеза при плъхове.

## Задачи

За постигането на така формулираната цел е направен опит да бъдат разрешени следните задачи: (1.) Да се изследват *in vivo* антиоксидантните свойства на три ВИЛС чрез измерване на биохимич-

ни маркери за оксидативен стрес; (2.) Да се проучат дегенеративните промени в стомаха след приложението на ВИЛС чрез морфометрично, хистопатологично и биохимично изследване.

### **Материал и методи**

#### **Воден извлек от листа на смрадлика (ВИЛС)**

Приготвянето на ВИЛС става като 4 g от листата на смляна суха droga се запарват за 10 min със 100 ml връща дестилирана вода. Полученият по този начин 4/100 извлек се филтрира. С разреждане 2 и 4 пъти се получават съответно 2/100 ВИЛС и 1/100 ВИЛС.

#### **Използвани реактиви**

Индометацинът е приготвян като суспензия с помощта на Tween 80. Всички използвани химикиали са с качество „за анализ”, произведени от фирмите Merck, Fluka, Sigma-Aldrich, Applichem, Lachner, Scharlau.

#### **Експериментални животни и етични съображения**

Мъжки *Wistar* плъхове ( $n = 40$ ; 200-250 g) са отглеждани при температура 23-25° C, 12 часов цикъл на светлина/тъмнина, постоянен достъп до вода и храна (стандартна диета). Всички процедури, свързани с отглеждането и третирането на опитните животни, са в съответствие с международните норми, които са възприети в България и МУ – Варна (EEC Council Directive 86/609, IL 358, 1, December 12, 1987). За провеждане на опитите е получено Разрешително за използване на животни в опити с Рег. № 13, валидно до 05.11.2015 год. (Протокол № 18/17.10.2010 от Комисия по етика към животните при НВМС).

#### **Експериментална постановка**

Опитните животни са разделени в

5 групи по 8 броя: Контрола (К), Индометацин (Индо), 1/100 ВИЛС + Индо, 2/100 ВИЛС + Индо и 4/100 ВИЛС + Индо. Трите ВИЛС се прилагат като претретиране в обем 10 ml/kg чрез стомашна сонда в продължение на 3 дни преди еднократно интрагастрално третиране с индометацин (доза: 100 mg/kg). Плъховете от групи К и Индо са получавали дестилирана вода. Четири часа след приложението на индометацин, под етерна наркоза е взета кръв, а незабавно след декапитация на животните е проведено морфометрично измерване на броя и площта на стомашните лезии.

#### **Морфометрични измервания**

Незабавно след изваждането им, стомасите се отварят, промиват се с физиологичен разтвор и се отчита броя и площта на язвените дефекти. Пет петехиални кръвоизлива са отчитани за една язва с площ 1 mm<sup>2</sup>.

#### **Хистопатологични анализи**

Материал от стомаха се фиксира в 10% неутрален формалин и след съответна рутинна обработка се включва в парафин. Срези с дебелина 3 μm са оцветени с хематоксилин и еозин и са изследвани светлинно микроскопски.

#### **Биохимични анализи**

*Отделяне на кръвен серум.* Кръвта се събира директно от подезичната вена във вакутейнери, които се центрофугират при 2000 грм за 10 min. Серумът се съхранява при 20° C за 2 h, докато се извършат всички измервания в деня на пробовземането.

*Хомогенизиране на стомах.* Един грам от стомаха се хомогенизира с хомогенизатор на Paster в 5 ml 50 mM фосфатен буфер, съдържащ 0,1 mM EDTA, за 2-3 min при 4000 грм. Полученият хомогенат се центрофугира при 3000 грм,

10 min, 4° C за отделяне на супернатант за анализ.

*Концентрация на тотални тиоли (SH-групи):* определя се в кръвен serum по адаптиран спектрофотометричен метод (9).

*Концентрация на малонов диалдехид (МДА):* определя се в кръвен serum и хомогенат от стомах по адаптиран спектрофотометричен метод (10).

*Биохимични показатели, измервани с набор от реактиви (китове):* активността на алкална фосфатаза (АФ) в хомогенат от стомах се измерва с кит на BioSystems S.A. (Испания). Концентрацията на пикочна киселина (ПК) се измерва в кръвен serum и хомогенат от стомах с кит на HUMAN (Германия).

#### **Статистическа обработка на данните**

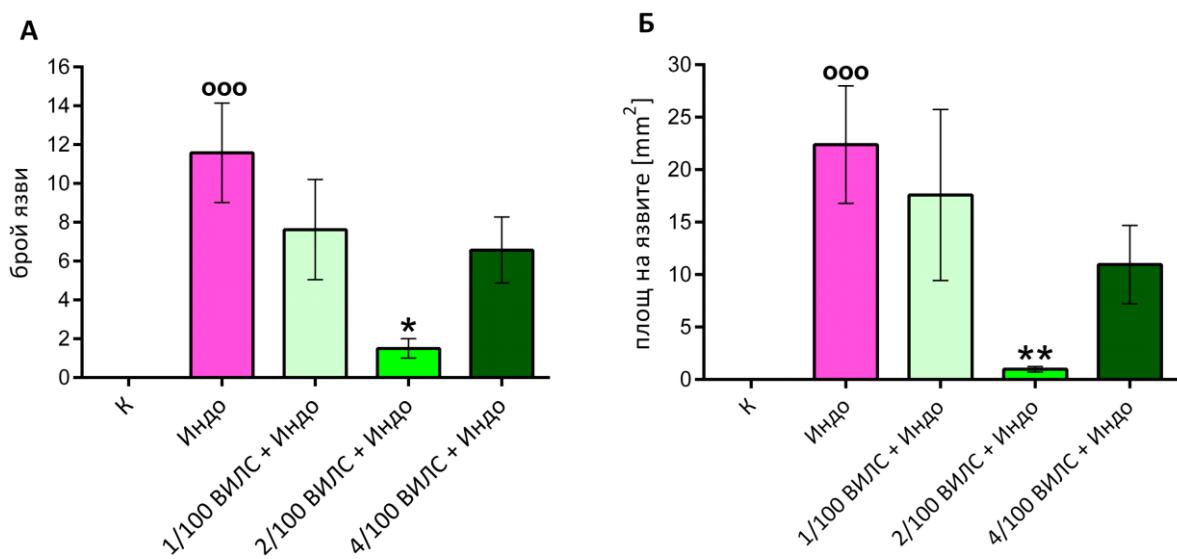
Извършва се с помощта на еднофак-

торен вариационен анализ с програмата GraphPadPrism (11). Резултатите са представени като средна стойност  $\pm$  стандартна грешка на средната стойност (SEM). Статистическата достоверност се приема при  $p < 0.05$ .

#### **Резултати и обсъждане**

##### **Морфометрични измервания**

Установено е, че индометацин индуцира множество увреждания, като средния брой стомашни язви за група Индо е 11.58 (Фиг. 1А) при средна площ 22.39 mm<sup>2</sup> (Фиг. 1Б). Претретирането с 2/100 ВИЛС понижава значително броя и площта на язвите, съответно с 87% (Фиг. 1А), и 96% (Фиг. 1Б), което свидетелства за гастропротективен ефект на 2/100 ВИЛС. Такъв ефект не е установлен за другите два извлека.



**Фиг. 1.** Ефект от претретирането с воден извлек от листа на смрадлика (ВИЛС) върху броя (А) и площта на язвите (Б) в стомах от плъх в модел на индуцирана с индометацин (Индо) улцерогенеза

Легенда: \*\*\* $P < 0.001$  спрямо K; \*\* $P < 0.01$  спрямо Индо; \* $P < 0.05$  спрямо Индо

### Хистопатологични анализи

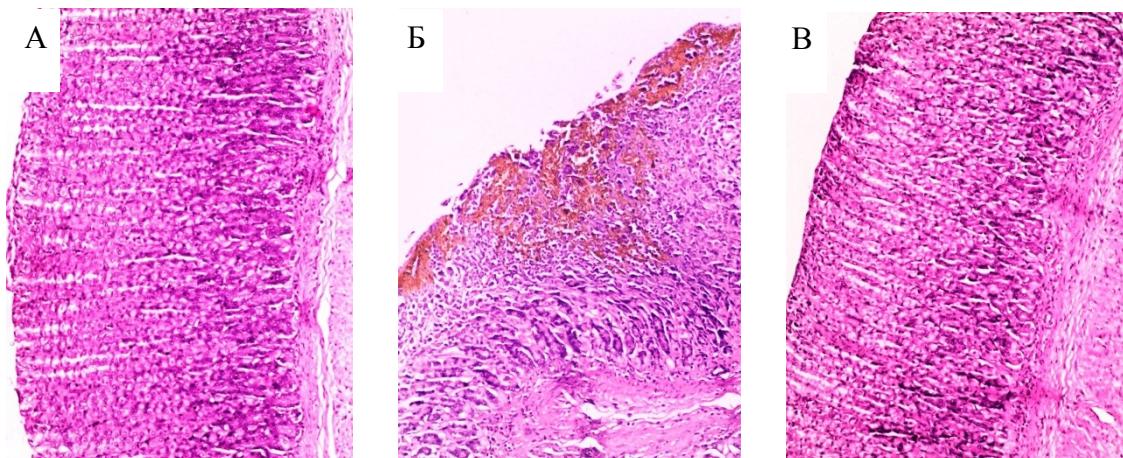
Резултатите от хистопатологичните изследвания са обобщени в **Таблица 2**, а във **Фиг. 2** са представени избрани микрофотографии от анализираните преби. Стомашната лигавица на животните от група 2/100 ВИЛС + Индо е с нормална архитектоника, без ерозии (**Табл. 1, Фиг. 2В**), идентична с тази на контрол-

ната група (**Табл. 1, Фиг. 2А**). За група Индо са характерни множество дълбоки ерозии, обхващащи до 2/3 от дебелината на стомашната мукоза, массивни кръвоизливи, некрози на епитела и възпаления (**Табл. 1, Фиг. 2Б**). За останалите две групи, които са претретирани съответно с 1/100 и 4/100 ВИЛС, не е установен гастропротективен ефект на извлечите.

**Таблица 1.** Резултати от хистопатологичното изследване на стомах от плъхове, третирани с ВИЛС в модел на индометацин-индуцирана улцерогенеза

Група	Дълбоки ерозии	Кръвоизливи	Некрози на епитела	Възпаления
К	–	–	–	–
Индо	+++	+++	+++	+++
1/100 ВИЛС+Индо	++	++	++	–
2/100 ВИЛС+Индо	–	–	–	–
4/100 ВИЛС+Индо	+	+	+	–

Легенда за степента на дегенеративни промени: +++ висока; ++ умерена; + ниска; – няма



**Фиг. 2.** Стомах от плъх от контролната група (А), Индо (Б), и 2/100 ВИЛС+Индо (В) (x100)

### Биохимични анализи

Резултатите от измерваните биохимични маркери са представени в Табл. 2. За група Индо е установено, че стомашните нива на МДА (продукт от липидната пероксидация), са повишени с 270% спрямо контролната група, което предполага, че най-вероятния патобиохимичен механизъм на улцерогенеза в този

модел е оксидативният стрес. Отчетено е статистически значимо понижение ( $P < 0.01$ ) в концентрацията на МДА в стомашен хомогенат и за трите групи, претретирани с ВИЛС в сравнение с група Индо. Същата тенденция е регистрирана и за стомашните нива на ПК и АФ, като маркери за стомашна некроза (12). Не са установени статистически

значими разлики в серумните нива на МДА, ПК и SH-групи, най-вероятно поради краткия период от 4 часа между

**Таблица 2.** Резултати от биохимичните анализи на стомашен хомогенат и кръвен serum от плъхове, третирани с водни извлечи от листа от смрадлика (ВИЛС) в модел на индуцирана с индометацин (Индо) улцерогенеза

Биохимични показатели	K	Индо	1/100 ВИЛС + Индо	2/100 ВИЛС + Индо	4/100 ВИЛС + Индо
Стомах	МДА [ $\mu\text{mol/L}$ ]	1.216 $\pm$ 0.10	<sup>ooo</sup> 3.285 $\pm$ 0.32	**1.462 $\pm$ 0.23	**1.369 $\pm$ 0.16
	ПК [ $\mu\text{mol/L}$ ]	225.7 $\pm$ 37.9	<sup>ooo</sup> 447.1 $\pm$ 19.0	**210.7 $\pm$ 38.6	**312.5 $\pm$ 39.5
	АФ [U/L]	19.17 $\pm$ 1.53	<sup>oo</sup> 47.28 $\pm$ 5.68	**18.23 $\pm$ 2.28	**18.31 $\pm$ 2.53
Кръв	МДА [ $\mu\text{mol/L}$ ]	0.507 $\pm$ 0.02	0.541 $\pm$ 0.03	0.483 $\pm$ 0.02	0.530 $\pm$ 0.02
	ПК [ $\mu\text{mol/L}$ ]	105.9 $\pm$ 4.50	94.13 $\pm$ 5.32	89.10 $\pm$ 4.22	83.91 $\pm$ 4.82
	SH-групи [ $\mu\text{mol/L}$ ]	225.6 $\pm$ 9.08	220.8 $\pm$ 7.47	230.5 $\pm$ 9.55	232.0 $\pm$ 14.54

Легенда: <sup>ooo</sup>P < 0.001 спрямо K; <sup>oo</sup>P < 0.01 спрямо K; \*\*P < 0.01 спрямо Индо

## Изводи

Индометацин-индуцираното увреждане на стомашната лигавица се съпроводъжа от оксидативен стрес. Претретирането с 2/100 ВИЛС облекчава стомашните лезии и намалява индометацин-индуцираното увеличение на АФ и ПК. Може да се предположи, че гастропротективният ефект на ВИЛС се дължи на неговите антиоксидантни свойства, видно от понижените стомашни нива на МДА и потвърдено от извършените морфометрични и хистопатологични анализи.

## Библиография

- Novakovic M, Vuckovic I, Janackovic P, Sokolovic M., Filipovic A, Tesevic V, Milosavljevic S. Chemical composition, antibacterial and antifungal activity of the essential oils of *Cotinus coggygria* from Serbia. J Serbian Chem Soc 2007; 72(11):1045-51.
- Николов С, ред. Специализирана енциклопедия на лечебните растения в България. София: Издателска Къща Труд; 2007.
- Ланджев И. Енциклопедия на лечебните растения в България. София: Издателска Къща Труд; 2010.
- Воденичаров Д, Петров А. Отровни растения и отравления с тях. София:Пенсофт; 2001.
- Niciforovic N, Mihailovic V, Maškovic P, Solujic S, Stojkovic A, Pavlovic, Muratspahic D. Antioxidant activity of selected plant species; potential new sources of natural antioxidants. Food Chem Toxicol 2010; 48:3125-30.
- Wallace JL, Mc Knight GW. Characterization of a simple animal model for nonsteroidal anti-inflammatory drug induced antral ulcer. Can J Physiol Pharmacol 1993; 71(7):447-52.
- Pihan G, Regillo C, Szabo S. Free radicals and lipid peroxidation in ethanol or aspirin-induced gastric mucosal injury. Digest Dis Sci 1987; 32:1395-401.
- Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev 2008; 88:1547-65.
- Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys 1959; 82:70-77.
- Porter N, Norton J, Ramdas J. Cyclic peroxidase and thiobarbituric assay. Biochem Biophys Acta 1976; 441:596-9.
- GraphPad Prism version 6.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com
- Varley H, Gowenlock AH, Bell M. Practical Clinical Biochemistry. Delhi: CBS Publ Distrib; 1991.

# Участие на 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>3</sub> рецепторите в аналгетичния ефект на флуоксетин при формалинов болков модел на плъхове

Илия Костадинов, Делян Делев

Катедра по фармакология и клинична фармакология, Медицински факултет  
Медицински университет – Пловдив

e-mail: д-р Илия Костадинов – [ilia\\_197575@abv.bg](mailto:ilia_197575@abv.bg)

## Въведение

Флуоксетинът е антидепресант от групата на селективните инхибитори на обратното връщане на серотонина (SSRI). При експериментални болкови модели представители, на този клас антидепресанти притежават аналгетична активност. Механизмът на този ефект не е достатъчно изяснен.

Серотонинът е ключов модулатор на ноцицептивната трансмисия. Той има предимно инхибиторен ефект върху болката. При мишки с генетично обусловена липса на централни серотонинергични неврони ( $Lmx1b^{ff/p}$  линия) се наблюдава персистираща болка, която се потиска от интратекалното въвеждане на 5-HT (1). Съществуват редица доказателства за това, че антиноцицептивната активност на много аналгетици зависи от десцендентната серотонинергична система.

В гръбначния мозък на плъх 5-HT<sub>2</sub> рецепторите са представени в повърхностната и дълбока ламина на дорзалния рог. Експериментални данни показват, че аналгетичният ефект на антидепресантите от групата на SSRI е зависим от тези рецептори (2). Интраперitoneалното инжектиране на 5-HT<sub>2</sub> рецепторният антагонист кетансерин антагонизира ефекта на антидепресантите от различни групи при формалинов тест (3).

5-HT<sub>3</sub> рецепторите медиират антино-

цицептивен ефект в спиналния заден рог. Съществуват експериментални данни за участието на този рецепторен субтип в механизма на антиноцицептивно действие на антидепресантите от групата на SSRI. Ондансетрон инхибира този ефект при пароксетин при използване на тест „гореща плоча“ и абдоминален констрикторен тест (4, 5).

**Целта** на настоящето проучване е да се установи ролята на 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>3</sub> рецепторите в механизма на аналгетично действие на флуоксетина след еднократно и многократно приложение при формалинов болков модел на плъхове.

## Материал и методи

Експериментът е одобрен от Комисията по етика при животните към Българската агенция по безопасност на храните (БАБХ) с разрешително N 56/19.03.2012 г. и решение на Етичната комисия при МУ – Пловдив с протокол N 4/19.06.2013 г.

## Животни

Използвани бяха 40 мъжки бели плъхи порода Wistar разделени чрез случаен подбор в пет групи ( $n = 8$ ), третирани в продължение на 14 дни както следва:

I група (контрола) – третирана с физиологичен разтвор интраперитонеално (i. p.); II група (позитивна контрола) – третирана с референтно аналгетично вещество – метамизол в доза 150 mg/kg т.

м. (i. p.); III група – третирани с флуоксетин в доза 20 mg/kg т. м. (i. p.); IV група – третирани с флуоксетин 20 mg/kg т.м. + 5-HT<sub>2</sub> рецепторния антагонист ципрохептадин (5 мг/кг т.м.) (i. p.); V група – третирани с флуоксетин 20 mg/kg т.м. + 5-HT<sub>3</sub> рецепторния антагонист ондансетрон (0,1 мг/кг т.м.).

#### Формалинов тест

В една от задните лапи на плъха се инжектира интраплантарно 0,2 % 200 µl формалин. Отчита се в секунди времето на облизване на лапата за първите 10 минути и на 20-30 минута. Като белег за аналгетично действие се отчита редуцирането на времето за облизване на лапата при опитните животни в сравнение с контролата с физиологичен разтвор. Третираната с метамизол контролна група се използва като еталон за аналгетично действие.

За статистическа обработка на данните беше използван метода на вариационния анализ – One Way Anova на програмата SPSS 11. За всеки показател бяха определени средна аритметична стойност (mean) и стандартната грешка ( $\pm$  SEM). Сравняването на резултатите между групите беше извършено с помощта на Independent Sample T test при уровен на значимост  $P < 0,05$ .

#### **Резултати**

Флуоксетинът, приложен в доза 20 mg/kg, сигнификантно намали времето за облизване на възпалената лапа при съпоставяне с контролата ( $p < 0,05$ ) в ранната фаза на теста. Ефектът му не се отличава достоверно от този на метамизола. В късната фаза на формалиновия тест липсва сигнификантна разлика по изследвания показател при сравнение с групата, третирана с физиологичен разтвор. Метамизолът като еталонен аналге-

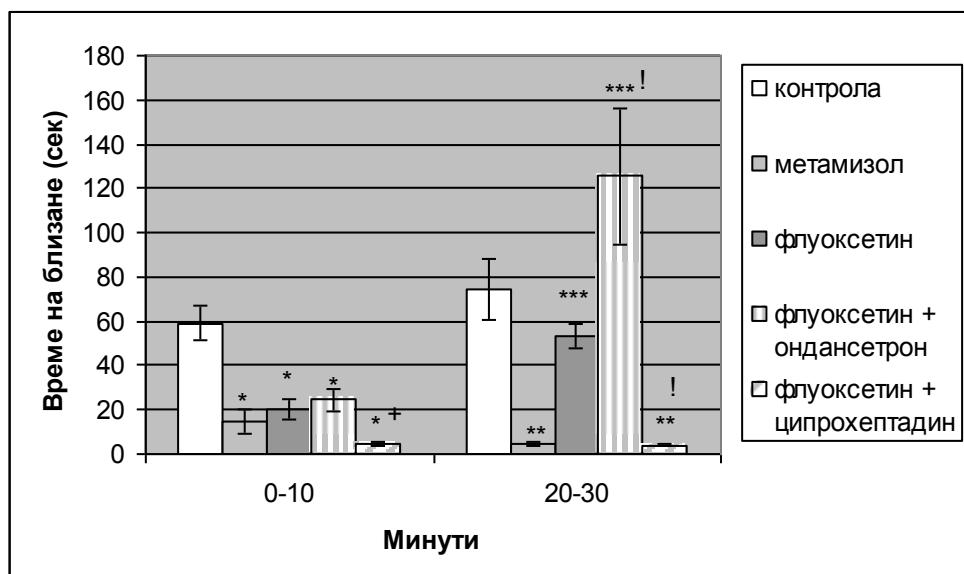
тик статистически значимо намали времето на облизване в ранната и късната фаза на формалиновия тест, при сравнение с контролата ( $p < 0,05$ ). Групата, третирана с флуоксетин + ондансетрон, значимо редуцира изследвания показател при сравнение с контролата ( $p < 0,05$ ) в ранната фаза на теста и не се отличава статистически значимо от резултатите на флуоксетиновата група. В първата фаза на теста животните, третирани с ципрохептадин + флуоксетин, сигнификантно намалиха времето на облизване на лапата ( $p < 0,05$  при сравнение с контрола и групата третирана с флуоксетин). В късната фаза на формалиновия тест групата, третирана с флуоксетин + ондансетрон, демонстрира сигнификантно увеличение ( $p < 0,05$ ), а тази, третирана с флуоксетин + ципрохептадин, намаление ( $p < 0,05$ ) на проследявания показател при съпоставяне с данните на флуоксетиновата група. В тази фаза при сравнение с контролата значима разлика в опитните групи се установява при тази третирана с флуоксетин + ципрохептадин ( $p < 0,05$ ) (фиг. 1).

Метамизолът статистически достоверно редуцира времето на облизване на задната лапа в първата и втората фаза на формалиновия тест при сравнение с контролната група ( $p < 0,05$ ). При групата, третирана с флуоксетин, понижението на проследявания показател е статистически достоверно и в двете фази на теста при съпоставяне с контролата ( $p < 0,05$ ).

Групата, третирана с флуоксетин + ципрохептадин, показва статистически значимо намаление на времето за облизване на възпалената лапа в двете фази на теста при сравнение с контролата ( $p < 0,05$ ), и флуоксетин приложен самостоятелно ( $p < 0,05$ ). И в двете фази ефектът на комбинацията флуоксетин +

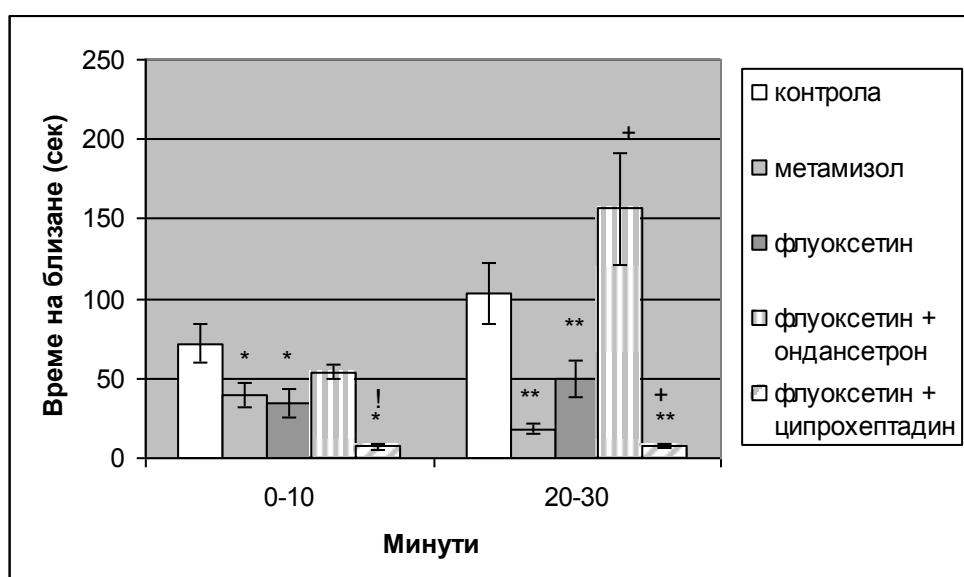
ципрохептадин е по-изразен от този на метамизола ( $p < 0,05$ ). Резултатите на групата, третирана с флуоксетин + ондансетрон, не се различават статистически от тези на контролата и в двете

фази на формалиновия тест. В късната фаза при тази група се установи сигнificantно увеличение на проследявания показател при сравнение с групата, третирана с флуоксетин ( $p < 0,05$ ) (фиг. 2).



**Фиг. 1.** Влияние на 5-HT<sub>2</sub> рецепторния антагонист ципрохептадин и 5-HT<sub>3</sub> рецепторния антагонист ондансетрон върху ефекта на флуоксетин при формалинов тест и еднократно третиране.

\*  $p < 0,05$  при сравнение с контрола на 0-10 минута; +  $p < 0,05$  при сравнение с флуоксетин на 0-10 минута; \*\*  $p < 0,05$  при сравнение с контрола на 20-30 минута; \*\*\*  $p < 0,05$  при сравнение с метамизол на 20-30 минута; !  $p < 0,05$  при сравнение с флуоксетин 20-30 минута.



**Фиг. 2.** Влияние на 5-HT<sub>2</sub> рецепторния антагонист ципрохептадин и 5-HT<sub>3</sub> рецепторния антагонист ондансетрон върху ефекта на флуоксетин при формалинов тест и многократно третиране.

\*  $p < 0,05$  при сравнение с контрола на 0-10 минута; !  $p < 0,05$  при сравнение с метамизол и флуоксетин на втория 0-10 минута; \*\*  $p < 0,05$  при сравнение с контрола на 20-30 минута; +  $p < 0,05$  при сравнение с флуоксетин на 20-30 минута.

## Обсъждане

Представените данни сочат, че SSRI антидепресанта флуоксетин в използванията доза 20 мг/кг т. м. притежава изразен аналгетичен ефект при формалинов болков модел. Този ефект се регистрира в ранната фаза при еднократно приложение и в двете фази на теста след многократно третиране. Ноцицептивният отговор към интраплантарно инжектирания формалин е двуфазен. Регистрира се начален оствър период с продължителност  $7 \pm 10$  минути (фаза 1). След кратък период на ремисия от около 10 минути започва фаза 2. Фаза 1 се дължи на остро активираните от формалина ноцицептори и първични аферентни фибри, докато фаза 2 се свързва с освобождаването на локални ендогенни медиатори, водещи до сенситизация на първичните и спиналните сензорни неврони (6). Получените от нас резултати показват, че флуоксетинът блокира ноцицептивните стимули, предавани чрез ноцицепторите и първичните аферентни неврони, така и тези, дължащи се на сенситизацията на спиналните сетивни неврони. При формалинов тест на нормални и генно-модифицирани мишки с липса на централни серотонинергични неврони (линия Lmx1b<sup>f/f;p</sup>) се установява липса на сигнификантна разлика в първата фаза на теста и усилване на поведенческите отговори във втората фаза при Lmx1b<sup>f/f;p</sup> мишата линия (1). Вероятно централните серотонинергични пътища модулират влиянието на флуоксетина върху спиналните ноцицептивни механизми, но не повлияват наблюдавания локален аналгетичен ефект.

Получените резултати, показват, че ципрохептадинът усилва аналгетичния ефект на флуоксетин и в двете фази. То-

зи ефект в първата фаза на теста е очакван, тъй като 5-HT<sub>2</sub> рецепторите в периферията потенцират проноцицептивния ефект на серотонина. Редица проучвания подчертават ролята им в активацията на ноцицепторите (7). Тези рецептори взаимодействват с рецепторите на простагландин Е2 и норадреналин, водещо до ноцицептивна реакция (8). Последната може да бъде блокирана от 5-HT<sub>2</sub> антагонисти, както в случая от ципрохептадина. Abbott V et al съобщават за повлияване от антагонисти и на фаза 2 на формалиновия тест подобно на нашите резултати (8). Въпреки, че във втората фаза водещи са промените в задния рог, където тези рецептори медиират антиноцицептивен ефект, явно не може напълно да се пренебрегне ефектът на периферното възпаление.

Sasaki M и съавт. установяват ролята на 5-HT<sub>3</sub> рецепторите в антиноцицептивния ефект на серотонина и в двете фази на формалиновия тест. Този ефект се антагонизира от интратекалното приложение на 5-HT<sub>3</sub> рецепторния антагонист MDL-72222 (9). Нашите резултати показваха участие на тези рецептори в аналгетичния ефект на флуоксетин само в късната фаза при еднократно и продължително третираните животни. Тъй като в тази фаза поведенческите реакции се медиират от сенситизацията на спиналния заден рог този резултат потвърди, че 5-HT<sub>3</sub> рецепторите играят роля главно в антиноцицептивния ефект на флуоксетина на спинално ниво. Съществуват доказателства, че серотонин-индукционата антиноцицепция на спинално ниво се медиира от тези рецептори (10). Редица проучвания сочат, че тези рецептори са локализирани върху спиналните ГАМКергични и енкефали-

нергични неврони (11). Активирането им се последва от освобождаване на ГАМК или енкефалини в суперфициалния заден рог, което води до антиноцицептивен ефект (12).

### Изводи

Флуоксетнът притежава аналгетичен ефект при формалинов болков модел, като този ефект се опосредства от спиналните 5-HT<sub>3</sub> рецептори.

### Библиография

1. Zhao, ZQ, Chiechio, S, Sun, YG, Zhang, KH, et al. Mice lacking central serotonergic neurons show enhanced inflammatory pain and an impaired analgesic response to antidepressant drugs. *J Neurosci* 2007; 27: 6045–6053
2. Honda, M.; Uchida, K.; Tanabe, M.; Ono, H. Fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, exerts its antiallodynic effects on neuropathic pain in mice via 5-HT2A/2C receptors. *Neuropharmacology* 2006, 51, 866-872.
3. Yokogawa F, Kiuchi Y, Ishikawa Y, Otsuka N, et al. An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants. *Anesth Analg*. 2002;95(1):163-8.
4. Duman, E.N.; Kesim, M.; Kadioglu, M.; Yaris, E.; Kalyoncu, N.I.; Erciyes, N. Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J. Pharmacol. Sci.* 2004, 94, 161-165.
5. Kesim M, Duman EN, Kadioglu M, Yaris E, Kalyoncu NI, Erciyes N. The different roles of 5-HT(2) and 5-HT(3) receptors on antinociceptive effect of paroxetine in chemical stimuli in mice. *J Pharmacol Sci*. 2005 Jan;97(1):61-6. Epub 2005 Jan 15.
6. Santuzzi CH, Futuro Neto HA, Pires JG, Gonçalves WL, et al. Sertraline inhibits formalin-induced nociception and cardiovascular responses. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(1):43-8.
7. Meller S. T., Lewis S. J., Brody M. J. and Gebhart G. F. The peripheral nociceptive actions of intravenously administered 5-HT in the rat requires dual activation of both 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptor subtypes. *Brain Res.* 1991;561(1):61-8.
8. Abbott FV, Hong Y, Blier P. Activation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors potentiates pain produced by inflammatory mediators. *Neuropharmacology*. 1996;35(1):99-110.
9. Sasaki M, Ishizaki K, Obata H, Goto F. Effects of 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors on the modulation of nociceptive transmission in rat spinal cord according to the formalin test. *Eur J Pharmacol*. 2001;424(1):45-52.
10. Bardin L, Lavarenne J, Eschalier A. Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats. *Pain*. 2000;86(1-2):11-8.
11. Huang J, Wang YY, Wang W, Li YQ, Tamamaki N, Wu SX. 5-HT(3A) receptor subunit is expressed in a subpopulation of GABAergic and enkephalinergic neurons in the mouse dorsal spinal cord. *Neurosci Lett*. 2008;441(1):1-6
12. Kawamata T, Omote K, Toriyabe M, Yamamoto H, Namiki A. The activation of 5-HT(3) receptors evokes GABA release in the spinal cord. *Brain Res*. 2003;978(1-2):250-5.

## **Сесия III – Медико-биологична**

### **Jak 2 мутационният товар при Филаделфия-негативните миелопролиферативни заболявания корелира със степента на ангиогенеза в костния мозък: проучване на група от 55 пациенти**

---

*Шениз Юзеир<sup>1</sup>, Стела Димитрова<sup>1</sup>, Н. Згурова<sup>2</sup>, Л. Герчева<sup>3</sup> – ментор*

<sup>3</sup> Клиника по хематология, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна

<sup>2</sup>Катедра по обща и клинична патология, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна

<sup>1</sup>Стажант-лекар, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

*e-mail: Стела Димитрова – stelladimitrova@abv.bg; Шениз Юзеир – shenizyuzeir@abv.bg*

#### **Въведение**

Класическите филаделфия-негативни миелопролиферативни неоплазии (МПН) (полицитемия вера, есенциална тромбоцитемия и първична миелофиброза) са група заболявания, характеризиращи се с мутация на Jak 2 гена. Мутацията се среща най-често при пациентите с полицитемия вера (> 95% от случаите), а при есенциалната тромбоцитемия и първичната миелофиброза е регистрирана в около 50-65% от случаите (1). Мутацията в гена за Jak2 (Janus kinase 2) е открита през 2005 година от четири групи учени (Baxter et al., James et al., Kralovics et al. и Levin et al.), работили самостоятелно. Мутацията е разположена на екзон 14 на гена и е свързана със замяна на валин на 617 позиция с фенилаланин. Загубата на Jak2 автоинхибиция във връзка с мутацията резултира в активация на киназа и фосфорилация на молекули, включващи Jak-STAT сигналинния път. Активирането на Jak-STAT пътя е свързано със свръхчувствителност на клетките към растежните фактори и про-

лиферация на трите кръвни реда (2,3).

Ангиогенезата е ключов фактор в туморния растеж (Folkman 1995). Редица проучвания потвърждават ролята на ангиогенезата в хематологичните заболявания като остра и хронична левкемия, лимфоми и мултиплън миелом. Достъпните данни за ангиогенезата и експресията на растежни фактори в костния мозък при Филаделфия-негативните миелопролиферативни заболявания показват увеличение на микросъдовата плътност (MVD), особено при първичната миелофиброза, което корелира с преживяемостта (4). Неоваскуларизацията може да се свърже с ефектите на Jak2 в случаи с висок Jak2-V617F генетичен товар (5).

#### **Цел**

Цел на настоящото проучване е да се установи има ли връзка между Jak 2 мутацията (хомозиготно/хетерозиготно носителство или липса на такава) и степента на ангиогенезата в костния мозък на пациентите, изразена чрез съдовата плътност и целуларитет, както и да се

проучи зависимостта между мутационния товар и костно-мозъчната фиброза.

### Задачи

Да се установи има ли статистически значима корелационна зависимост между носителството на Jak 2 мутацията и степента на ангиогенеза в костния мозък, изразена чрез микросъдовата плътност, както и връзката между мутацията и степените на целуларитет и фиброза при изследваните пациенти.

### Материал и методи

Настоящото проучване включва група от 55 пациенти, диагностицирани с МПН, от които 24 са с полицитемия въра, 16 – с есенциална тромбоцитемия, и 15 – с първична миелофиброза.

Костномозъчните преби са добивани чрез трепанобиопсия. Материалът е фиксиран във формалин и са изработени по два препарата – един, оцветен с Hematoxyline and Eosin, и един – имунохистохимично. Препаратите се оглеждат под микроскоп и се изброяват микросъдовете в 5 зони на най-голяма васкуларизация. Степента на фиброза се определя по системата Хановер. Статистическият анализ е направен със SPSS version 19.

### Резултати и обсъждане

Доказва се изразена права корелационна зависимост между нивото на Jak 2 мутационния товар и съдовата плътност (MVD – 0.285, p – 0.018; значимост при  $P < 0.05$ ) (таблица 1; графика 1).

Права корелационна зависимост се доказва и между нивото на мутационния товар и костно-мозъчния целуларитет (Cel – 0.417, p – 0.01; значимост при  $P < 0.01$ ) (таблица 2; графика 2).

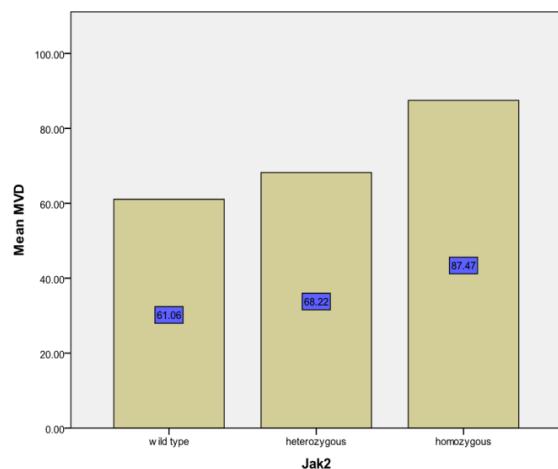
Права корелационна зависимост се

установява също между нивото на мутационния товар и степента на фиброза в костния мозък ( $Fib$  – 0.243,  $p$  – 0.037; значимост при  $P < 0.05$ ) (таблица 3; графика 3).

**Таблица 1.** Корелационна зависимост между Jak 2 и MVD

		JAK2	MVD
JAK2	Pearson Correlation	1	,285(*)
	Sig. (1-tailed)		,018
	N	55	55
MVD	Pearson Correlation	,285(*)	1
	Sig. (1-tailed)	,018	
	N	55	55

\* Correlation is significant at the 0.05 level (1-tailed).



**Графика 1.** Значима корелационна зависимост между мутационния товар и микросъдовата гъстота.

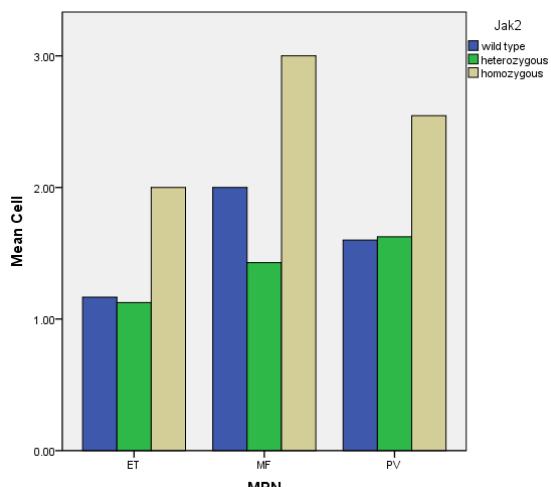
Наличието на права корелационна зависимост между степента на мутационния товар и ангиогенезата в костния мозък дава основание да се приеме прякото участие на мутиралите клетъчни клонове в развитието и разпространението на класическите филаделфия-отрицателни МПН. С голяма вероятност може да се очаква, че въвеждането на инхибитори на Jak 2 рецептора в лечебната схема при пациентите с Филаделфия-негативни

миелопролиферативни неоплазии би стопирало процеса на разпространение на заболяването и би довело до постигане на траен терапевтичен отговор.

**Таблица 2.** Корелационна зависимост между Jak 2 и целуларитета.

	Jak2	Cell
Jak2 Pearson Correlation	1	.417**
Sig. (1-tailed)		.001
N	55	55
Cell Pearson Correlation	.417**	1
Sig. (1-tailed)	.001	
N	55	55

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (1-tailed).

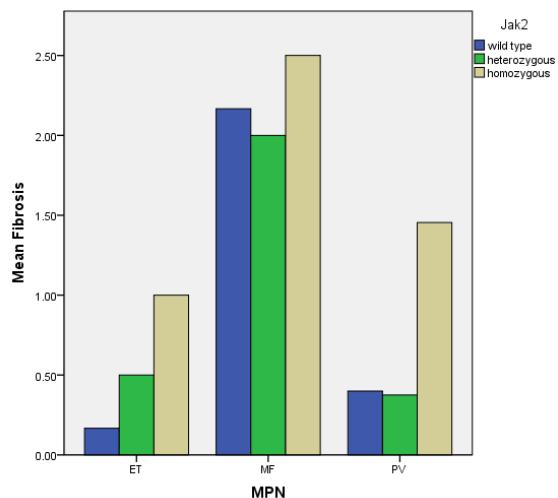


**Графика 2.** Видимо най-висок целуларитет при хомозиготи и при трите нозологични единици.

**Таблица 3.** Корелационна зависимост между Jak 2 и фиброзата

	JAK2	FIBR
JAK2 Pearson Correlation	1	,243(*)
Sig. (1-tailed)		,037
N	55	55
FIBR Pearson Correlation	,243(*)	1
Sig. (1-tailed)	,037	
N	55	55

\*Correlation is significant at the 0.05 level (1-tailed).



**Графика 3.** Степен на фиброза в най-голям процент е увеличена при хомозиготно носителство на гена.

### Изводи

- Хомозиготно носителство на Jak 2 мутацията се среща най-често при пациентите с полицитемия вера.
- Установява се значима корелационна зависимост между мутационния товар и степента на ангиогенеза, изразена чрез измерване на микросъдовата гъстота в костния мозък.

Клетъчният целуларитет в костния мозък е в значима корелационна зависимост с мутационния товар на JAK2V617F (най-изразен при хомозиготното носителство).

Не се очертава значима зависимост между мутационния товар и степента на фиброза.

### Библиография

- Cross NC. Genetic and epigenetic complexity in myeloproliferative neoplasms= Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011:208-214.
- Mertens C, Darnell JE, Jr. SnapShot: JAK-STAT signaling. Cell 2007; 131(3): 612 – 616.
- Risum M, Madelung A, Bondo H et al. The JAK2V617F allele burden and STAT3- and STAT5 phosphorylation in myeloproliferative neoplasms: early prefibroticmyelofibrosis compared with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. APMIS 2011;119(8):498-504.

4. Steurer M, Zoller H, Augustin F et al. Increased angiogenesis in chronic idiopathic myelofibrosis: vascular endothelial growth factor as a prominent angiogenic factor. *Human Pathology* 2007, 38:1057-1064.
5. Michael Medinger, Radek Skoda, Alois Gratwohl, Alexandre Theocharides et al. Angiogenesis and vascular endothelial growth factor-/receptor expression in myeloproliferative neoplasms: correlation with clinical parameters and Jak2 - V617F mutational status 2009, *British Journal of Haematology*, 146, 150-157.

# Участие на матриксните металопротеинази в патогенезата на остеопорозата

A. Григорян<sup>1</sup>, К. Костов<sup>1</sup>, В. Дишеева<sup>2</sup>, А. Димитрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Физиология и патофизиология”, Факултет по медицина,  
Медицински университет – Плевен

<sup>2</sup>Студент 4 курс, Факултет по медицина, Медицински университет – Плевен

e-mail: д-р Армине Григорян – armine14@abv.bg

Остеопорозата е многофакторно заболяване, което засяга скелета и се характеризира с намаляване на костната маса, разрушаване на микроархитектониката на костната структура и повишен риск от фрактури (1). По данни на Световната здравна организация, около 70 милиона души по света имат остеопороза (1). Подобни данни за Европа сочат, че до 2040 година броят на пациентите ще се удвои (2). Едно от най-тежките усложнения на заболяването са фрактурите на бедренната кост и гръбначния стълб (3). Остеопорозата се нарежда на трето място сред неинфекциозните заболявания, след сърдечно-съдови заболявания и онкологични проблеми (4). Особено сериозен е проблемът в България. У нас всяка година се регистрират над 90 хил. счупвания в резултат на остеопороза.

Основните хормони, които регулират костния метаболизъм са: паратхормон, калцитонин, витамин D<sub>3</sub>, стероидни хормони, като естроген и тестостерон, растежен хормон, тироксин, кортизол, инсулин, инсулиноподобния растежен фактор (IGF-I) и др. Вродената липса или придобитият дефицит на всеки един от тези хормони може да доведе до загубата на костна структура, водеща до развитието на остеопороза (5).

Ключът към разбирането на патогенезата на остеопорозата е анализът на про-

цеса на костно ремоделиране. Във връзка с това са натрупани достатъчно данни за развитието на процесите на клетъчно и молекулярно ниво, но все още липсва цялостна информация за факторите, които регулират костно ремоделиране при хора (6).

Костната резорбция и формирането на коста са два взаимно балансиращи се процеса при здрави хора. Резорбцията от остеокластите е последвана от активиране на остеобластите и образуване на оскоид, който запълва кухините за период от около три месеца. Когато синтезът на матрицата е завършен, остеобластите се вграждат в нея и започват да функционират като остеоцити. Последните продължават да играят основна роля в инициирането на костното ремоделиране чрез предаване на сигнали към остеобластите и остеокластите върху костната повърхност (7). След 30-годишна възраст костната маса намалява, а след менопаузата загубата достига до 15%. В началото тя се дължи на повищена костна резорбция, а по-късно на потисната остеобластна активност. Като цяло естрогенният дефицит е един от основните фактори за развитието на остеопорозата (8), включително и при млади жени след овариектомия (9).

Последни проучвания показват, че в процесите на костното ремоделиране

важна роля играят матриксните метапротеинази (MMPs). Те представляват фамилия от цинк-зависими протеолитични ензими участващи в разграждането на компонентите на ЕЦМ. Също така те модулират матриксно ремоделиране на костта чрез повлияване на остеобластната и остеокластната функции (10).

Семейството на MMPs, наричани също матриксини (11), в покой са неактивни, но множество стимули като муждук-летъчни взаимодействия, цитокини и растежни фактори могат бързо да предизвикат тяхната експресия. Те могат да се активират и от протеолитичната каскада, включваща няколко последователни MMPs. Активността им се контролира стриктно от различни ендогенни инхибитори в отговор на редица стимули (11, 12).

Според своята субстратна специфичност и структурна организация MMPs обикновено се класифицират в пет основни подгрупи:

**1. Колагенази** (MMP-1, MMP-8 и MMP-13), разграждащи влакнестия колаген тип I, чрез haemopexin-подобен домен.

**2. Желатинази** (MMP-2 и MMP-9), разграждащи колаген тип I и тип IV. Освен haemopexin-подобен домен, желатиназите се характеризират с наличието на „колаген свързваш домен” (CBD), разположен в техния каталитичен домен. CBD е преимуществено свързваш домен за влакнест колаген тип I.

**3. Стромелизини** (MMP-3, MMP-10 и MMP-11), които са в състояние да хидролизират колаген тип IV, но не разграждат влакнест колаген тип I.

**4. Матрилизини** (MMP-7 и MMP-26), при които липсва haemopexin-подобен домен. Те могат да разграждат

колаген тип IV, но не и колаген тип I.

**5. Мембрлен тип I (MT-MMP)** (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 и MMP-25), които съдържат С-терминален допълнителен домен. От тях само MMP-14 и MMP-16 са в състояние да разграждат колаген тип I.

MMPs като металоеластаза (MMP-12), MMP-19, MMP-21 и MMP-28 не могат да бъдат включени в нито един от посочените класове (13).

MMPs са оптимално активни при нейтрално pH и поради това е малко вероятно да играят роля в първоначалния етап на резорбцията, когато костната тъкан се разтваря в силно кисела среда. Въпреки това, на по-късен етап в процеса на буфериране, действието на MMPs се позитивира (14, 15).

Костната тъкан се състои от клетки които са заобиколени от матрикс. Клетките изграждащи костта са три основни вида: **остеоцити** (поддържащи структурата на матрикса), **остеобласти** (образуващи костната тъкан) и **остеокласти** (разграждащи костната тъкан). От своя страна костния матрикс е изграден от **неорганичен матрикс и органичен матрикс**, съставен от колаген тип I (88%) и други протеини, като остеокалицин, остеонектин, фосфопротеини, остеопонтин, сиалопротеин (10%); липиди и глюкозоаминогликани (2%) (16, 17).

Неорганичният матрикс е около 70% от състава на костта, а клетките и органичният матрикс съставляват около 30% (2% клетки и 98% органичен матрикс) (18). Костният матрикс се разгражда основно от два типа протеолитични ензими: цистeinови протеази, с основен представител катепсин K и MMPs. Предполага се, че MMPs почистват резорбционните ямки от останалия колаген след

като цистеин протеазите са започнали разграждането на костния матрикс (19).

В костната тъкан почти всички MMPs имат регулираща роля (20), но различните компоненти на ЕЦМ са обект на контрол от страна на различни MMPs. Например, фибриларни колагени от тип I, II и III се разграждат предимно от колагенази (MMP-1, MMP-8, MMP-13), MMP-2 и MMP MT1. Откъснатият фрагмент бързо денатурира и се образува желатин, който вече може да бъде разграден от много други протеази включително MMP-2 и MMP-9. Колагенолизата е тристепенен процес, включващ свързването на колагена с MMPs, промяна на стереохимичната му структура и последващото му фрагментиране (10).

Проучвания върху експериментални модели на остеопороза при мишки, демонстрират важността на MMPs като ключови в деградацията на ЕЦМ и остеокластната костна резорбция при недостиг на естроген. Например при мишки след овариоектомия се увеличава експресията на MMP-1, MMP-2 и MMP-9 в костния матрикс (21). Има също данни, че инхибирането на остеобластни металопротеинази при мишки предотвратява костната загуба, предизвикана от недостиг на естроген (11). Клиничните данни при хора показват корелацията между костната резорбция и експресията на различни MMPs, особено MMP-9, MMP-1 и MMP-2 при остеопорозата.

### **Участие на различните MMPs в структурното ремоделиране на костта**

#### **Колагенази: MMP-1 и MMP-13**

MMP-1 (колагеназа 1) има широка субстратна специфичност и е в състоя-

ние да разгражда колаген тип I. Тя се експресира в хондроцитите, остеобластите и макрофагите при остеопороза (9). MMP-1 се използва като маркер в синовиалната течност при пациенти с ревматоиден артрит (РА) и корелира с възпалителната активност на заболяването (22). При артритни заболявания е доказана корелация между увеличаването на активността на MMP-1 и степента на разграждането на колагена (13). MMP-1 играе роля в остеокластната резорбция на дългите кости (23).

MMP-13 (колагеназа 3) се експресира в остеобластите и остеоцитите (10). Експресията ѝ се наблюдава също и в хондроцити, периостни клетки, в остеобластите по време на развитието на плода и при патологични костни процеси свързани с възстановяване и ремоделиране (13). Тя разгражда основно колаген тип II, който е основен компонент на хрущяла и проявява по-слаба активност към колаген тип I. Експресията на MMP-13 може да бъде повлияна от широка гама хормони и цитокини. Тя е ключов фактор за активиране и на други MMPs. Ендогенни инхибитори на MMP-13 са TIMP-1, -2 и -3. За разлика от другите колагенази, MMP-13 има относително висока специфичност към желатина, което показва, че протеолитичната роля на ензима е важна в първия етап от разграждането на колагена. Специализираната ролята на MMP-13 в развитието на болестите на костите я е превърнала в привлекателна цел за селективно инхибиране (22).

#### **Желатинази: MMP-2 и MMP-9**

MMP-2 (желатиназа A) е една от двете описани човешки желатинази в семейството на MMPs, способни да разг-

раждат протеолитично желатин (денатуриран колаген). Тя се експресира в хондроцити, остеобласти, остеоцити и моноцити (10). MMP-2 е в състояние да разгражда желатин, колагени тип I, IV, V, VII, X, XIV. Способността ѝ да деградира колагена в съдовата базална мембра на, позволява нейното участие в неоваскуларизацията както при физиологични условия, така и при патологични състояния свързани с туморна инвазия и метастазиране. MMP-2 участва както в активирането, така и в инхибирането на възпалителния процес чрез освобождението на проинфламаторни медиатори (интерлевкин-1бета, хемотаксични фактори и др.) (22). Нейната експресия се задейства от макрофагиалния инхибиторен фактор и други цитокини или разтворими фактори, като например IL-1бета и циклофилин А. Способността на MMP-2 след секретиране, да разгражда и инактивира цито- и хемокини може да обясни нейната протективна роля в патогенезата на РА (13).

MMP-9 (желатиназа В) се експресира в хондроцити, остеобласти, остеокласти и моноцити (9). Има значително припокриване в разграждане на субстратите чрез MMP-2 и -9, но MMP-9 може директно да разгражда колаген тип I. MMP-9 освобождава биологично активната форма на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), който играе важна роля в ангиогенезата. Липсата на MMP-9 води до нарушения в костното развитие. Забавеното вкорствяване се дължи на недостатъчната ангиогенеза и намаленото остеокластно формиране (24). Остеокластите са най-богати на MMP-9 и катепсин К. Тези ензими са от съществено значение за започване на остеокластната резорбция чрез премахване на колагено-

вия слой от костната повърхност преди започването на деминерализацията (19). Клиничните данни за степента на костната загуба при остеопорозата корелират с експресията на различни MMPs, особено MMP-9 (17).

MMP-2 и MMP-9 могат да променят биомеханичните свойства на костите. Това предположение се базира на ролята на MMP-2 и MMP-9 в разграждане на тип I колаген, неговите производни и диференциацията на остеобластите. Те потенциално могат да засегнат качеството на костта, което характеризира структурата, архитектурата, състава и биомеханичните свойства на костите (25). MMP-2 и MMP-9 имат също голяма роля в патогенезата на ревматоидните заболявания (13).

### **Стромелизини- MMP-3**

MMP-3 (stromelysin 1) се отличава от колагеназите с неспособността си да разгражда тип I колаген, но може да разгражда колагени тип IV, IX, X и желатин. Експресира се от различни клетки, включително от хондроцити и фибробласти. Освен в деградацията на ЕЦМ, MMP-3 участва също и в активиране на други про-MMPs, например активира каскадата на желатиназите и колагеназите. Експресията на MMP-3 подобно на MMP-2 и MMP-9 се увеличава при ревматоидните заболявания (13).

### **Заключение**

MMPs и свързаните с тях ензими (ADAMS, ADAMTS) и техните инхибитори контролират функцията и оборота на матрикса. Фармакологичните стратегии за лечение на остеопорозата са подробно проучени. Съвременно лечение на остеопорозата повлиява различните ас-

пекти на действието на MMPs. Важно е, че MMPs са податливи на инхибиране от евтини, безопасни и широко достъпни лекарства като тетрациклинови антибиотици и бифосфонати (26). Бифосфонати, които се използват като класически анти-остеопорозни агенти, действат основно върху остеокластите и тяхното действие включва инхибиране на функцията на основните MMPs (MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -13 и -14) (12). Доксициклинът се счита за най-силният MMPs инхибитор между тетрациклините и показва широк спектър от инхибиране на MMP-1, -2, -7, -8, -9, -12, -13. Освен цинк-свързващ и блокиращ ефект, тетрациклините инхибират MMPs на нивото на генната експресия (26).

Детайлните структурни и функционални анализи на MMPs са довели до развитието на много мощни синтетични инхибитори на матриксините и някои от тях са в клинични изпитания за лечение на пациенти с рак, артрит, периодонтално заболяване, остеопорозата и др. Такива средства могат да имат голяма терапевтична стойност, но продължава да съществува загриженост за последиците от инхибиране на биологично функциониращи MMPs. Алтернативни подходи могат да бъдат насочени към генна терапия с TIMPs, които селективно инхибират специфични металопротеинази (11).

## Библиография

- Kolev I, Ivanova L, Markova L, Dimitrova A, Popov C, Apostolova M. Osteoporosis: A Look at the Future. *Osteoporosis (Dr. Yannis Dionyssiotis, MD, PhD, FEBPRM, ed)*, InTech, Croatia 2012: 667-92.
- Leb G. Osteoporose. *Österr. Ärztezeitung* 2005;10: 30-46.
- Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* 2013;24(1):23-57.
- Нестерова Р. Остеопороза и остеопения. Мединфо 2010;04:1-5.
- Henderson J, Goltzman D. Molecular genetic analysis of growth factor signaling in bone. *The osteoporosis primer* 2000;114-28.
- Prestwood K, Raisz L. Consequences of alterations in bone remodeling. *The osteoporosis primer* 2000; 199-211.
- Senthilkumar K, Venkatesan, J, Kim S. Marine derived natural products for osteoporosis. *Biomedicine & Preventive Nutrition* 2014;4:1-7.
- Райкова Е. Остеопороза. Мединфо 2009; 04:20-3.
- Walsh JS, Eastell R. Role of Estrogen in the Age-Related Decline in Bone Microstructure. *Clin Endocrinol Metab J*. 2013; 98(2):519-21.
- Löffek S, Schilling O, Franzke C. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *European Respiratory Journal* 2011;38(1):191-208.
- Nagase H, Woessner J. Matrix metalloproteinases. *Biological Chemistry* 1999; 274(31):21491-4.
- Galliera E, Banfi G, Corsi M. Human bone disorders: pathological role and diagnostic potential of matrix metalloproteinases. *Biochemistry & Cell Biology* 2010;42(10): 1590-3.
- Sbardella D, Fasciglione G, Gioia M, Ciaccio C, Tundo G, Marini S, Coletta M. Human matrix metalloproteinases: an ubiquitarian class of enzymes involved in several pathological processes. *Molecular aspects of medicine* 2012;33(2):119-208.
- Krane S, Inada M. Matrix metalloproteinases and bone. *Bone* 2008;43(1):7-18.
- Bord S, Horner A, Hembry RM, Reynolds JJ, Compston JE. Distribution of matrix metalloproteinases and their inhibitor, TIMP-1, in developing human osteophytic bone. *J Anat*. 1997;191:39-48.
- Fujisawa R, Kuboki Y. Bone matrix proteins. *Nihon rinsho*. 1998;56 (6):1425.
- Cohen MM Jr. The new bone biology: pathologic, molecular and clinical correlates. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(23): 2646-706.
- Dogan E, Posaci C. Monitoring hormone replacement therapy by biochemical markers of bone metabolism in menopausal women. *Postgrad Med J*. 2002; 78(926): 727 -31.
- Logar D, Komadina R, Preželj J, Ostanek B, Trošt Z, Marc J. Expression of bone resorption genes in osteoarthritis and in osteoporosis. *Journal of bone and mineral metabolism* 2007; 25(4):219-25.
- Zhu W, Robey P, Boskey A. The regulatory role of matrix proteins in mineralization of bone. *Fundamentals of Osteoporosis* 2009:153-202.
- Khosla S, Pacifici R. Osteoporosis in Premenopausal Women. *Estrogen Deficiency, Postmenopausal Osteoporosis, and Age-Related*

- Bone Loss. Osteoporosis (Fourth Edition) 2013;46: 1101–11.
22. Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. Amino Acids 2011; 41(2):271-90.
23. Reponen P, Sahlberg C, Munaut C, Thesleff I, Tryggvason K. High expression of 92-kD type IV collagenase (gelatinase B) in the osteoclast lineage during mouse development. Cell biology 1994; 124(6): 1091-102.
24. Engsig M, Chen Q, Vu T, Pedersen A, Therkildsen B, Lund L, Delaissé J. Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones. Cell biology 2000;151(4): 879-90.
25. Nyman J, Lynch C, Perrien D, Thiolloy S, O'Quinn E, Patil C, Mundy G. Differential effects between the loss of MMP-2 and MMP-9 on structural and tissue-level properties of bone. Bone and Mineral Research 2011; 26(6): 1252-60.
26. Pasternak B, Aspenberg, P. Metalloproteinases and their inhibitors-diagnostic and therapeutic opportunities in orthopedics. Acta orthopaedica 2009; 80(6): 693-703.

# „Великият имитатор” – нефрогенен адено<sup>м</sup>

---

Борислав Дренски, Светла Стефанова, Светлана Бачурска<sup>1</sup>

Студенти, МФ, Медицински университет – Пловдив

<sup>1</sup> Катедра по обща и клинична патология, Медицински университет – Пловдив

## Въвъдение

Нефрогенният адено<sup>м</sup> (НА) е рядко срещана доброкачествена лезия на отде-лителната система, която в около 80% от случаите е локализирана в пикочния ме-хур, последван от уретрата (12%), и уре-тера (8%). Заболяването засяга два пъти по-често мъжете в широк възрастов диа-пазон и е асоциирано с предшестваща травма или хирургична интервенция, хронично възпаление, калкулоза, лъчеле-чение или продължителна катетериза-ция (1). Около 10% от случаите на НА са имуносупресирани пациенти след бъб-речна трансплантиация. Патогенезата на заболяването е все още не изяснена док-рай. Макар че широко е прието схваща-нето за метапластичния характер на ле-зията, последни изследвания предпола-гат миграция и имплантиране на епител-ните клетки на бъбренчните каналчета в стената на пикочния мехур (2).

Клиничният ход на заболяването се съпровожда от хематурия, дизурия, обс-трукция, водеща до едно- или двустран-на хидронефроза (3). Цистоскопски НА често имитира папиларен уротелен кар-цином, като в около половината от слу-чаите представя папиларна структура и по-рядко полипоидна или сесилна. Раз-мерите и могат да варират от няколко милиметра до 7 см. В повечето от случа-ите лезията е единична, но в до 20% мо-же да бъде множествена или дифузно да обхване цялата стена на пикочния ме-хур (4).

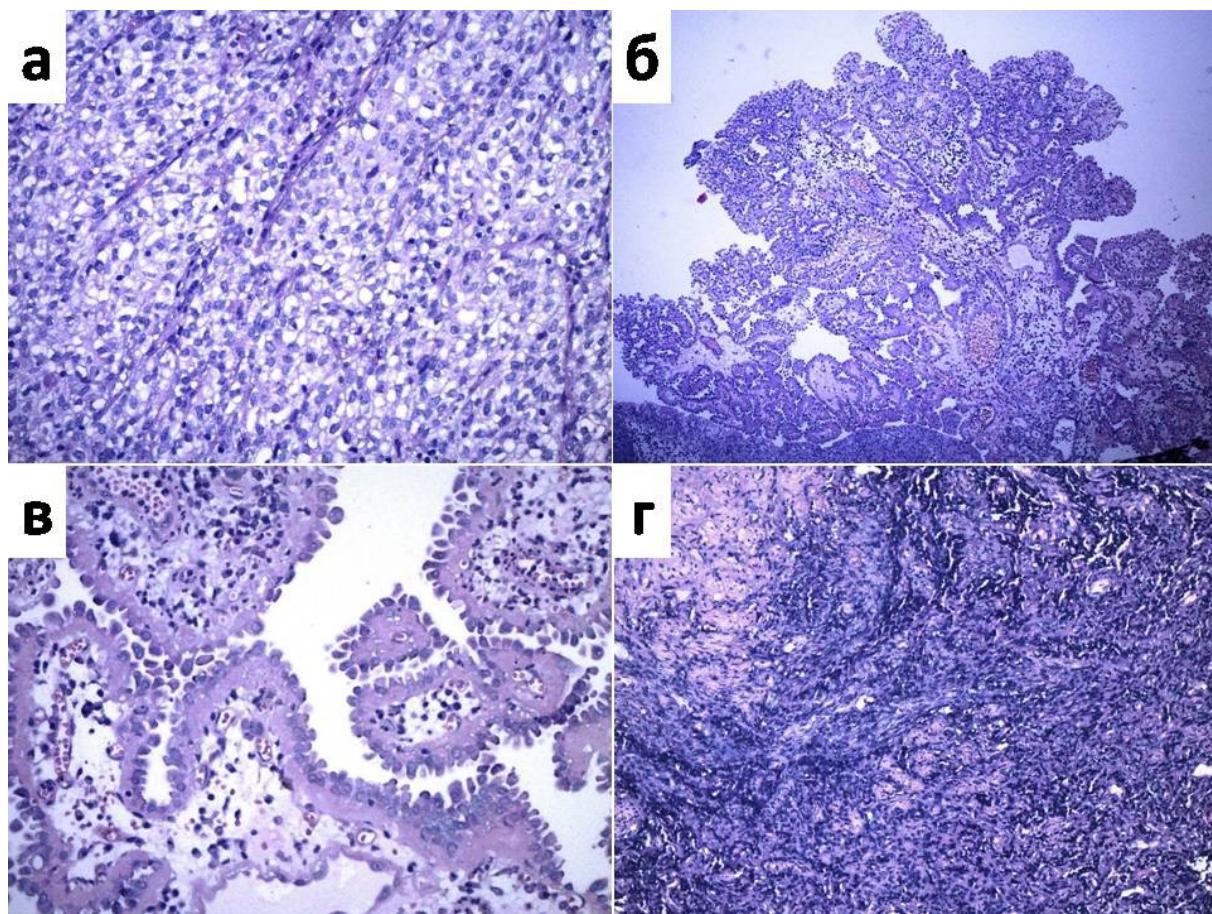
Хистологично НА най-често е предста-вен от малки, кръгли или овални тубули тапицирани с приплеснат или кубичен епител и заобиколени от хиалинизирана базална мембра (Фиг. 1а). Също така могат да се наблюдават жлезисти или папиларни структури (Фиг. 1б). Клетки-те са с еозинофилна цитоплазма, удъл-жени ядрата с проминиращи нуклеоли (т.нар. клетки тип „гвоздей в туристи-ческата обувка”), но без изразен атипи-зъм и митотична активност (Фиг. 1в). Стромата е оточна с белези на хронично възпаление (Фиг. 1г) (5,6).

Други по-рядко срещани хистологич-ни форми на НА са кистично дилатирани жлези, изпълнени с колоидоподобен секрет, имитиращи фоликулите на щито-видната жлеза; малки атрофични тубули, съдържащи муцин, подобни на слузоп-родуциращ адено<sup>м</sup>карциноми най-рядък фибромиксоидния вариант (Табл. 1) (1,5). Понякога може да се открие ин-фильтрация в мускулния слой на стената на пикочния мехур.

Това морфологично разнообразие превръща диагностиката на НА в истин-ско предизвикателство. Имунохистохи-мията може да подпомогне диагнозата, но има само допълващ характер, понеже НА експресира широка палитра от мар-кери положителни и при други неоплас-тични лезии на урогениталния тракт (PAX2, PAX8, α-метилацил-коензим А-рацемаза (AMACR), CD10, PSA) (Фиг. 2а,б) (7,8).

Така хистологичното изследване остава от решаващо значение за верифика-

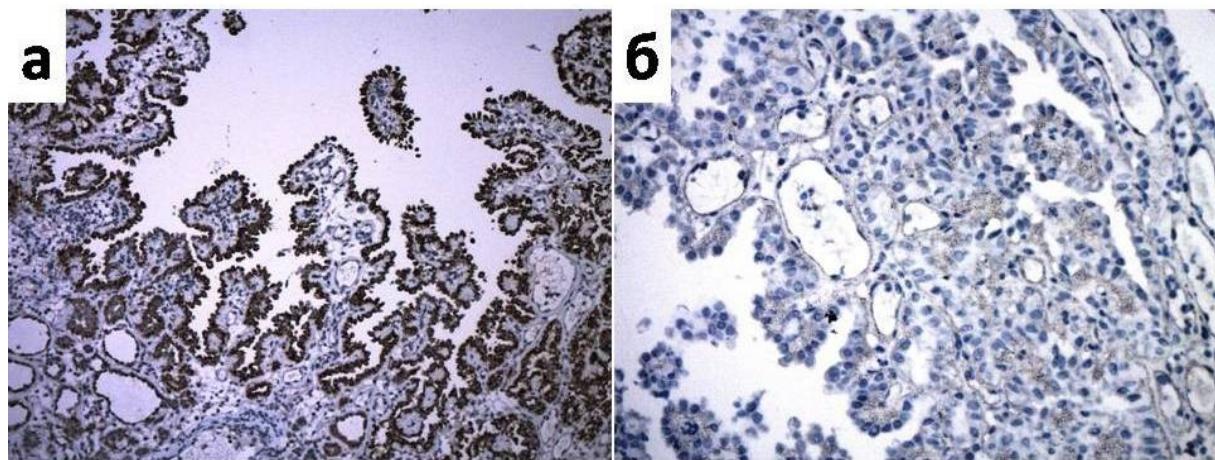
цията на процеса и за разграничаването му от други злокачествени тумори.



**Фиг. 1.** а. Нефрогенен аденоом представящ солидни тубули (ХЕ, x10), б. Нефрогенен аденоом представящ папиларна структура (ХЕ, x4), в. Папиларната структура на нефрогенния аденоом тапицирана с клетки тип „гвоздей“ (ХЕ, x10), г. Стромата на нефрогенния аденоом с интензивна хронична възпалителна инфильтрация (ХЕ, x4).

**Таблица 1.** Диференциална диагноза на НА.

Хистологични варианти на НА	Диференциална диагноза
Папиларна структура	Нискостепенен папиларен уротелен карцином Високостепенен папиларен уротелен карцином
Солидни тубули	Инвертен папилом Инвазивен уротелен карцином
Малки, окръглени тубули, изпълнени с колоидоподобен секрет	Пръстеновидноклетъчен аденокарцином
Фибромиксоиден вариант	Муцинозен аденокарцином

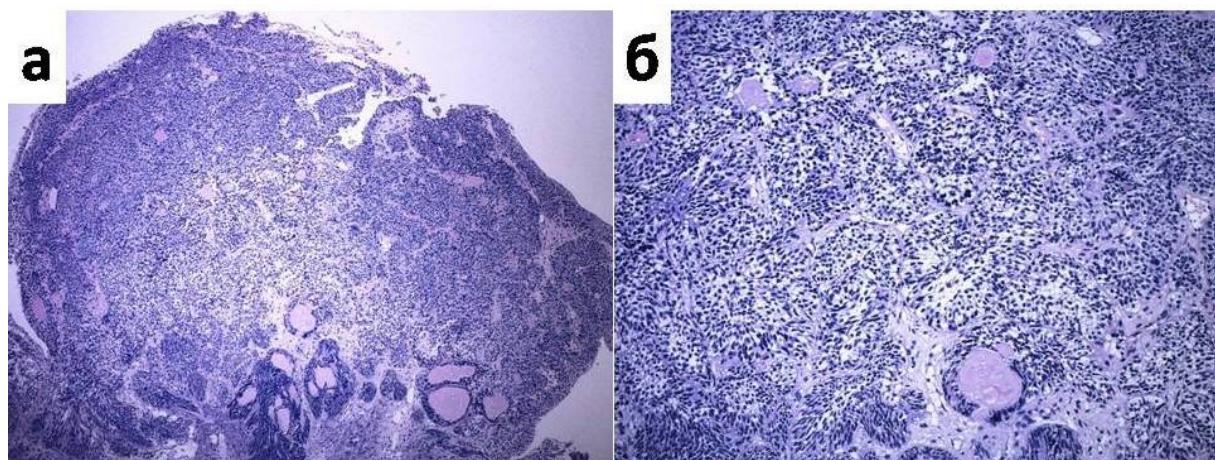


**Фиг. 2.** а. Нефрогенен адено с изразена цитоплазмена експресия на AMACR (x10), б. Нефрогенен адено демонстриращ слаба експресия на CD10 (x40).

#### Диференциална диагноза

**1. Инвертен папилом на пикочния мехур** – представлява доброкачествен тумор на преходния епител с предимно ендофитентип растеж. Среща се по-често при мъжете. Клинично се манифестира с хематурия, а цистоскопски – като полипоидна лезия в областта на шийката на мехура. Хистологично представя ендофитна пролиферация на трабекули, изградени от уротелни клетките без белези на атипизъм, подредени палисадно по

периферията на лезията (Фиг. 3а, б). Често се наблюдава жлезиста и плоскоклетъчна метаплазия на епитела (5,9). Ендофитния характер на инвертния папилом и трабекуларната подредба биха могли да наподобят солидна тубуларна структура на НА с инфильтрация в мускулния слой. Липсата на клетъчен атипизъм и морфологията на клетки тип „гвоздей“ са хистологични белези в покрепа на инвертен папилом (1).



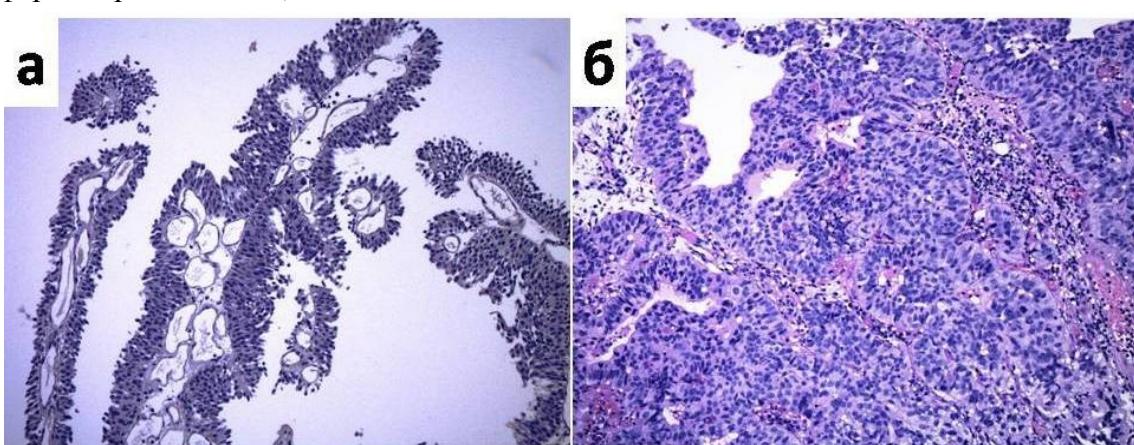
**Фиг. 3.** а. Инвертен папилом представляящ лезия изградена от преходен епител с инвертен тип архитектоника (ХЕ, x4), б. Инвертен папилом изграден от гнезда от преходен епител без клетъчен атипизъм и запазена базална мембрана (ХЕ, x10).

**2. Нискостепенен (високодиференциран) папиларен уротелен карцином** – злокачествен тумор на пикочния мехур с екзофитен, папиларен строеж, обикновеноединичен, но в някои случаи могат се открити две или повече лезии. Клинично протича с хематурия. Микроскопски демонстрира папили тапицирани с 8 до 10 реда цилиндрични, уротелни клетки с леко нарушен поларитет, увеличениятата с леки изменения във формата, контура и хроматина (Фиг. 4а) (5,9). В контраст с това, папиларната структура на НА е тапицирана с еднореден кубичен или дори приплеснат епител.

**3. Високостепенен (нискодиференциран) папиларен уротелен карцином** – злокачествена неоплазия на пикочния мехур, която се среща предимно при мъже над 50-годишна възраст. Протича с хематурия, а цистоскопски се откриват единични или множествени лезии. Хистологично се състои от папили, чийто клетки са хаотично пръснати, плеоморфни, с уголемени ядра и проминиращи нуклеоли. Често се срещат митози, а на места могат да се открят напълно диференциирани жлези, плоскоклетъчна

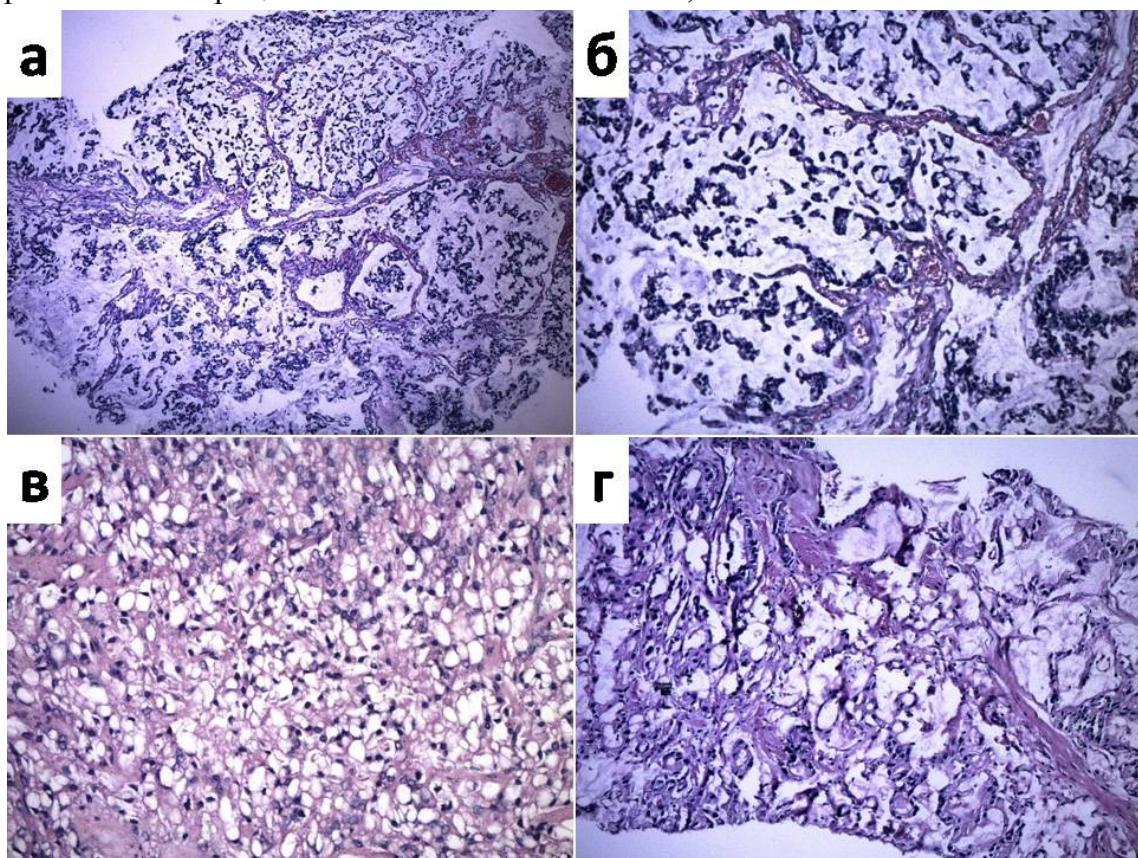
метаплазия и инфильтрация в ламина проприя (Фиг. 4б). Клетъчният атипизъм при НА е много по-слабо изразен, ядрата са мономорфни със слабо проминиращи нуклеоли (5,9).

**4. Муцинозен адено карцином на пикочния мехур** – вариант на адено карцином на пикочния мехур с частота от около 2% сред малигнените тумори на пикочния мехур. По-често се наблюдава сред мъжете на средва възраст с анамнеза за хематурия. Хистологично представя добре оформени жлези, тапицирани със секреторницилиндрични епителни клетки с умерен до изразен плеоморфизъм, единични митози. Наблюдават се папиларни формации иголеми езера от екстрацелуларен муцин, сред който са разположени туморните клетки (10). Фибромиксоидния вариант на НА с оточна, миксоматозна строма и източени клетки може да наподоби муцинозен адено карцином. Докато при първия клетките са еозинофилни и мономорфни, клетките на муцинозния адено карцином са полиморфни с хиперхромни ядра и чести митози (1).



**Фиг. 4. а.** Нискостепенен (високодиференциран) папиларен уротелен карцином представлящ папили, тапицирани с 8 до 10 реда клетки с лек атипизъм и единични митози. **б.** Високостепенен (нискодиференциран) папиларен уротелен карцином, демонстриращ гнезда от преходен епител с изразен клетъчен атипизъм, полиморфизъм, ядрена хиперхромазия и висока митотична активност (ХЕ, x10).

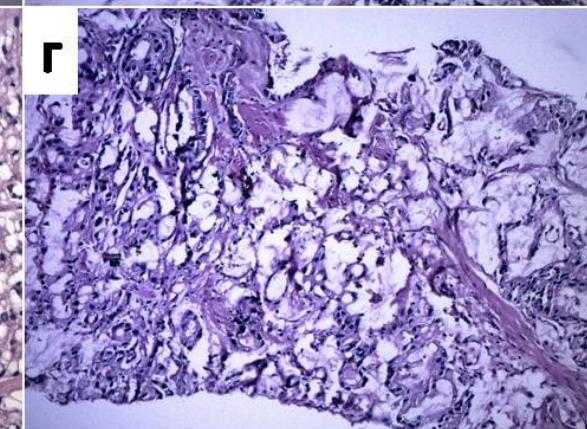
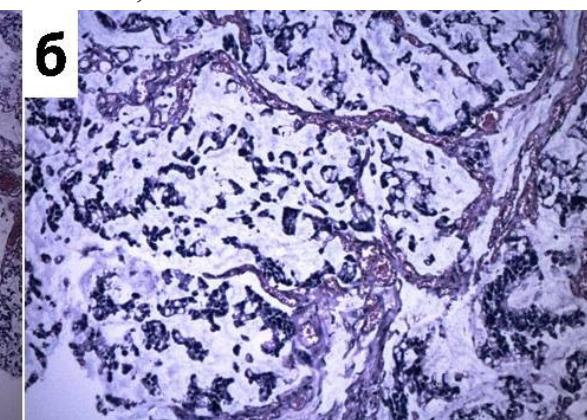
**5. Пръстеновидноклетъчен аденокарцином на простатата** – рядък вариант на ацинарен аденокарцином на простатната жлеза, при който поради интрацелуларното натрупване на слуз, ядрата са избутани периферно до мемраната и туморните клетки имат вид на пръстен с камък, обрнат навътре (Фиг. 5в) (10, 11). Тази морфологична картина наподобява НА изграден от малки окръглени муцин-съдържащи тубули (1). Имунохистохимично пръстеновидноклетъчен карцином често експресира AMACR, кое то допълнително затруднява разграничаването му от НА. Препоръчва се използване на p63 и PAX8, които в случаи с НА са респективно отрицателен и положителен.



**Фиг. 5.** а. Муцинозен аденокарцином на пикочния мехур (ХЕ, x4). б. Муцинозен аденокарцином на пикочния мехур демонстриращ „езера” от екстрацелуларна слуз, сред която плуват туморни клетки (ХЕ, x10). в. Пръстеновидноклетъчен аденокарцином на простата представящ клетки изпълнени със слуз и периферно разположено ядро, като „пръстен с камък” (ХЕ, x10). г. Муцинозен аденокарцином на простата, туморните ацини са разположени сред обилие от екстрацелуларна слуз (ХЕ, x4).

лен, а при пръстеновидноклетъчен карцином имат напълно противоположен имуно-профил (13).

**6. Муцинозен аденокарцином на простатата** – рядък подвид на обичайния ацинарен аденокарцином на простатната жлеза с честота около 0,6%, Няма специфична клинична симтоматика. Хистологичната диагноза се основава на наличието на екстрацелуларна слуз в най-малко 25% от изследвания материал (11). Имунохистохимично демонстрира положителна AMACR и PSA експресия (5,12). Основното диференциално диагностично разграничаване е с фибромиксоидена варианта на НА. Последният обаче, не показва клетъчен атипизъм.



## **Заключение**

НА е рядко срещана лезия на пикочния мехур с неспецифична клинична картина и голямо разнообразие от морфологични белези често водещи до затруднение в отдиференцирането му от други злокачествени образувания в тази анатомична област, особено при повърхностно взети биопсии. Уротелният карцином, муцинозния и пръстеновидноклетъчния аденокарцином имат агресивен характер и предполагат радикално оперативно лечение с последваща химио- или лъчетерапия. От друга страна, НА предполага единствено трансуретрална резекция с последващо проследяване на състоянието на пациента. Следователно НАвинаги трябва да фигурира в диференциално диагностичен план при морфологичната оценка на пациенти с лезии на пикочните пътища.

## **Библиография**

1. Kunju LP. Nephrogenic adenoma – report of a case and review of morphologic mimics. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134: 1455-1459
2. Mazal PR, Schaufler R, Altenhuber-Muller R et al. Derivation of nephrogenic adenomas from renal tubular cells in kidney-transplant recipients. N Engl J Med. 2002; 347(9); 653-659
3. Gokaslan ST, Krueger JE, Albores-Saavedra J. Symptomatic nephrogenic metaplasia of ureter: a morphologic and immunohistochemical study of four cases. Mod Pathol. 2002; 15(7): 765-770
4. Young RH. Tumor-like lesions of the urinary bladder. Mod Pathol. 2009; 22: 37-52
5. Ming Z, Netto GJ, Epstein JI. Uropathology, Philadelphia, Elsevier Inc, 2012
6. Стайков Д, Стайков Дм, Диков Д, Чонова Е, Беловеждов В, Иванов Г, Банчев А. Нефрогенен адем. Съвременна медицина, 2006; 1:
7. Ozcan A, Shen SS, Hamilton C et al. PAX8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. Mod Pathol. 2011; 24: 751-764
8. Quinines W, Ziobor A, Yao Y et al. Immunohistochemical markers for the differential diagnosis of nephrogenic adenomas. Ann DiagPathol. 2013; 17: 41-44...
9. Wills SE, Carter D, Greenson JK et al. Diagnostic surgical pathology. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
10. Singh I, Prazad R. Primary urachalmusinous adenocarcinoma of the urinary bladder. J ClinDiag Res. 2013; 7(5): 911-913
11. Бачурска С, Дечев И, Беловеждов В, Стайков Д, Бакърджиев И. Редки хистологични форми на простатен карцином- случаи от практиката. Андрология. 2013; 22(2):
12. Epstein JI, Netto G. Biopsy interpretation of the prostate. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
13. Xiao GQ, Burstaen D, Miller LK et al. Nephrogenic adenoma-immunohistochemical evaluation of its etiology and differentiation from prostatic adenocarcinoma. Arch PatholLav Med. 2006; 130: 805-810

# Антиепилептични свойства на кумариновите производни

Сиана Георгиева<sup>1</sup>, Павлина Андреева-Гатева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет – София

<sup>2</sup> Катедра по вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни болести и дерматология, СУ „Св. Климент Охридски” – София

e-mail: Сиана Георгиева – siyana.georgieva@yahoo.com

## Въведение

Епилепсията е хронично мозъчно разстройство с различни етиологии, характеризиращо се с повтарящи се пристъпи, дължащи се на ексцесивни разряди на мозъчните неврони<sup>[1]</sup>. Заболяването е описано още от Хипократ, 400 г.п.н.е, като „свещено заболяване”, макар че в повечето култури влагат демонични интерпретации. Епидемиологията на заболяването бележи, че в Европа има около 6 милиона страдащи<sup>[2]</sup>. Около 400 000 нови случаи всяка година, което прави по 1 на всяка минута<sup>[2]</sup>. От тях 130,000 деца и юнуши, 96 000 възрастни между 20-64 г. и 85,000 възрастни над 65<sup>[4]</sup>. 15% са трудно лечими и 25% са отнесени към рефракторните случаи спрямо осъществената терапия<sup>[3]</sup>. Между 20-30% от заболелите имат повече от един пристъп месечно<sup>[4]</sup>. През 90-те години на 20-ти век бяха въведени редица нови антиепилептични лекарства, но значителен процент от пациентите все още се отнасят към т. нар. „рефрактерни на лечение” случаи. Ето защо търсенето на нови антиепилептични лекарства е особено актуално. Една такава възможност представляват вещества, производни на кумарините.

## Цел, задачи

Целта на това проучване е да се направи обзор на вече осъществени изследвания, свързани с вещества, съдържащи кумаринова химична структура, и техни антikonвусни ефекти.

## Методи

Данните обобщават публикувани проучвания, които търсят нови методи на контролиране на епилептичните гърчове. Това търсене беше осъществено в базата данни на Research Gate, PubMed, Science Direct, National Center for Biotechnology Information, Directory of open access journals, Scholar Google, с ключови думи „антikonвулсивни средства”, „кумарини”, „кумаринови производни” и „анти-епилептична терапия”.

## Съвременно лечение на епилепсията

Епилепсията може да се третира много ефективно с **антиепилептични** средства или антikonвулсанти. До 70% от пациентите в Европа регулират пристъпите до нула (60% още със първото избрано лекарство, 10% със последваща терапия). И въпреки наличието на тези ефективни препарати, значителен процент от пациентите не се повлияват от терапията<sup>[1]</sup>.

Ако вземем за пример валпроевата киселина. Тя е ензимен инхибитор и нейната ефикасност, като антikonвулсант, е установена случайно. Сега е известно, че валпроевата киселина усилва GABA-ергичната невротрансмисия – чрез инхибиране на ГАМК-трансаминазата, намалява проводимостта за натриеви, калциеви и калиеви канали<sup>[8]</sup>. Препаратът е ефективен при генерализрана и огнищна епилепсия, фебрилни конвулсии и пост-травматична епилепсия, но има нежелани лекарствени реакции (НЛР) като отслабване, тератогенност, поликистозен овариален синдром, чернодробна недостатъчност, кетонурия и други. В тази връзка трябва да се спомене, че **кетогенната диета** е силно препоръчвана при епилептици особено в детската възраст. Според дадено проучване ниския прием на въглехидрати и високия на мазнини и на протеини намалява пристъпите на половина при 30-40% от децата<sup>[9]</sup>. Не е уточнено как точно оказва влияние диетата<sup>[10]</sup>.

Връщайки се към **валпроевата киселина**, макар тя да се понася добре и да може да атенюира епилептиформената активност, тя **не променя хода** на епилепсията<sup>[11]</sup>. Това би могло да се обясни отчасти с факта, че валпроевата киселина предизвиква пресинаптико освобождаване на GABA, с което оказва противогърчов ефект, но в същото време повишава експресията на BDNF (brain-derived neurotrophic factor – мозъчен невротрофен фактор) и намалява експресията на гама-2 субединицата на GABA-A рецептори и по този начин нарушава GABA-ергичната функция с течение на времето<sup>[12]</sup>, накланяйки баланса на невротрансмисията в посока към **поневровъзбудимо състояние**<sup>[7]</sup>.

## **Кумариновите деривати и тяхната употреба в медицината**

Името кумарин идва от френския термин coumarou за растението от сем. Бобови – *Dipteryx odorata*. То е било един от източниците на кумарин. През 1820 А. Фогел за първи път извлича веществото, като смята, че е изолиралベンзоента киселина. Първият синтезиран кумарин е през 1868, като се използва за прекурсор на антикоагуланти. Кумариновите деривати (Acenocoumarol, Warfarin) са витамин K антагонисти. Витамин K е необходим за синтеза на редица плазменни фактори на кръвосъсирването. При дефицит на витамин K се развиват кръвоизливи в различни органи.

Кумариновите производни се явяват като **антикоагуланти с непряк действие**. Действат само *in vivo*, тъй като потискат образуването на плазмените фактори II, VII, IX и X в черния дроб. Сързоването с плазмените протеини е много високо, съответно 98% и 94%. Показани са за профилактика на **тромбози и емболии при тромбофлебит, тромбоемболии, миокарден инфаркт, ревматични пороци на сърцето, след клапно протезиране и други сърдечни операции**.

Оралната антикоагулантна профилактика при пациенти с клапни протези продължава цял живот. След bypass тя е 6 мес, след прекаран тромбофлобетит е 2-3 месеца, след което се преминава на профилактика с тромбоцитни антиагреганти.

Главните НЛР на оралните антикоагуланти са: хеморагии, диспептични нарушения и потискане на чернодробната функция. Кумариновите антикоагуланти преминават диаплацентарно и могат да предизвикат тератогенни ефекти върху

фетуса<sup>[4]</sup>. При около 25% от фетусите, изложени на действието на варфарин през първия триместър, се развива варфаринов фетален синдром. След раждането той се проявява с назална хипоплазия, хондродисплазия, билатерална атрофия на зрителния нерв и различна степен на забавено психическо развитие<sup>[6]</sup>. Според друго проучване пренаталната експозиция на кумаринови лекарства повишава риска от нарушено развитие в децата в детската и юношеска възраст, но в повечето случаи не показва значими клинични прояви в разтежка на децата и като цяло на развитието в дългострочен план<sup>[5]</sup>.

### **Съвременни проучвания за антиконвулсантите свойства на кумариновите деривати**

В проучване свързано с **растението *Balanites aegyptiaca*** се посочва, че самото растение се използва в индиската традиционна медицина за лечение на психози, епилепсия, ревматизъм. Основните извлечени съставки от стъблото на това растение са chloroformand hydromethanolic. Хлороформа съдържа фуранокумарин, който от своя страна е част от кумариновите деривати, като притежава фуранов пръстен и кумарин<sup>[14]</sup>. Изследването сочи, че кумариновото производно повишава нивата на GABA инхибиращия трансмитазен ензим в мозъка, което от своя страна води до инхибиране на PTZ и литиев пилокарпин-индуктирани гърчове<sup>[15]</sup>. В заключение в проучването е подчертано, че екстрактът от *Balanites aegyptiaca* има антиконвулсантни свойства, които може би се дължат на кумариновите деривати<sup>[14]</sup>.

В следваща публикация е посочено, че **кумариновите производни оказват влияние на нивата на аминокиселините в мозъка** на мишки. Поради тази причина, имайки предвид, че някой невродегенеративни заболявания и гърчови симптоматики са свързани с дисбаланса на аминокиселините в ЦНС, учените смятат, че употребата на кумаринови производни може да повлияе на тези заболявания. С оглед на установената ниска токсичност, относителна ниска цена, наличието в храната, и в различни билкови лекарства, учените **смятат за разумно да се оценят свойства на кумарините и по-нататъшно им приложение**<sup>[13]</sup>.

Учени от Индия изследват антиконвулсната активност на новосинтезирани тиазолил семикарбазони инкорпорирани с кумаринови деривати върху пентилентетразол (ПТЗ) – индуцирани пристъпи и максимални електрошокови пристъпи (МЕП). Невротоксичността на веществата също е оценена при определена доза. Изследването показва, че три от веществата при доза от 30 mg/kg проявяват **антиконвулсантна активност съпоставима със стандартно използваното антиепилептично лекарство фенитоин**<sup>[17]</sup>.

Подобно проучване е направено с други новосинтезирани кумаринови тиазолини за тяхната антиконвулсантна активност. Някой от веществата са били използвани срещу ПТЗ – индуцирани пристъпи, други срещу стрихнин – индуцирани пристъпи в мишки. Смята се, че при доза 200 mg/kg на изследваните вещества **антиконвулсантните активности са съпоставими с 30 mg/kg фено-барбитал**<sup>[18]</sup>.

Следва аналогично изследване от Обединените арабски емирства, където отново оценяват възможните антиконвулсантни действия и невротоксичността на тиазолни вещества, установяват, че пара – **флуоро субституция води до значителни противо-конвулсни свойства**<sup>[19]</sup>.

Проучване на учени от Полша сравнява антиконвулсантната активност и нежелани лекарствени реакции на **императорин и остол** (естествени кумаринови деривати) тези на валтроевата киселина приложени при максималени електрошокови пристъпи (МЕП) и чимнитестове при мишки. Невротоксичността при трите вещества е оценена в следните граници:

- imperatorin между 329 and 443 mg/kg,
- osthole между 531 to 648 mg/kg,
- valproate между 363 to 512 mg/kg.

След направеното изследване учените обобщават, че кумариновите деривати, които показват свойства близки до тези на валтроевата киселина и притежават потенциал в контролирането на гърчовата симптоматика, трябва да се разгледат по-обстойно с предклиничните изследвания<sup>[20]</sup>.

### Извод

Анализът на литературата показва, че изучаването на възможните антиепилептични свойство на кумариновите производни представлява нова област, нова перспектива като кандидат-лекарства в борбата с епилепсията.

### Библиография

1. Fostering Epilepsy Care in Europe, ISBN NR. 978-90-810076-3-4
2. Forsgren L1, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. Forsgren L et al. - The epidemiology of epilepsy

in Europe - a systematic review. - Eur J Neurol. 2005 Apr;12(4):245-53; PMID: 15804240

3. M Brodie, S Schachter, P Kwan - Health Press 2012

4. Forsgren L1, Beghi E, Oun A, Sillanpää M - The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. PMID: 15804240

5. Zipprich K, Canzler E, Hundsdörfer S - Teratogenic effect of coumarins, PMID: 3591070

6. Wesseling J1, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, Touwen BC, Sauer PJ, Van der Veer E. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. PMID: 11341493

7. Lambrev et al. 2011 Pramacology.

8. Павлина Андреева-Гатева (1,2), Сияна Георгиева(2), Евгени Харитов(1), Надка Бояджиева (1) - Епигенетика на епилепсията- Наука и Младост - BG051PO001 – 3.3.06 – 0011

9. Levy, RG; Cooper, PN; Giri, P "Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy.". The Cochrane database of systematic reviews 3: CD001903. doi:10.1002/14651858.CD001903.pub2. PMID 22419282. (14 March 2012).

10. Bernard L. Maria. Current management in child neurology (4th ed. ed.): BC Decker. p. 180. ISBN 978-1-60795-000-4.

11. Haut, S. R. & S. Shinnar (2008) Considerations in the treatment of a first unprovoked seizure. Semin Neurol, 28, 289-96.

12. Fukuchia M, T Niia, N Ishimaru, et al - Valproic acid induces up- or down-regulation of gene expression responsible for the neuronal excitation and inhibition in rat cortical neurons through its epigenetic actions - Neurosci Res - Volume 65, Issue 1, September 2009, Pages 35–43

13. K. N. Venugopala, V. Rashmi, B. Odhavli, - Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity, BioMed Research International Volume 2013 (2013), Article ID 963248, 14 pages

14. Sanjay B. Kasture & Satish Chand Gupta & Mita Kotecha - Anticonvulsant activity of *Balanites aegyptiaca* (L.) Del. Stem bark - 6 August 2013- Orient Pharm Exp Med

15. Soo Young Choi et al. - In vitro GABA-transaminase inhibitory compounds from the root of *Angelica dahurica* - Phytotherapy Research Volume 19, Issue 10, pages 839–845, October 2005

16. Elaine Cristina Pereira et al - Coumarin effects on amino acid levels in mice prefrontal cortex and hippocampus - Neuroscience Letters - Volume 454, Issue 2, 24 April 2009, Pages 139–142

17. NADEEM SIDDIQUI\*, M. FAIZ ARSHAD AND SUROOR A. KHAN -Synthesis of some new coumarin incorporated thiazolyl semicarbazones as anticonvulsants - ISSN 0001-6837, Acta Poloniae

Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 66 No. 2 pp. 161-167, 2009

18. Amin KM; Rahman DE; Al-Eryani YA - Synthesis and preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents., Bioorg Med Chem; 16(10): 5377-88, 2008 May 15. ID: 18467106

19. COUMARIN INCORPORATED TRIAZOLES: A NEW CLASS OF ANTICONVULSANTS - MASHOOQ A. BHAT\* and MOHAMMED A. AL-OMAR -Department of Pharmaceutical Chemistry,

College of Pharmacy, King Saud University, P.O. Box. 2457, Riyadh 11451, Kingdom of Saudi Arabia  
20. Jarogniew J. Luszczkia, b, Ewa Wojdaa, Marta Andres-Machb, Wojciech Cisowskic, Michal Glenskc, Kazimierz Głowniakd, Stanislaw J. Czuczwarab - Anticonvulsant and acute neurotoxic effects of imperatorin, osthole and valproate in the maximal electroshock seizure and chimney tests in mice: A comparative study. Epilepsy Research, Volume 85, Issues 2-3, August 2009, Pages 293-299 PII: S0920-1211(09)00115-6

## Сесия IV – Хирургична

### Експериментален модел на закрита гръден травма

Делян Делев<sup>1</sup>, Иван Новаков<sup>2</sup>, Светлана Бачурска<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Катедра „Фармакология”; Медицински университет – Пловдив;

<sup>2</sup> Катедра „Специална хирургия”; Медицински университет – Пловдив;

<sup>3</sup> Катедра „Патологична анатомия”

e-mail: доц. д-р Иван Новаков – *inovakov2003@yahoo.com*

#### Въведение

Закритата гръден травма е важен клиничен проблем, поради нейната висока честота и опасност от увреда на жизненоважни вътрегръден органи [1,2]. Това обяснява интересът в експерименталното изучаване на различно торакални увреди, резултат на закрита гръден травма. Най-често, в условие на експеримент, се проучват различни аспекти на белодробната контузия и на контузията на миокарда [3-10].

#### Цел

Целта на настоящата публикация е да представим собствен модел на закрита гръден травма при малки лабораторни животни, позволяващ в условие на експеримент да проучваме различни аспекти на вътрегръдените органи увреди.

#### Материал и методи

За реализиране на настоящото експериментално проучване бяха използвани 15 опитни животни – бял плъх, от вида „Wistar albino rat”.

С помощта на апарат (платформа), специално конструиран за нуждите на експерименталното ни проучване, беше предизвикана закрита гръден травма (фиг. 1). В конструкцията на апарата са

включени следните елементи: **1.** Твърда, дървена основа (подложка) върху която се поставя опитното животно, подлежащо на предизвикване на закрита гръден травма; **2.** Вертикално рамо, неподвижно фиксирано към основата на апарата; **3.** Хоризонтално рамо – чрез два метални винта фиксирано към вертикалното, с възможност за промяна на височината му спрямо основата на апарата; **4.** Външен пластмасов цилиндър – неподвижно фиксиран към хоризонталното рамо на апарат; **5.** Спусък, фиксиран към външния цилиндър, чрез който се освобождава падащото тяло; **6.** Падащо тяло (фиг. 1), съставено от: **6.1.** пластмасов цилиндър; **6.2.** основа на падащо тяло – метална пластина с кръгла форма, фиксирана към долния полюс на пластмасовия цилиндър – конструкцията на падащото тяло позволява избор на размера (диаметъра) на неговата основа [четири възможности за избор на метална пластина:  $\varnothing = 40 \text{ mm}, 50 \text{ mm}, 60 \text{ mm}, 70 \text{ mm}$ ]; **6.3.** сферични метални топчета (олово с примес на антимон) с диаметър  $0,75 \text{ mm}$  [калибър 13] – металните топчета се поставят в пластмасовия цилиндър, чрез което се позволява избор на масата на падащото тяло в интервал от 250,0 до

950,0; **6.4.** метален винт, затварящ горния полюс на падащото тяло – чрез ухото на металния винт падащото тяло се фиксира към спусъка на апаратата (фиг. 1).

Чрез падащо твърдо тяло беше предизвикан страничен удар върху лявата гръден половина на опитните животни. Според енергията на удара (в джаули), опитните животни бяха разделени в пет групи: 1,8 J; 2,0 J; 2,2 J; 2,4 J и 2,6 J. Животните бяха аутопсирани на 24-я час от предизвикването на гръдената травма. Извършван беше макроскопски и хистологичен анализ на настъпилите патологични промени.

### Резултати

Установено беше, че използваният апарат предизвиква закрита гръденна травма с две вътрегръдни увреди: белодробна контузия и контузия на миокарда, макроскопски и хистологично установени (фиг. 3 А, Б, В, Г).

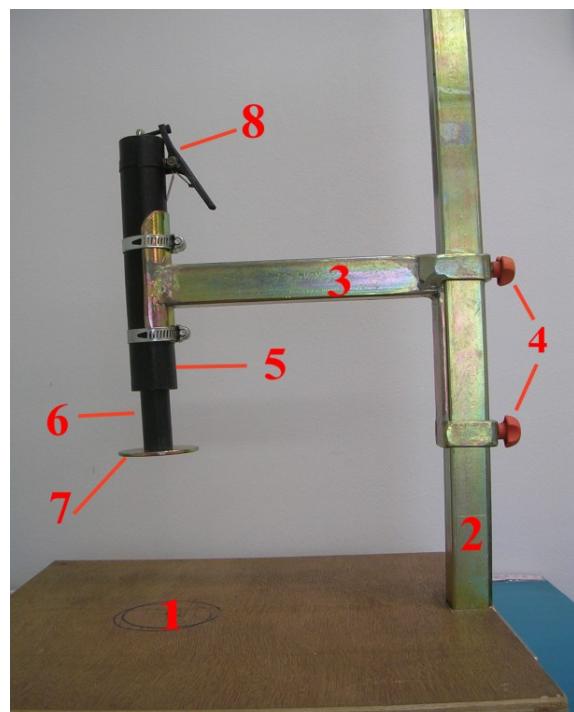
Под микроскоп бяха наблюдавани зони от белия дроб с дифузна алвеоларна и интерстициална хеморагия, достигащи до висцералната плевра (фиг. 1-В).

При хистологичия анализ на препарати от сърцата на опитните животни беше установено, че закритата гръденна травма освен белодробна контузия, предизвика и контузия на миокарда. Миокардна контузия беше установена при всяко едно от опитните животни (фиг. 1-Г).

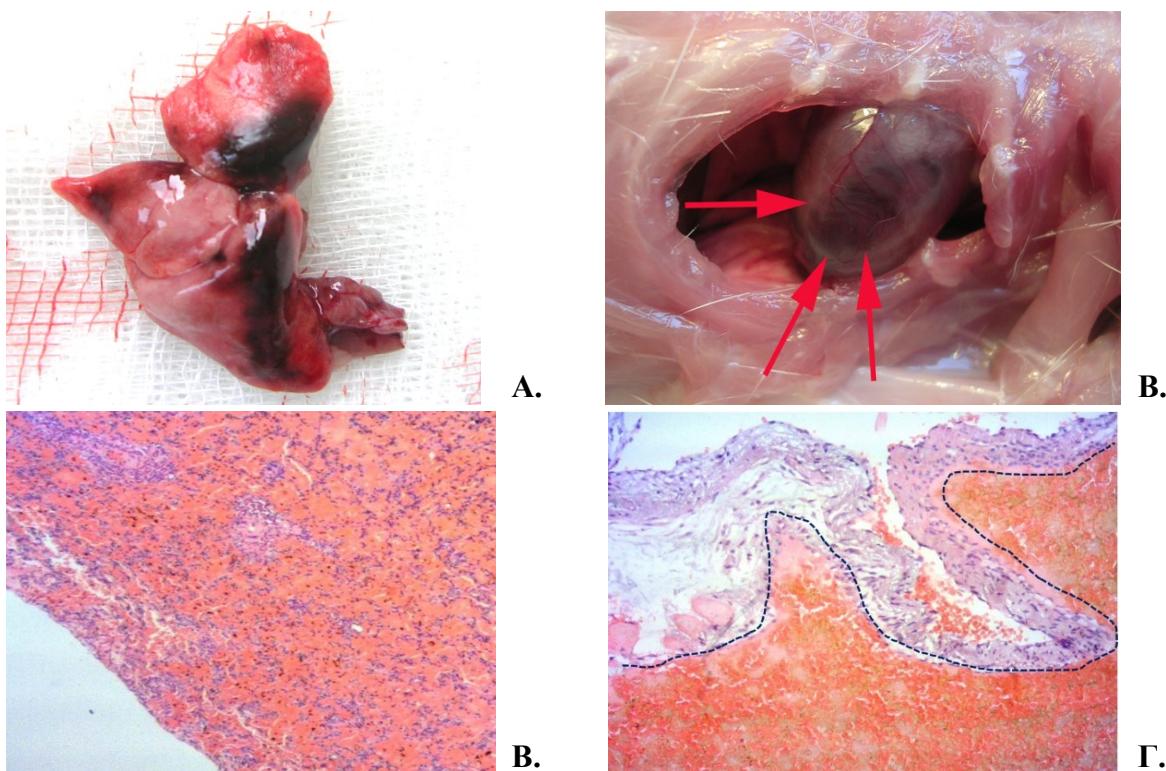
### Обсъждане

При конструирането на апаратата за предизвикване на закрита гръденна травма ние имахме изискването той да отговаря на следните няколко условия: да има възможно най-опростената конструкция, което ще позволи сравнително лесното

му изграждане, при ниски икономически разходи; да може лесно да се работи с него, при ефективно предизвикване на закрита гръденна травма с белодробна контузия; да позволява точно да се определя силата (енергията), упражнена върху гръденния кош на опитните животни, при предизвикването на гръдената травма. Конструираният от нас апарат, демонстриран и описан по-горе в раздел „Методи”, напълно отговаряше на горните условия.



**Фиг. 1.** Апарат за предизвикване на закрита гръденна травма при дребни опитни животни/ [1 – основа за поставяне на опитно животно; 2 – вертикално метално рамо; 3 – хоризонтално метално рамо; 4 – винтове за фиксиране на хоризонталното рамо; 5 – външен цилиндър, определящ праволинейна посока на падане; 6 – цилиндрично падащо тяло; 7 – основа на падащото тяло (метална пластина); 8 – спусък за освобождаване на падащото тяло].



**Фиг. 3.** А. Изразена контузия по повърхността на десен бял дроб (засягане на 3-ти, 6-ти и 10-ти сегменти); Б. Контузия на миокарда – маркирана със стрелки; В. Дифузно хеморагия в участък от белия дроб, достигаща до висцералната плевра (ув. 10x); Г. Изразен субепикардиален кръвоизлив (макриран с пунктирена линия)/ ув. x10.

Днес, в повечето публикувани експериментални проучвания върху проблема „белодробна контузия”, е използван животинският вид „бял плъх” [3-10]. Популярността на този вид лабораторно животно в предизвикването на белодробна контузия е свързана с няколко обстоятелства. На първо място, животните се отличават с висока плодовитост, жизненост и издръжливост на различни външни неблагоприятни въздействия, вкл. механична травма и анестетично въздействие.

Налице е производство и съответно лесен достъп до реагенти за имунологни и имуноhistохимични изследвания при вида „бял плъх”. В това отношение има възможност да се проучат редица имунологични аспекти на проблема „белодробна контузия и постконтузион-

ни белодробни промени”.

Опитната постановка по предизвикване на закрита гръденна травма при бял плъх е със значително по-ниска себестойност и по-лесно изпълнима спрямо използването на едри животни. Тези обстоятелства бяха в основата на решението ни да използваме лабораторни животни от вида „бял плъх – *Wistar albino rat*” за предизвикване на закрита гръденна травма. Правилността на избора ни беше потвърдена още с първите резултати на настоящото експериментално проучване.

Най-често, в условие на експеримент, се проучват различни аспекти на белодробната контузия и на контузията на миокарда [1-10]. В това отношение очаквахме, че чрез собствения апарат за предизвикване на закрита гръденна травма ще бъдат възпроизведени горните две вът-

регръдни увреди – контузия на белия дроб и миокарда. Това наше очакване беше постигнато, доказателство за което са представените фотографии на макроскопски и хистологични препарати.

### **Изводи**

Чрез представения собствен апарат (платформа), ние създадохме възпроизведим модел на закрита гръден травма при малки опитни животни, с предизвикване на белодробна и миокардиална контузия. Този модел на закрита гръден травма в бъдеще ще ни позволи да реализираме редица експериментални проучвания върху тежестта на вътрегръдените увреди при закрита гръден травма.

### **Библиография**

1. Keel M, Meir C. Chest injury – what is new. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:674-679.
2. Cooper A: Thoracic injuries. *Semin Pediatr Surg* 1995; 4:109–115.
3. Fulton RL, Peter ET. Physiologic effects of fluid therapy after pulmonary contusion. *Am J Surg* 1973; 126: 773-777.
4. Fulton RL, Peter ET, Wilson JN. The pathophysiology and treatment of pulmonary contusion. *J Trauma* 1970; 10: 719-726.
5. Hoth JJ, Martin RS, Yoza BK et al. Pulmonary contusion primes systemic innate immunity responses. *J Trauma* 2009; 67:14-21.
6. Hoth JJ, Stitzel JD, Gayzik FS et al. The pathogenesis of pulmonary contusion: an open chest model in the rat. *J Trauma* 2006; 61:32-44.
7. Hoth JJ, Hudson WP, Browndlee NA et al. Toll-like receptors 2 participates in the response to lung injury in a murine model of pulmonary contusion. *Shock* 2007; 28: 447-452.
8. Raghavendran K, Davidson BA, Helinski DA et al. A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesth Analg* 2005; 101: 1482-1489.
9. Wang ND, Stevens MH, Doty DB et al. Blunt chest trauma: an experimental model for heart and lung contusion. *J Trauma* 2003; 54: 744-749.
10. Belo GM, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: 379-399.

# Механизми на белодробна контузия при закрита гръдна травма – експериментално проучване

Светлана Бачурска<sup>1</sup>, Иван Новаков<sup>2</sup>, Делян Делев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Катедра „Патологична анатомия”; Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup> Катедра „Специална хирургия”; Медицински университет – Пловдив

<sup>3</sup> Катедра „Фармакология”; Медицински университет – Пловдив

e-mail: доц. д-р Иван Новаков – *inovakov2003@yahoo.com*

## Въведение

Белодробната контузия е най-честата вътреторакална увреда при пациенти със закрита гръдна травма [1-5]. Този факт обяснява интереса към реализирането на експериментални проучвания върху различни аспекти от прогресията на белодробната контузия [6-10].

## Цел

Целта на настоящата публикация е да представим резултатите от собствено експериментално проучване върху механизмите на белодробна контузия при закрита гръдна травма.

## Материал и методи

Използвани бяха 15 опитни животни – бял плъх, от вида „Wistar albino rat”. С помощта на специална платформа, чрез падащо твърдо тяло се предизвикваше страничен удар върху лявата гръден половина на опитните животни. Според енергията на удара (в джаули), опитните животни бяха разделени в пет групи: 1,8 J; 2,0 J; 2,2 J; 2,4 J и 2,6 J. Животните бяха аутопсираны на 24-я час от предизвикването на гръдената травма.

Извършван беше макроскопски анализ на настъпилите белодробни промени. Тежестта на контузията на белия дроб беше определяна на основата на

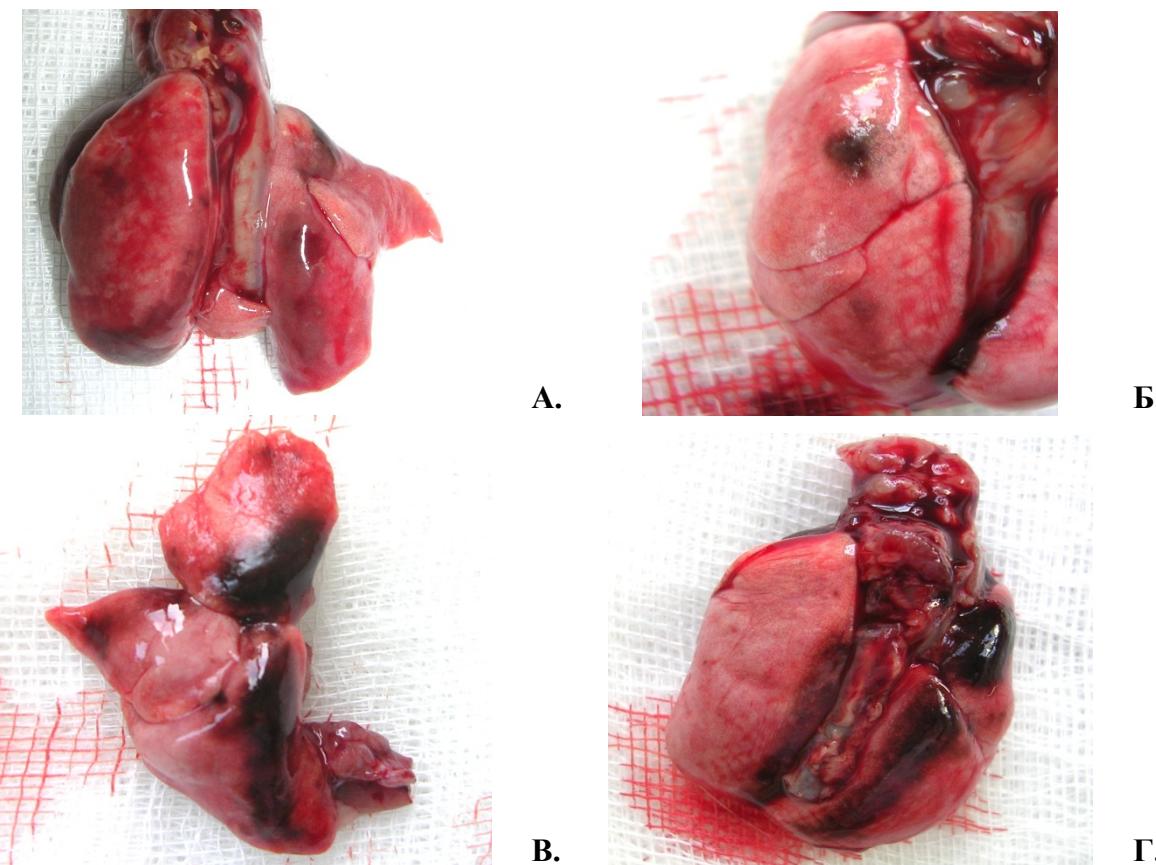
размера на зоните с кръвонасядане по белодробната повърхност. За цифрова оценка на тежестта на белодробната контузия беше приета селдната скала: лека: 1–2 точки; средно тежка (умерена): 3 точки; тежка: 4–9 точки; много тежка: ≥ 10 точки.

## Резултати

Установено беше, че страничен удар върху лявата гръден половина предизвиква двустранна увреда на белия дроб по типа „белодробна контузия”. Установени бяха два механизма на белодробна контузия: чрез компресия от страна на гръдената стена и чрез контра-удар (фиг. 1 – А, Б, В, Г).

Кръвонасяданията по ребрената (странична) повърхност на белия дроб представляват патологичен субстрат на белодробна контузия, предизвикана от компресия на гръдената стена върху белия дроб (фиг. 1 – А, Б).

Страничният удар върху лявата гръден половина е предизвикал засягане на белодробните сегменти, противоположни на мястото на удара. Тази белодробна увреда е настъпила по механизма на „контра удар” (*contre-coup*) и е резултат на компресията на белия дроб върху гръбначния стълб (фиг. 1 – В, Г).



**Фиг. 1.** Контузионен бял дроб – аутопсионни препарати.  
**А, Б** – контузионни участъци по механизъм на компресия;  
**В, Г** – контузионни участъци по механизъм на „контра удара“ (contre-coup).

Установено беше, че размерът на контузионните изменения по повърхността на белия дроб корелира с кинетичната енергия на удара върху гръденя кош (табл. 1).

**Таблица 1.** Тежест на белодробна контузия, според енергия на закрита гръденна травма.

Енергия на удар (J)	Оценка по система ВРС-18	Тежест на контузия
1,8	1,0	Лека
2,0	2,33	Лека; средно тежка
2,2	4,66	Тежка
2,4	5,33	Тежка
2,6	5,66	Тежка

### Обсъждане

При хора, върху които е упражнена закрита гръденна травма, R. Wagner описва 4-ри възможни механизма (типа) на белодробна контузия [5]:

- белодробна контузия, резултат от компресия на гръдената стена върху белния дроб (I тип);
- белодробна контузия по механизма „контра-удар“ (II тип);
- белодробна контузия в сегменти на белия дроб, прилежащи към участъци на гръдената стена с ребрени фрактури (III тип)
- белодробнаувреда в сегменти на белия дроб с налични плеврални сраствания (IV тип).

Класификацията на R. Wagner беше използвана от нас с цел анализ на механизмите на експериментално предизвикване на белодробна контузия.

Ние предизвикваме закрита гръденна травма чрез удар върху лявата гръденна половина (страничен удар) на опитните животни, които са поставени върху твърда подложка. Така, по време на закритата гръденна травма, освен на директен удар, гръденния кош на опитните животни е подложен на компресия в странично направление (между падащото тяло и твърдата подложка). По тази причина очакваме при аутопсията на опитните животни да установим контузионни промени по ребрената повърхност и на двета бели дроба, предизвикани именно по механизма тип I (по R. Wagner). Тази наша хипотеза беше убедително потвърдена още при аутопсирането на първата група опитни животни.

В клинични и експериментални условия е установено, че удар, нанесен върху предна, предно-странична или странична повърхност на гръденния кош, предизвиква белодробна контузия както чрез компресия, така и по механизма на „**контраудар**“ (*contre-coup*) /[IV-ти тип белодробна увреда по R. Wagner]/ [6-10]. Това ни даде основание да очакваме, че при аутопсията на опитните животни ще установим контузионни белодробни промени, резултат както на компресия, така и на контра-удар върху белия дроб. Хипотезата ни, че използваната от нас опитна постановка на закрита гръденна травма ще предизвика белодробна контузия и чрез контра-удар беше убедително потвърдено.

## Изводи

В условие на експеримент успешно възпроизведохме двета най-чести механизма на контузионна белодробна увреда при съвременния мирновременен травматизъм: компресия и контра-удар. Това ще ни позволи в експериментални условия да реализираме следващи проучвания върху белодробната контузия, за нуждите на гръден-хирургичната практика.

## Библиография

1. Cohn SM, DuBose JJ. Pulmonary contusion: an update on recent advances in clinical management. *World J Surg* 2011; 34: 1959-1970.
2. Cohn SM. Pulmonary contusion: a review of a clinical entity. *J Trauma* 1997; 42: 973-979.
3. Simon B, Ebert J, Bokhari F et al. Management of pulmonary contusion and flail chest: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73:S351.
4. Wagner RB, Jamieson PM. Pulmonary contusion: evaluation and classification by computed tomography. *Surg Clin North Am* 1990; 69: 211-220.
5. Fulton RL, Peter ET. Physiologic effects of fluid therapy after pulmonary contusion. *Am J Surg* 1973; 126: 773-777.
6. Fulton RL, Peter ET, Wilson JN. The pathophysiology and treatment of pulmonary contusion. *J Trauma* 1970; 10: 719-726.
7. Wang ND, Stevens MH, Doty DB et al. Blunt chest trauma: an experimental model for heart and lung contusion. *J Trauma* 2003; 54: 744-749.
8. Belo GM, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: 379-399.
9. Hoth JJ, Stitzel JD, Gayzik FS et al. The pathogenesis of pulmonary contusion: an open chest model in the rat. *J Trauma* 2006; 61:32-44.
10. Raghavendran K, Davidson BA, Helinski DA et al. A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesth Analg* 2005; 101: 1482-1489.

# Серумни параметри на възпалението след плевролиза с талк и йодповидон при пациенти с малигнени плеврални изливи

A. Чирлова<sup>1</sup>, М. Григорова<sup>1</sup>, Л. Паунов<sup>2</sup>, Н. Али<sup>2</sup>, А. Янкулов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Студенти IV курс медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по специална хирургия към УМБАЛ „Св. Георги” – Пловдив  
Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Плевралните изливи са често усложнение при пациенти със злокачествени заболявания. Доказването на туморни клетки в плевралния излив и / или париеталната плевра е показателно за дисеминирането и авансирането на първичния карцином и намаляване на преживяемостта на тези пациенти. Средната преживяемост на тези болни, след поставяне на диагнозата е от 3 до 12 месеца.[1] Белодробният карцином е най-честия метастатичен тумор на плеврата при мъжете, а карцинома на гърдата при жените.[2] С оглед кратката преживяемост на тези пациенти, терапията при тях е изцяло палиативна и има за цел да подобри качеството им на живот.

Химическата плевролиза е една от основните терапевтични опции.[1,3,4] Тя може да се извърши с различни агенти, като на този етап, в световен мащаб, най-популярен е талка. Редицата усложнения, до които води талковата плевролиза е причината за търсене на също толкова ефективни и евтини агенти, какъвто е йодповидона.

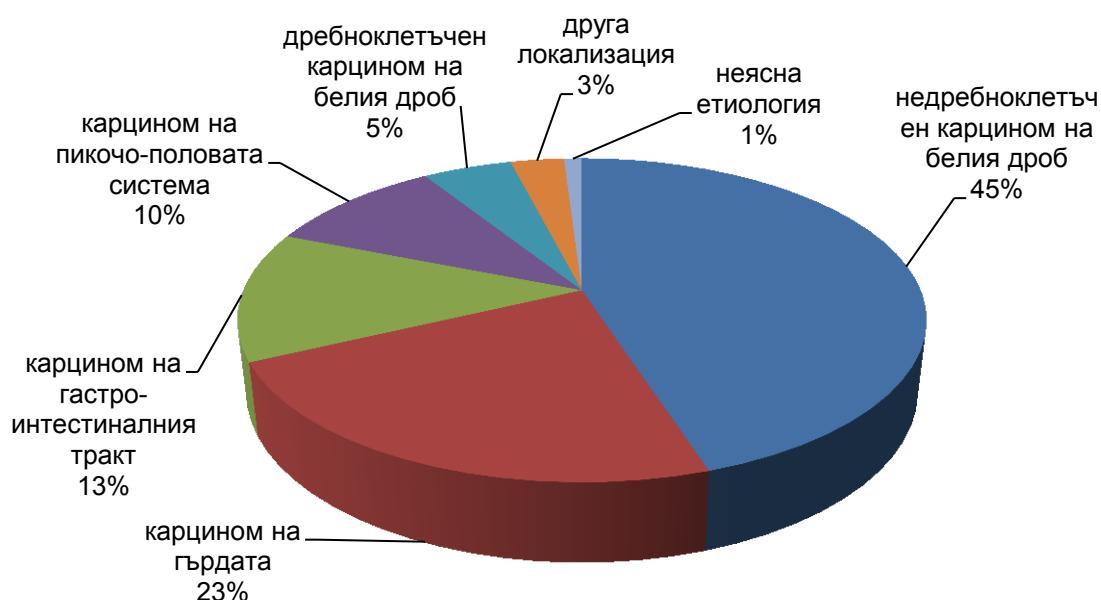
За първи път талкът, като агент за плевролиза е използван от Bethune през 1935 г. В своите разработки той предизвиква пневмоторакс на котки и кучета и след това въвежда талк в плевралните им кухини за плевролиза. Bethune за първи

път използва талка и при хора, като го прилага при двама пациенти претърпели лобектомия.[5] Талкът който той използва е пречистен и без наличие на азбест (asbestos free). В масовата практика в днешно време се използва талк с размери на частиците по-малък от 50 μm, като бактериалното число е по-малко от 500 микроорганизма на грам.[3]

Йодповидона е йоден антисептик, който се абсорбира добре от лигавиците, достига до щит. жлеза, където участва в метаболизма на тироидните хормони и се отделя непроменен в урината. Olivares-Torres и кол. са едни от първите, който изследват плевролизния потенциал на йодповидона.[7]

## Материал и методи

В настоящото проучване разглеждаме група от 30 пациенти с малигнени плеврални изливи, преминали през Клиниката по Специална хирургия на УМБАЛ „Св. Георги” за периода октомври 2007 – октомври 2008 г. От тях 19 (63.3%) са мъже, а 11 (36.7%) жени. При 23 от пациентите, излива е дясностранен (76.6%), а при 6 е лявостранен (20%) и при 1 пациент е двустранен (3.3 %). Средната възраст на пациентите е 67.7 години. По отношение на хистологичните варианти на карцинома, водещ до плеврален излив, представяме следната фигура (Фиг.1):



**Фиг. 1.** Разпределение на пациентите според първичното огнище.

При всички от пациентите е извършена плевролеза. При 28 (93.3%) от пациентите е извършена Видео-асистирана торакоскопия, а при 2 (6.7%) от пациентите е извършена трансдренажна плевролеза, поради тежко общо състояние (индекс на Karnofsky под 40). При 15 от пациентите е извършена талк плевролеза, а при другите 15 е извършена плевролеза с йодповидон. На 1-ия следоперативен ден извършихме контролни графии, на които белия дроб е разгънат, а дреновете са свалени на 4,5-ия следоперативен ден, след намаляване на секрецията от гръден дрен под 150 мл/24 часа. Средният болничен престой е 9,6 дни. Не се наблюдават рецидиви на 30-ия постоперативен ден. При всички от пациентите са изследвани нивата на С-реактивния протеин (CRP), на левкоцитите (WBC) и скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ), от венозна кръв на пациентите, на 24-ия и 48-ия час след извършване на плевролезата.

Статистическата обработка на данни-

те извършихме чрез системата SPSS ver.16. Използвахме за изчисление на съответните параметри Mann-Whitney test, където за статистически значима се прие стойност на  $p < 0.05$ .

## Резултати

Плевролеза е осъществена при две групи от пациенти. В първата група са включени пациенти подложени на талкова плевролеза (група 1), а във втората група са включени пациенти претърпели йодповидон плевролеза (група 2). Като прогностичен маркер на плевралното възпаление, основен патогенетичен механизъм за ефективна плевролеза, са сравнени параметрите на системното възпаление, а именно CRP, WBC, СУЕ. Стойностите на тези показатели показват, че на 24-ия час след извършване на плевролезата, стойностите на CRP в групата на пациентите, подложени на йодповидон плевролеза са статистически по-високи от тези при пациентите подложени на талкова плевролеза (съответ-

но  $109.56 \pm 52.24$  с/у  $100.41 \pm 57.07$  mg/l,  $p < 0.05$ ). Подобни са резултатите в параметрите на CRP на 48-ия час (съответно  $111.67 \pm 51.31$  срещу  $103.56 \pm 55.64$  mg/l,  $p < 0.05$ ). Сравнявайки нивата на СУЕ, групата на пациентите с йодповидон плевродеза е с пови-соки стойности, в сравнение с групата на пациенти с талк плевродеза, както на 24-ия, така и на 48-ия час (съответно  $47.00 \pm 31.46$  с/у  $37.76 \pm 26.29$  mm/h,  $p < 0.05$  и съответно  $58.33 \pm 34.67$  с/у  $43.53 \pm 33.18$  mm/h,  $p < 0.05$ ). По отношение на WBC, на 24-ия и 48-ия час увеличението при двете групи пациенти е статистически съ-поставимо (съответно  $8.4 \pm 2.1$  с/у  $8.9 \pm 3.2 \times 10^9/l$ ,  $p = 0.06$  и съответно  $11.4 \pm 3.4$  с/у  $12.1 \pm 2.8 \times 10^9/l$ ,  $p = 0.09$ ).

## Обсъждане

В световен мащаб все още няма един-но становище, относно най-ефективния и безопасен агент за плевродеза. Причина-та за това са неясните механизми, по-които агентите за плевродеза предизвикват плеврални сраствания. Според Kroegel и сътр., агентите за плевордеза водят до трансформация на мезотелните клетки и предизвикват продукция на трансформиращ растежен фактор- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), интерлевкин-8 (IL-8), вазоакти-вен ендотелен растежен фактор (VEGF), отделени от активираните клетки на въз-палението в плеврата.[8] В този аспект, много от авторите допускат, че възпале-нието на плеврата е първия патогенети-чен механизъм на каскадата от реакции, водещи до срастване между двета листа на плеврата, а от там и до ефективна плевродеза. Marchi и кол. в експеримен-тален модел при зайци, използвайки талк и сребърен нитрат, доказват ролята на повишаването на TGF, IL-8, VEGF,

WBC, в острата фаза на плевордезата, като ги използват също и за сравняване на ефективността на двета агента.[9] Из-ползвайки същите показатели, те уста-новяват, че ниските дози сребърен нит-рат, води до по-изразено плеврално въз-паление и по-леко системно възпаление от ниските дози талк.[10] Сравнявайки плевралния потенциал на миноцикли-на и тертациклина при зайци, Dryzer и съавт. установяват, че плеврата реагира на плевордезата с образуване на излив, кой-то първоначално е неутрофилен, а впос-ледствие се превръща в мононуклеарен.[11] van den Heuvel и кол., при паци-енти със спонтанен пневмоторакс, из-вършвайки талкова плевордеза, устано-вяват, че той води до възпаление в плев-ралната кухина, изразяващо се в струп-ване на полиморфонуклеарни неутро-фили, последвано от инфлукс на макро-фаги, което от своя страна води до по-вишена продукция на IL-8 и моноцит хемотатичен протеин-1.[12] Marchi и кол. в свое проучване, оборват тази хи-потеза и допускат, че не клетките на сис-темното възпаление, а именно мезотел-ните клетки, са тези, които регулират плевралното възпаление след плевроде-за.[13]

В търсене на предикторни фактори за успешна плевродеза, Psathakis и съавт. установяват, че измерването на неутро-фили и D-димерите в плеврална теч-ност на пациенти след талкова плевордеза, може да служи като прогностичен фактор за нейната ефективност.[14] Според Antony, основният прогностичен фактор за ефективна плевродеза са нива-та на фибробластния растежен фактор (FGF).[15] Той достига до този извод, чрез стимулиране на мезотелни клетки *in vivo* и *in vitro* с талк.

Froudarakis и сътр., в свое проучване, изследват нивата на CRP, WBC, СУЕ, при две групи пациенти: такива подложени на диагностична торакоскопия и такива при които торакоскопията е последвана от талк плевролеза.[16] Те установяват значително повишаване на тези параметри на системното възпаление, при втората група пациенти, като по този начин, доказват, че именно талкът е отговорен за тази реакция на организма.

В подкрепа на тезата, че възпалението е водещ механизъм на плевролезата е проучването на Lardinois и кол., които установяват, че нестероидните противовъзпалителни медикамнети, оказват негативно влияние върху успеха на плевролезата.[17] Ukale и съавт. включват и повишаването на общата температура на пациентите, като прогностичен фактор за ефективна плевролеза.[18]

### **Изводи**

На базата на прегледа на световната литература, можем да счетем, че параметрите на системното възпаление могат да се използват като прогностичен фактор за ефективност на плевролезата. В този аспект, резултатите получени в нашето проучване, показват, че йодпovidона, като агент за плевролеза има еднаква, дори по-висока ефективност от талка. Това дава основание за нови и задълбочени изследвания, с оглед употребата на йодпovidона като ефективен, евтиин, лесно достъпен и подобряващ качеството на живот на пациентите с малгнени плеврални изливи, агент за плевролеза.

### **Библиография:**

1. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003;58;29-38
2. Di Bonito L, Falconieri G, Colautti I, et al. The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. Acta Cytol 1992;36:329-32
3. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, Panadero FR, Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. Eur Respir J 2001; 18: 402-419
4. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. Mayo Clin Proc. 2008;83(2):235-250
5. Bethune N. A new technic for the deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. J Thorac Surg 1935; 4:251-61
6. Dikensoy O, Light R. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis. Curr Opin Pulm Med 2005; 11:340-344
7. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborin R, Chavez-Garcia C, et al. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusion. Chest 2002; 122:581-583
8. Kroegel C, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. Eur Respir J 1997; 10: 2411-2418
9. Marchi E, Vargas FS, Acencio MMP, Antonangelo L, Teixeira LR, Genofre EH, Light RW. Talc and Silver Nitrate Induce Systemic Inflammatory Effects During the Acute Phase of Experimental Pleurodesis in Rabbits. Chest 2004;125;2268-2277
10. Marchi E, Vargas FS, Acencio MMP, Antonangelo L, Teixeira LR, Light RW. Intrapleural Low-Dose Silver Nitrate Elicits More Pleural Inflammation and Less Systemic Inflammation Than Low-Dose Talc. Chest 2005;128;1798-1804
11. Dryzer SR, Joseph J, Baumann M, Birmingham K, Sahn SA, Strange C. Early inflammatory response of minocycline and tetracycline on the rabbit pleura. Chest 1993;104;1585-1588
12. van den Heuvel MM, Smit HJM, Barbierato SB, Havenith CEG, Beelen RHJ, Postmus PE. Talc-induced inflammation in the pleural cavity. Eur Respir J 1998; 12: 1419-1423
13. Marchi E, Vargas FS, Acencio MMP, Antonangelo L, Genofre EH, Teixeira LR. Evidence that mesothelial cells regulate the acute inflammatory response in talc pleurodesis. Eur Respir J 2006; 28: 929-932
14. Psathakis K, Caldero'n-Osuna E, Romero-Romero B, Martin-Juan J, Romero-Falco'n A, Rodriguez-Panadero F. The neutrophilic and fibrinolytic response to talc can predict the outcome of pleurodesis. Eur Respir J 2006; 27: 817-821
15. Antony VB. Immunological mechanisms in pleural disease. Eur Respir J 2003; 21: 539-544
16. Froudarakis ME, Klimathianaki M, Pougounias M. Systemic Inflammatory Reaction After Thoracoscopy Talc Poudrage. Chest 2006;129;356-361

17. Lardinois D, Vogt P, Yang L, Hegyi I, Baslam M, Weder W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs decrease the quality of pleurodesis after mechanical pleural abrasion. *Eur J Cardiothorac Surg* 25 (2004) 865–871
18. Ukale V, Agrenius V, Widstrom O, Hassan A, Hillerdal G. Inflammatory parameters after pleurodesis in recurrent malignant pleural effusions and their predictive value. *Respiratory Medicine* (2004) 98, 1166–1172

# Трилатерален ретинобластом (обзор)

Лилит Шахинян<sup>1</sup>, Ментор – проф. Н. Сивкова, дм<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МУ – Пловдив, студент VI курс

<sup>2</sup>Клиника по очни болести, УМБАЛ „Св. Георги”

## Въведение

Ретинобластомът е агресивен вътреочен тумор, водещ началото си от фотопрепторния слой на ретината. Представлява 4,6% от всички злокачествени заболявания (1). Честотата на ретинобластома е един случай на 15 000–20 000 живородени деца, което съответства на около 9000 нови случая в света всяка година (2). Ретинобластомът е най-честия злокачествен вътреочен тумор в детската възраст и може да бъде унифокален или мултифокален, наследствен и ненаследствен, унилатерален, билатерален и трилатерален (3).

Трилатералният ретинобластом е рядък, но добре познат синдром (4). Асоциира се с унилатерален или билатерален наследствен ретинобластом, съчетан с интракраниален невробластен тумор, локализиран в pinealnата, селарна или параселарна област (4,5). Билатералният ретинобластом, съчетан с тумор в pinealnата област, е типична изява на синдрома, като често е налице и фамилна анамнеза за ретинобластом. Трилатералният ретинобластом за първи път е описан от Jensen et al през 1971 г. (3) и е диференциран от мозъчна метастаза през 1977 г. (5). Наименованието на синдрома е дадено през 1980 г. от Bader et al (3).

## Цел

Основната цел на настоящия обзор е да се определи значението на скрининговото изследване, както и избора на метода за извършването му при пациенти с

наследствена форма на ретинобластом за своевременното диагностициране на трилатералния ретинобластом при тях.

## Задачи

За постигане на тази цел са поставени следните задачи:

1. Да се опише връзката между наследствената форма на ретинобластом и трилатералния ретинобластом.
2. Да се опише клиничната характеристика на синдрома, както и клиничната изява във времето в зависимост от локализацията на интракраниалния тумор.
3. Да се определи средната възраст на децата при при поставянето им на диагноза трилатерален ретинобластом, както и периода от диагностициране на ретинобластом до установяване на трилатерален ретинобластом.
4. Да се посочи връзката между размера на интракраниалния тумор и преживяемостта при децата с трилатерален ретинобластом.
5. Да се определи най-подходящия метод за извършване на скринингово изследване, според информативността и безопасността му.

## Материали и методи

Настоящият обзор е на базата на систематичен преглед на научна литература.

## Резултати и обсъждане

В научните обзорите на Mouratova T. за периода 1971-2004, както и на Kivela T. за периода 1966-1998, са посочени

данни за описани случаи на трилатерален ретинобластом при деца. В периода 1971-1999 година, при общ брой на описаните случаи на деца с ретинобластом 2062, трилатерален ретинобластом се среща при 2,6% (53 пациента). От тях 33 случая на трилатерален ретинобластом са описани в САЩ (3). В периода 1999-2004 г. са описани 13 нови случая в различни страни (Индия, Канада, Корея, САЩ, Финландия, Турция), от които 8 случая са описани в САЩ (3). По данни на Kivela за периода 1966-1998 г. са описани 106 случая на деца с трилатерален ретинобластом (5).

Генът (RB1), отговорен за развитието на ретинобластома, е локализиран в 13q14 хромозома (5). Това е първият описан тумор-супресорен ген (2).

Наследствената форма на ретинобластома представлява 40% от случаите. При тази форма единият алел на RB1 гена е мутирал във всички клетки (зародишна мутация). При по-нататъшно мутагенно въздействие (соматична мутация) се засяга вторият алел и клетката претърпява злокачествена трансформация. Всички ретинални прекурсорни клетки съдържат първоначалната мутация, което е причина тези деца да развиват билатерални и мултифокални тумори. Наследствената форма е характерна за трилатералния ретинобластом (5). Децата с наследствена форма на ретинобластом са предразположени към развитие и на други злокачествени новообразования като остеосарком, меланом, както и такива ангажиращи белия дроб и мозъка. Всеки от изброените тумори е с тенденция за възникване в рамките на облъчваната област (5).

Спорадичен случай на трилатерален ретинобластом без фамилна анамнеза за

ретинобластом е описан през 2006 г. в Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine (Китай) – 29-месечно момиче с напреднал билатерален ретинобластом и интракраниален тумор със супраселарна локализация (6). Друг клиничен случай на трилатерален ретинобластом, без фамилна анамнеза, е описан в Сеул, Корея през 2001 г. – момиче на 5-месечна възраст с унилатерален ретинобластом и туморна формация в селарната област. Това е първият описан случай в Корея на трилатерален ретинобластом с локализация на тумора в селарната област (4). През 2013 г. в Рим, Италия, са описани 2 случая на билатерален ретинобластом с ангажиране на pineалната жлеза и без фамилност (8).

Ненаследствената форма представлява 60% от случаите на ретинобластом. Туморът е унилатерален и в този случай няма предиспозиция за развитие на други злокачествени заболявания (5).

Клиничната картина на трилатералният ретинобластом може да се изяви със симптоми, дължащи се на повищено интракраниално налягане и със симптоми от страна на зрителната система.

Симптомите, дължащи се на повищено интракраниално налягане, се изразяват с главоболие, гадене, повръщане, лептаргия, раздразнителност, сомнолентност, хидроцефалия и гърчове. По-рядко се изявява с парализа на n. abducens, атаксия, прогресивна слабост, личностни разстройства, изпотяване, треска (3). При някои пациенти е възможно асимптомно протичане и установяване на интракраниалния тумор чрез скринитово КТ или ЯМР изследване (3).

Според локализацията на интракраниалния тумор най-често се срещат pineален невробластен тумор и ектопичен ин-

тракринален невробластен тумор (най-често в супраселарната и параселарна област). Установено е, че интракриналните тумори на трилатералния ретинобластом с pineална локализация са сравнително по-чести от тези със супраселарна и параселарна локализация. Туморите със супраселарна локализация възникват и клинически се проявяват по-рано в сравнение с туморите с pineална локализация (3).

Най-често първият симптом от страна на очите, който се долавя от майката, е левкокория (котешко око), дължащ се на рефлектирането на светлината от жълто-белезниковата туморна маса. Левкокорията е много характерен симптом за ретинобластом, но може да се наблюдава и при редица други заболявания – катаракта, ретинопатия на недоносените, отлепване на ретината, фамилна ексудативна витреоретинопатия, болест на Норие, болест на Коутс, хориоретинална колобома (7). Поради обстоятелството, че окото изгубва зрението си, то не може да се фиксира и се отклонява. Развива се вторият по честота симптом – страбизъм, поради което е задължително изследването на очните дъни при всички деца със страбизъм. У 17% от всички деца с ретинобластом и у 50% от подложени в последствие на енуклеация на окото, се наблюдава неоваскуларизация на ириса (рубеоза на ириса). Спонтанните кръвотечения от неосъдовете води до хифема (7). В по-късните стадии на заболяването се наблюдават също и буфталм, съзотечение, хиперемия на окото, мидриаза, псевдохипопион, езофтalam (1).

Характерен признак на ретинобластом се явява туморната формация на очното дъно. Туморът може да расте както ендофитно, така и езофтамно. При ендофи-

тен растеж, туморът се разпространява в посока към стъкловидното тяло. Върху повърхността на тумора не се наблюдават съдовете на ретината. Ендофитно растящият тумор може да симулира ендофтамит. При езофтамен растеж туморът се разпространява в посока на субретинното пространство. В този случай по повърхността на тумора е възможно да се проследят съдовете на ретината. В редки случаи се наблюдава инфильтративен ръст на ретинобластома, при който се наблюдава инфильтрация на ретината, без образуване на туморна формация (7). Всички описани в литературата случаи на инфильтративна форма на ретинобластом са унилатерални, спорадични, с отрицателна фамилна анамнеза (7).

Характерно за ретинобластома е инвазия на p. opticus с разпространение на тумора по субарахноидалното пространство, както и метастатично разпространение към регионалните лимфни възли, бял дроб, мозък и кости (5).

Вероятността за погрешно диагностициране на интракриналния тумор при трилатералния ретинобластом като мозъчна метастаза е ниска. Случай на изолирана метастаза на ретинобластом в pineалната или супраселарната област не е описан. Интракриналният тумор при трилатералния ретинобластом е изолиран, разположен в областта на срединната линия и води до ранно покачване на интракриналното налягане (6). Мозъчните метастази се характеризират с множествени лезии със сходни характеристики, като срединната локализация не е характерна за метастатичните лезии (4). При случаите на трилатерален ретинобластом, туморът на ретината е малък и не ангажира p. opticus (6).

Диагнозата се поставя на базата на

анамнеза, очен статус, клинична картина, инструментални методи – УЗИ, флуоресцентната ангиография, КТ или ЯМР. Патогномоничен признак е наличието на калциеви отложения. Пациентите с наследствена форма на ретинобластом са допълнително уязвими от радиационно увреждане на ДНК. Необходимо е при тях да се избягва КТ и да се предпочита извършването на ЯМР (9).

Диференциалната диагноза при деца с интракраниален тумор и анамнеза за ретинобластом включва интракраниално разпространение на вътречния ретинобластом и първичен ЦНС тумор. Първичните ЦНС тумори при пациенти с наследствен ретинобластом се разделят на тумори в зоната и тумори извън зоната на обльчване. В зоната на обльчване могат да се наблюдават следните тумори- остеосарком, сарком на меките тъкани, глиобластом, астроцитом, неврофиброму (3). По данни на Rodjan et al остеосарком и рабдомиосарком са най-честите хистологични типове на краинофациалните втори първични тумори при обльчване на пациенти с наследствена форма на ретинобластом. В повечето от случаите остеосаркома е с локализация в орбитата или fossa temporalis. За рабдомиосаркома е характерна локализацията в sinus ethmoidalis или fossa temporalis. Пациентите с наследствена форма на ретинобластом, обльчвани през първата година от живота си, имат по-голям риск от развитие на втори първични тумори (9). Извън зоната на обльчване трилатералния ретинобластом трябва да се разграничава от остеосарком, пинеалом, астроцитом и невроепителиом. Разграничаването на тези тумори от трилатерален ретинобластом е възможно чрез образни изследвания (3).

Терапевтичните методи включват химиотерапия, интратекална терапия, лъчелечение, хирургично лечение, като тези методи могат да се прилагат самостоятелно или комбинирано в зависимост от протичането на заболяването.

В научните обзори на Mouratova T. за периода 1971-2004, както и на Kivela T. за периода 1966-1998, са получени няколко резултата.

1. Вероятността за развитие на трилатерален ретинобластом е под 0,5% при унилатералния ретинобластом, 5% до 13% при спорадичен билатерален ретинобластом и 5-15% при фамилна форма на ретионобластом (3).

2. Средната възраст на деца, диагностицирани с ретинобластом е 5 месеца. В повечето случаи са диагностицирани в периода от 0-4 годишна възраст, като децата с фамилна форма на ретинобластом са диагностицирани по-рано в сравнение с тези със спорадична форма (3).

3. Средната възраст при диагностициране на трилатерален ретинобластом е 26 месеца (3,5).

4. Периодът от диагностициране на ретинобластом до установяване на трилатерален ретинобластом е средно 21-22 месеца (3,5). Периодът на диагностициране на ретинобластом варира от 5 месеца след установяване на интракраниалният тумор до 4 години преди появата на интракраниалния тумор.

5. Средната стойност на най-големия размер на интракраниалния тумор при 50 деца е 30 mm (от 7-90 mm). В девет от случаите туморът е с размери до 15 mm, а в двадесет и един от тях – от 16-30 mm. Децата, диагностицирани с интракраниален тумор с размери до или равни на 15 mm, имат по-добра прогноза в сравнение с децата с размер на интракраниал-

ния тумор над 15 мм. При скринингово диагностициране на трилатералния ретинобластом съществува тенденция за откриване на тумор с по-малки размери, преди изявата на симптоматика дължаща се на повищено интракраниално наплягане (5).

Децата, диагностицирани с трилатерален ретинобластом чрез скринингово изследване и без клинична изява от страна на интракраниалния тумор, са с по-дълга преживяемост в сравнение със симптоматичните случаи (5). По данни на Kivela, петгодишната преживяемост на деца с трилатерален ретинобластом, установен чрез скрининг е 27%, а при тези с клинична изява на интракраниалния тумор няма установена петгодишната преживяемост (5).

### **Извод**

Трилатералният ретинобластом е редък синдром. Проучванията показват, че извършването на ЯМР с или без контраст е най-чувствителния метод за установяване на ангажиране на ЦНС при пациенти с трилатерален ретинобластом. ЯМР трябва да се предпочита пред КТ при пациенти с наследствена форма на ретинобластом, поради липса на лъчево-натоварване и превенция на лъчево-

индуцирани злокачествени новообразувания.

Извършването на ЯМР при пациенти с билатерална и/или наследствена форма на ретинобластом е необходимо условие за своевременното диагностициране на трилатерален ретинобластом. Препоръчва се извършването на ЯМР през три месеца в първата година след диагностициране на ретинобластом и поне два пъти годишно в следващите три години.

### **Библиография**

1. Чилова Бл, Сивкова Н. Тумори на ретината, ретинобластом. Учебник по очни болести за студенти по медицина под ред.на Маждракова-Чалманова И.П.
2. Dimaras H., Kimani K.,Dimba E. at all. Retinoblastoma
3. Mouratova T.Trialateral retinoblastoma: a literature review,1971-2004
4. Eun Yoon Cho, Yeon-Lim Suh, Hyung-Jin Shin. Trialateral retinoblastoma: a case report
5. Kivela T. Trialateral retinoblastoma:a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma.
6. Ji Jin, Hong-Feng Tang, Yin-Bao Zhou. Trialateral retinoblastoma: a case report
7. Абдуалиева Г, Макимбетов Э. Диагностика и лечение ретинобластомы (обзор литературы)
8. D'elia G, Grotta S, Del Bufalo F. at all -two novel cases of trialateral retinoblastoma: genetics and review of the literature.
9. Rodjan F, De Graaf P, Brisse H, Verbeke J. at all. Second cranio-facial malignancies in hereditary retinoblastoma survivors previously treated with radiation therapy:clinic and radiologic characteristics and survival outcomes.

# Чернодробна метастатична болест като рисков фактор за интраоперативни и постоперативни усложнения след радикални дебелочревни операции по повод колоректален карцином

Пенчев Д<sup>1</sup>, Владова Л<sup>1</sup>, Генчева Д<sup>2</sup>, Защев М<sup>3</sup>, Горнев Р<sup>3</sup>, Диков Т<sup>4</sup>, Иванова В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Медицински университет – София – студент, медицина, V курс

<sup>2</sup> Медицински университет – Пловдив – студент, медицина, VI курс

<sup>3</sup> Медицински факултет – Софийски университет, Катедра по обща хирургия

<sup>4</sup> Медицински университет – София, Катедра по обща и клинична патология

e-mail: Д. Пенчев – d.k.penchev@gmail.com

## Въведение

Най-честата далечна локализация на метастатична дисеминация при колоректален карцином (КРК) е черният дроб. Поведението към чернодробните метастази е от голямо значение за преживяемостта и качеството на живот на пациентите с КРК<sup>1</sup>.

Цел на настоящото проучване е да представи и анализира риска от усложнения при радикално оперативно поведение към чернодробна метастатичната болест.

## Задачи

Да се сравнят интраоперативните и ранни постоперативни усложнения, както и да се проучат и анализират свързаните с тях рискови фактори, при пациенти с КРК и чернодробна метастатична болест (ЧМБ) в сравнение с контролна група; да се предложат методи за профилактика и намаляване на интра- и постоперативните усложнения.

## Материал и методи

За период от 8 години, между 2004-2012 година, в клиниката по хирургия на УБ „Лозенец“ са оперирани 350 пациенти с КРК, от които 49 с чернодробни ме-

тастази. От 49-те с чернодробни метастази 24, наречени изледвани (R), отговарят на критериите за включване в проучването, представени на таблица 1. Останалите 25 отпадат поради следните причини: 12 поради факта, че са лекувани чрез аблативни процедури (радиофрекментна абляция, крио- и термоабляция), 3-ма поради непълна информация в наличната документация, 5 от пациентите са с метахронни лезии, при 5 от случаите оперативните интервенции не са радикални и мат по-скоро палиативен характер. За целта на настоящето ретроспективно case-control проучване, на произведен принцип е избрана контролна група (С) от 52-ма пациенти с КРК в различни стадии, без чернодробни метастази. За статистическата обработка е използван SPSS 19 статистически пакет на IBM.

## Резултати

Основните показатели на пациентите от изследваната и контролната група са представени в таблица 2.

Една от задачите в настоящето проучване е не само да бъде анализиран риска от усложнения и факторите, водещи до тези усложнения, но и да се представят мерките, които УБ „Лозенец“ прилага за

намаляване на тяхната честота. Тези мерки са представени в таблица 3.

Различните рискови фактори, свързани с влиянието на ЧМБ и паренхимната резекция върху интра- и ранните постоперативни усложнения, са анализирани ретроспективно на база наличната болнична документация. За интраоперативни усложнения се приемат усложнения, настъпили по време на операцията (кръвогуба над 500 мл, ятрогенна перфорация на кух орган, ятрогенна перфорация на паренхимен орган и смърт), а за ранни постоперативни – усложненията, настъ-

пили до 30 дни след оперативната интервенция (супурация на оперативната рана, инсуфициенция на анастомозата, инфекциозни усложнения – сепсис, кървене, илеус, кардио-пулмонални усложнения, смърт). При изследваните фактори, отнесени към усложненията, в двете групи статистическа значимост имат: престой в интензивен сектор, нужда от кръвопреливане, кръвогуба и оперативно време, където  $p < 0,05$ . В таблица 4 са представени процентното разпределение на статистически значимите рискови фактори във връзка с ЧМБ.

**Таблица 1.** Критерии за включване в проучването.

Критерии за изследваната група (R), N = 24	Критерии за контролната група (C), N = 52
Пациенти с радикални оперативни интервенции по повод КРК и наличие на синхронни чернодробни метастази, лекувани чрез чернодробна резекция при адекватен остатъчен чернодробен паренхим	Пациенти с радикални оперативни интервенции по повод КРК без чернодробни метастази, избрани на произволен принцип
Стабилни пациенти: Хемоглобин над 80 g/l; Креатинин под 150 $\mu$ mol/l	Стабилни пациенти: Хемоглобин над 80 g/l; Креатинин под 150 $\mu$ mol/l
Екзактно хистологично диагностицирани пациенти	Екзактно хистологично диагностицирани пациенти
Адекватно предоперативно стадирани пациенти	Адекватно предоперативно стадирани пациенти

**Таблица 2.** Основни показатели на пациентите.

	Изследвани лица (R), N = 24	Контролна група (C), N = 52
<b>Пол</b>		
<b>Мъже</b>	<b>41,6</b>	<b>71</b>
<b>Жени</b>	<b>58,4</b>	<b>29</b>
<b>Възраст години mean+sd/mode</b>	<b><math>67 \pm 9/76</math></b>	<b><math>67 \pm 10/77</math></b>
<b>Предоперативен период дни mean <math>\pm</math> sd/mode/max</b>	<b><math>3 \pm 2/1/7</math></b>	<b><math>1,2 \pm 0,8/1/3</math></b>
<b>Следоперативен период дни mean <math>\pm</math> sd/mode/max</b>	<b><math>9 \pm 1/11</math></b>	<b><math>7 \pm 2/9</math></b>
<b>Придрожаващи заболявания</b>		
<b>CCC</b>	12,5%	28,8%
<b>Диабет</b>	25%	19,2%
<b>Хирургически заболявания</b>		
<b>Без</b>	62,5%	42,4%
<b>Оперативно време мин mean <math>\pm</math> sd</b>	<b><math>305 \pm 59</math></b>	<b><math>180 \pm 69</math></b>

**Таблица 3.** Методи за превенция на усложненията.

N = 76	R (N = 24)	C (N = 52)
Ултразвуков скалпел Ultrascision	+	-
Би-полярен електронож Ligasure	+	+
Хемостатична гъба Surgispon	+	-
Монополярен електронож	+	+
Аргон-плазмена коагулация	+	-
Периоперативна хепаринова профилактика и контрол над коагулационния статус	+	+
Периоперативна антибиотична профилактика	+	+

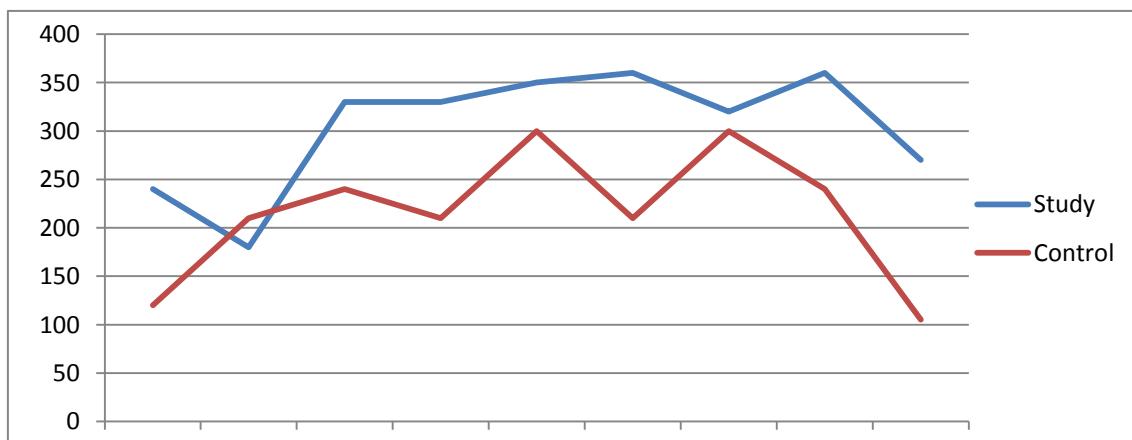
**Таблица 4.** Рискови фактори.

N = 76, P < 0,05	R (N = 24)	C (N = 52)
Престой в КАИЛ Дни mean ± sd	<b>1,7 ± 1,9</b>	<b>1,6 ± 2,5</b>
Кръвопреливане		
Интраоперативно	37,5%	19,2%
Периоперативно	50%	28,8%
Без кръвопреливане	<b>12,5%</b>	<b>52%</b>

Оперативното времетраене, което е съществено по-високо ( $p < 0,05$ ) в изследваната група, е представено на фиг. 1.

При изследваната група е било необходимо по-често кръвопреливане ( $p < 0,05$ ). Между кръвозагубата и кръвопреливането се наблюдава линеарна регресия, изразяваща се в това, че зависимата (кръвопреливането) се влияе в 80% от случаите от независимата (кръвозагуба) ( $R = 0,800$  при  $p = 0,000$ ).

От основните рискови фактори е изследван и представен със статистическа значимост удълженият постоперативен престой в изследваната група в сравнение с контролната. Постоперативният престой показва корелационна зависимост с необходимостта от интензивно лечение с ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза ( $p < 0,01$ ). В таблица 5 са представени усложненията при двете групи.



**Фигура 1.** Оперативно времетраене.

**Таблица 5.** Усложнения.

N = 76	R (N = 24)	C (N = 52)
<b>Усложнения (ранни следоперативни)</b>		
<b>Следоперативен илеус</b>	- 8,3%	5,76% 5,76%
<b>Супурация</b>	-	-
<b>Кървене</b>	-	-
<b>Инфекция</b>	-	-
<b>Смърт</b>	-	-
<b>Усложнения (интраоперативни)</b>		
<b>Лезия на паренхимен орган (слезка)</b>	- 8,3 %	3,84 % -
<b>Лезия на кух орган (уретер, тънко и дебело черво)</b>	<b>75%</b>	<b>19,2%</b>
<b>Кръвозагуба</b>		

Най-честото интраоперативно усложнение е кръвозагубата, като за целта на настоящото проучване се прие, че кръвогуба над 500 мл е интраоперативно усложнение. Други интраоперативни усложнения са руптура на кух орган от контролната група и лезия на паренхимен орган при изследваната група. Поради ниската им абсолютна стойност те се определят като статистически неприложими събития. Не се установява сигнификантна разлика между изследваната и контролната група по отношение на ранните следоперативни усложнения.

### Обсъждане

ЧМБ е един от основните проблеми на онкологичната колоректална хирургия<sup>2</sup>. В настоящото проучване не се установява съществена разлика между изследваните пациенти и контролната група по отношение на основните показатели (пол, възраст, ИТМ, придружаващи заболявания и анестезиологичен риск). Наличието на ко-морбидитет съставлява съществен рисък, представен в по-малко

от половината от изследваните лица<sup>3</sup>. Съществени междугруппови различия се наблюдават по отношение на следоперативния престой, като той има много сила връзка с нуждите от интензивно лечение. Необходимостта от интензивно лечение и сигнификантно удължен постоперативен престой се наблюдава при пациентите с ЧМБ, което от своя страна е рисков фактор за постоперативни усложнения<sup>4</sup>. В изследваната група средното оперативно време е по-голямо в сравнение с контролната група. Удълженото оперативно време е рисков фактор за ранни постоперативни усложнения<sup>5</sup>. От интраоперативните усложнения най-честа е кръвозагубата, като тя е с основно представителство в изследваната група. Разбира се, това е пряко обвързано с факта, че кървенето при паренхимна резекция е значително. При 80% от усложнените с кръвогуба над 500 мл пациенти се е наложило кръвопреливане, което от своя страна е прогностичен фактор за неблагоприятни събития в следоперативния възстановителен период<sup>6</sup>. Ради-

калното оперативното лечение на ЧМБ не дава отражение върху ранния постоперативен период. До голяма степен това се дължи на индивидуалния мултидисциплинарен подход към всеки случай и употребата на специализирана съвременна техника за резекция на паренхимни органи<sup>7</sup>. Всички данни за интраоперативни и ранни постоперативни събития са в референтните граници на световната хирургична практика, което отдаваме на методите, използвани в УБ „Лозенец“ за профилактиката им. Би-полярният нож, ултразвуковият скалpel и аргон-плазмената коагулация са с доказан ефект върху спирането на паренхимното кървене<sup>8</sup>.

## Изводи

1) Не се наблюдават значителни разлики между контролната група и изследваните лица що се отнася до основните демографски показатели; 2) Основните рискови фактори за постоперативни усложнения (интраоперативна кръвозагуба, кръвопреливане, удължено оперативно време, интензивно лечение и удължен болничен престой) се срещат по-често при изследваната група в сравнение с контролната; 3) Честотата на ранните постоперативни усложнения не се раз-

личава съгнificantno при двете групи. Що се отнася до интраоперативните усложнения, единствената съгнificantна разлика е в кръвозагубата. Между интраоперативната кръвозагуба и необходимостта от кръвопреливане се наблюдава линеарна зависимост.

## Библиография

1. Thimothy M., Richard D., Michael A. Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases. *The oncologist* 2008;13: 51-64.
2. Gomez D. and Cameron C. Prognostic scores for colorectal liver metastasis: clinically important or an academic exercise? *HPB* 2010;12: 227-238.
3. Rimonda R., Arezzo A., Garrone C., et al. Electrothermal bipolar vessel sealing system vs. harmonic scalpel in colorectal laparoscopic surgery: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 657-661.
4. Bipat S., Comans E., Piji M., et al. Colorectal Liver Metastases: CT, MR Imaging, and PET for Diagnosis—Meta-analysis. *Radiology* 2005; 237:123-131.
5. Ballantyne G. and Quin J. Surgical Treatment of Liver Metastases in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Suppl.* 1993; 71: 4252-4266.
6. Kirchhoff P., Clavien P., Hahnloser D. Complication in colorectal surgery: risk factors. *Patient Safety in Surgery* 2010; 4: 5.
7. Raiez B., Dakker J., Kaizer N., et al. Outcomes of Intensive Care Unit admissions after elective cancer surgery. *EJSO* 2013; 39 (6): 584-592.
8. Aloia T. and Fahy B. A Decision Analysis Model Predicts the Optimal Treatment Pathway for Patients with Colorectal Cancer and Resectable Synchronous Liver Metastases. *Clinical Colorectal Cancer* 2008; 7 (3): 197-201.

# Оптична кохерентна томография и флуоресцинова ангиография – сравнение на диагностичните възможности при пациенти с макулна дегенерация свързана с възрастта

---

*Елица Христова, Зорница Златарова*

Катедра по очни болести и зрителни науки СБОБАЛ – Варна,  
Медицински университет – Варна

*e-mail: д-р Елица Христова – elica\_gercheva@abv.bg*

## **Въведение**

Макулната дегенерация свързана с възрастта /МДСВ/ през последните години се обособи като една от основните потенциални заплахи за зрението на хората над 65 г. в икономически развитите страни. След катарактата и глаукомата, МДСВ е на трето място в световен мащаб, като причина за увреждане на зрението водещо до слепота в 8,7% от случаите.(1) Около 30% от хората над 75 г. са засегнати от МДСВ в различна степен, а 7% от тях са в напреднал стадий. (2,3) Някои големи проучвания установяват, че 8 млн. американци са потенциално заплашени от развитието на МДСВ през следващите 5 г., а 1.75 млн. са с вече развита ексудативна форма. (4) Що се отнася до Европа, 3,3% от популацията над 65 г. е с МДСВ засягаща поне едното око, или 2.5 млн. са с диагностицирана МДСВ, а повече от 1.1 млн. са със зрителни нарушения засягащи двете очи. (5) За целите на настоящото проучване от всички налични класификации на МДСВ сме се спрели на тази клинична класификация, която я разделя на ранна (суха) и късна (ексудативна) форма. (6)

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) е един от сравнително новите, но изключително информативни и бързо

наложили се методи за образна диагностика в офтамологичната практика. Едно от основните ѝ приложения е измерването на ретиналната дебелина в различни нейни участъци и в частност макулната дебелина. Софтуерът автоматично определя вътрешната и външната граница на ретината и изготвя цветово кодирани топографски карти на макулата. ОСТ дава възможност за анализ на морфологичните промени в слоевете на ретината, които могат да послужат като прогностичен фактор за развитието на заболяването.

Флуоресциновата ангиография е наложила се като златен стандарт метод за образна диагностика, при диференциална диагноза на МДСВ. (7) Тя позволява изследване на циркуляцията в съдовата система на окото, като дава качествена оценка за пропускливостта на ретиналните съдове. Голяма част от съществуващите класификации на хороидалната неоваскуларизация и активността на неоваскуларната МДСВ се базират именно на нея. (8,9) ФА осигурява точна информация за големината, локализацията и морфологичните характеристики на ретиналните лезии.

## **Цел**

Целта на настоящото проучване е да

се сравнят диагностичните възможности на оптичната кохерентна томография (ОCT) и флуоресциновата ангиография (ФА) при пациенти с различни форми на макулна дегенерация свързана с възрастта.

### Материал и методи

В проучването са включени три групи пациенти: I група – 20 болни (20 очи) със суха форма на МДСВ на средна възраст  $68,4 \pm 8,08$  г. (от 58 до 84 г.), от тях 5 мъже (25%) и 15 жени (75%), II група – 10 болни (20 очи) с ексудативна МДСВ на средна възраст  $70,3 \pm 9,54$  г. (от 53 до 86 г.), от тях 2 мъже (20%) и 8 жени (80%) и III група – 10 здрави доброволци (20 очи) на средна възраст  $60,8 \pm 5,73$  г. (от 50 до 71 г.), от тях 2 мъже (20%) и 8 жени (80%). Извършен е рутинен офтамологичен преглед, включващ анамнеза и изследване на зрителна острота с оптимална оптична корекция, изследване на преден очен сегмент с биомикроскопия, заден очен сегмент с индиректна офтамобиомикроскопия, тонометрия. С помощта на оптична кохерентна томография 3D ОСТ-2000 Topcon, скениращ протокол: „Macula 6.0x6.0 mm” се оцениха микроструктурните промени в ретината и се изследваха централната ретинална дебелина и обем на участниците в проучването. ФА образите са заснети с ретинална камера Canon CF-1 последователно, между 12 сек. и 10 мин., след интравенозно инжектиране на 500 mg/5 ml. флуоресцеин натрий и анализирани с оглед наличие на промени в пигментния епител на ретината (ПЕР), друзи и изтиchanе, причинено от хориоидална неоваскуларизация. Статистическата обработка на получените резултати е направена с програмен продукт SPSS

19.0 за Windows. Оцени се корелацията на изображенията получени при ФА с В-скан, линеарна графика на дебелината, 3D сегментирано изображение на ПЕР получени от ОСТ.

### Резултати

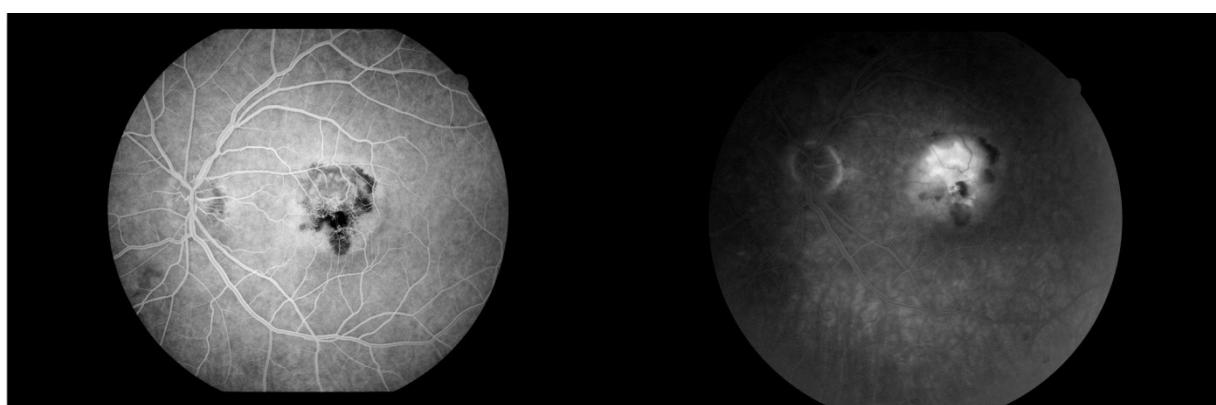
Най-големи са средните централна ретинална дебелина (ЦРД) и обем при пациентите с ексудативна форма на МДСВ, респективно:  $286,91 \pm 54,28$   $\mu\text{m}$  и  $8,11 \pm 1,53$   $\text{mm}^3$ . За изображенията от ФА в ранните фази е характерна обширна зона на хиперфлуоресценция в макулата, увеличаваща се по интензитет и площ в късните фази, в комбинация с петниста хипофлуоресценция – маскировъчен ефект от хеморагии (Фиг. 1). Насложените върху ФА, ОСТ-образи показват зони с увеличена ретинална дебелина съответстващи на зоните с фокално изтиchanе. В-скан образите показват наличието на субретинална течност и отлепване на невроепитела и/или ПЕР, наличие на хиперрефлексивни точки и микрокистоидни пространства в зоните с фокална хиперфлуоресценция (Фиг. 2, Фиг. 3). В същите зони линеарната графика на ретиналната дебелина стръмно се покачва (Фиг. 4).

При пациентите със суха форма на МДСВ средната ЦРД е  $264,42 \pm 29,87$   $\mu\text{m}$ , а средният обем  $7,44 \pm 0,83$   $\text{mm}^3$ . ФА – образите се характеризират с нормална хипофлуоресцентна овална зона, съответстваща на фoveолрната аваскуларна зона, заобиколена от различен брой хиперфлуоресцентни петна или точки непроменящи се по вид в късните фази – друзи и атрофия на ПЕР (Фиг. 5). ОСТ находката е с нормална ретинална дебелина, както централно във фовеята така и в пери- и парафовеоларните зони. Ня-

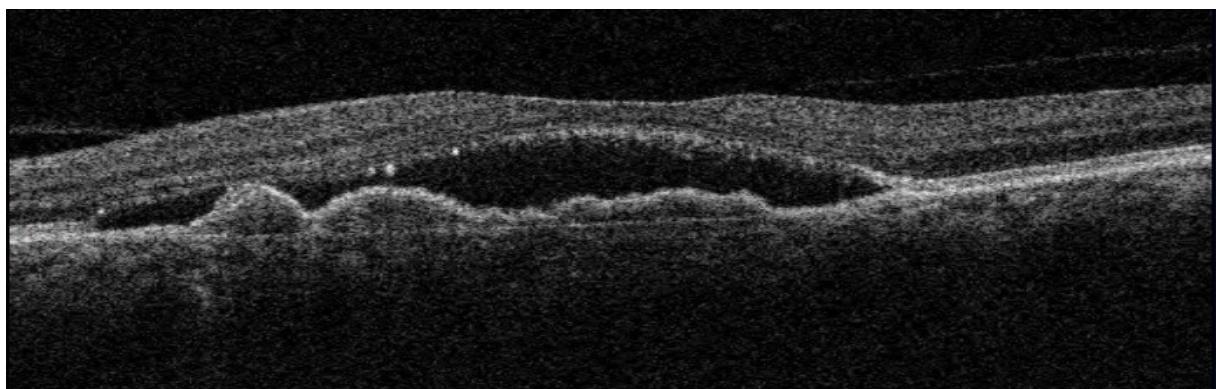
ма изглажддане на фoveалната депресия и нарушения в подредбата на ретиналните слоеве на В-скан. (Фиг. 6) При 3D сегментация на ПЕР се виждат множество фокални надигания дължащи се на наличието на друзи (Фиг. 7). В същите зони линеарната графика на ретиналната дебелина плавно се покачва (Фиг. 8).

Средната ЦРД при здравите доброволци е  $266,17 \pm 4,93$   $\mu\text{m}$ , а средният обем  $7,52 \pm 0,13 \text{ mm}^3$ . ФА не е приложе-

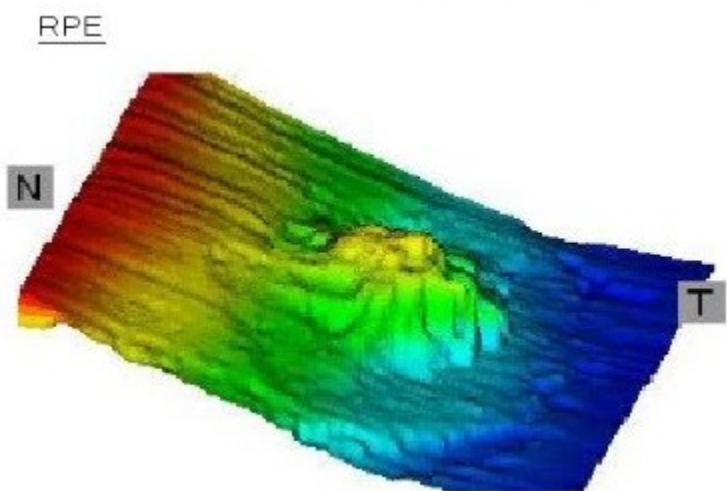
на поради инвазивността на изследването и липсата на патологична находка в тази група. ОСТ В-скан образите показват добре визуализиращи се слоеве на ретината и наличие на нормална фoveална депресия. 3D сегментация на ПЕР също не показва патологични отклонения (Фиг. 9). Установи се корелация във вида и местоположението на находката получена с двата диагностични метода и в трите изследвани групи.



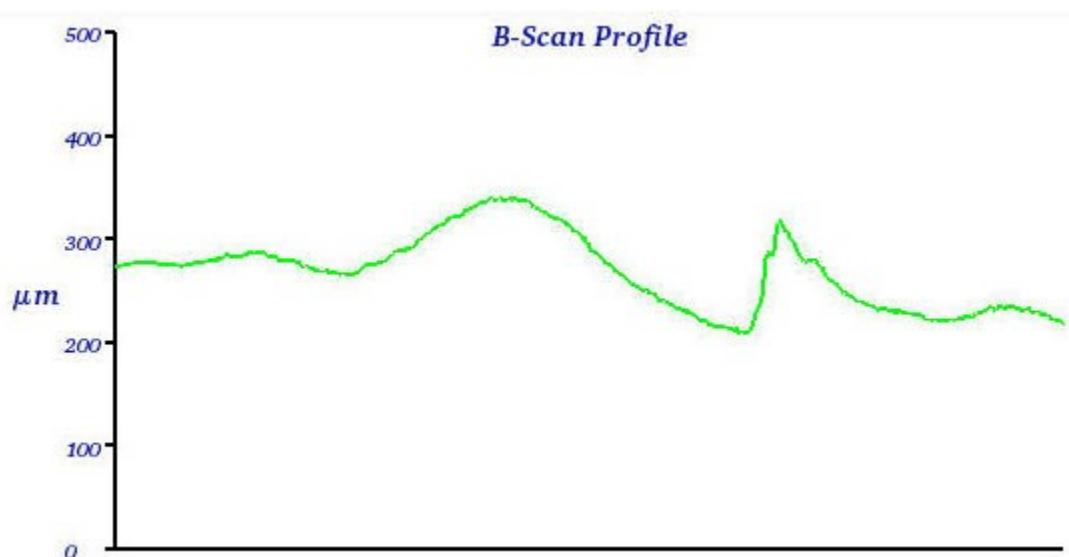
**Фиг. 1.** ФА – Ранна и късна фаза при пациент с ексудативна форма на МДСВ.



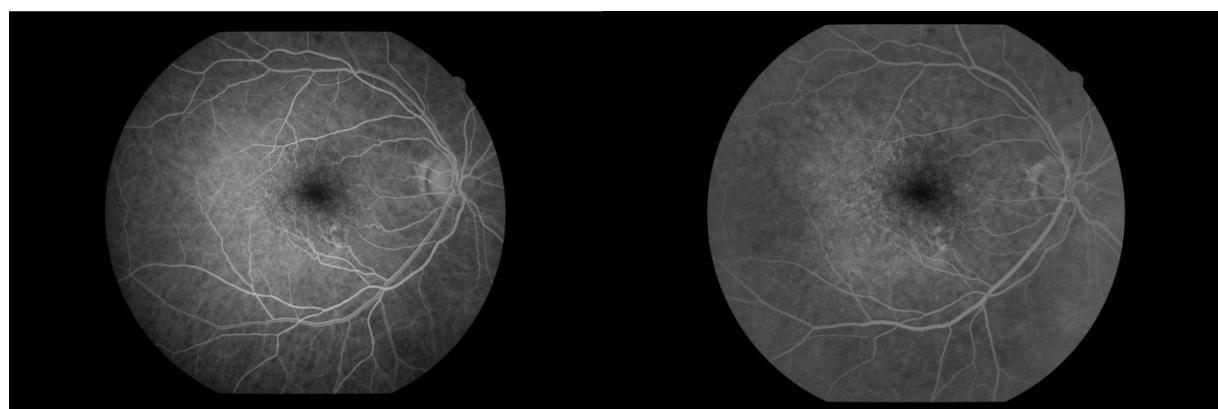
**Фиг. 2.** ОСТ В-скан на пациент с ексудативна форма на МДСВ.



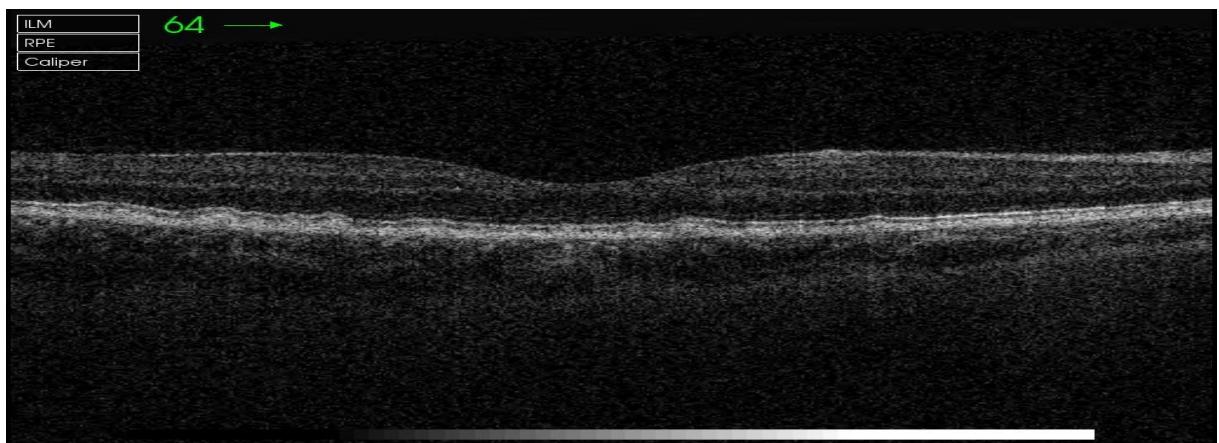
**Фиг. 3.** ОСТ 3D сегментирано изображение на ПЕР.



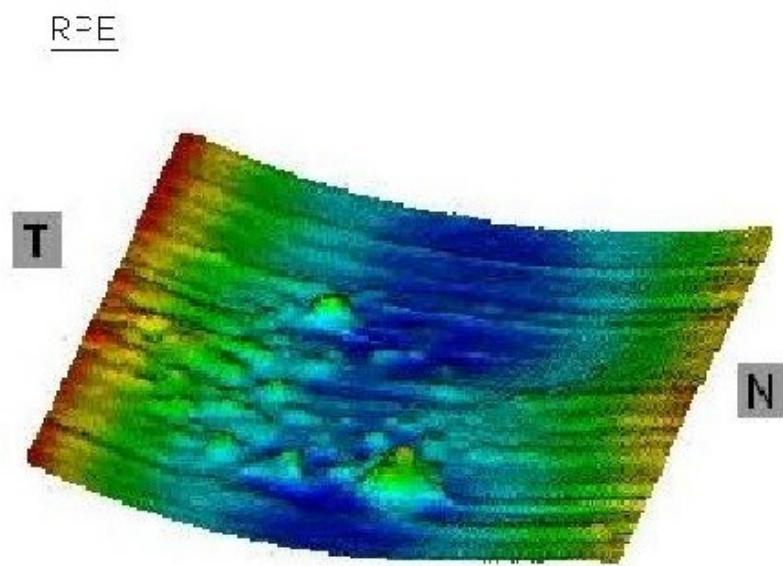
**Фиг. 4.** ОСТ линеарна графика на дебелината на ретината.



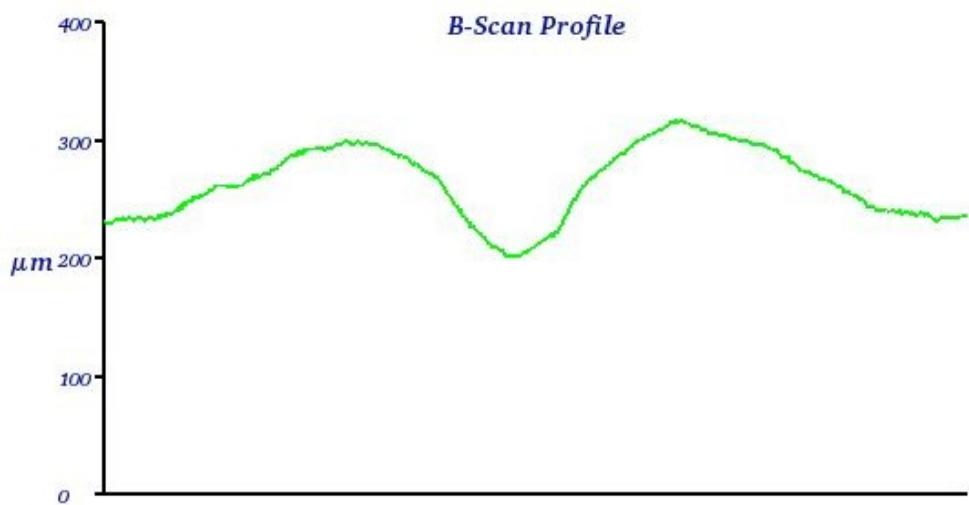
**Фиг. 5.** ФА – Ранна и късна фаза при пациент със суха форма на МДСВ.



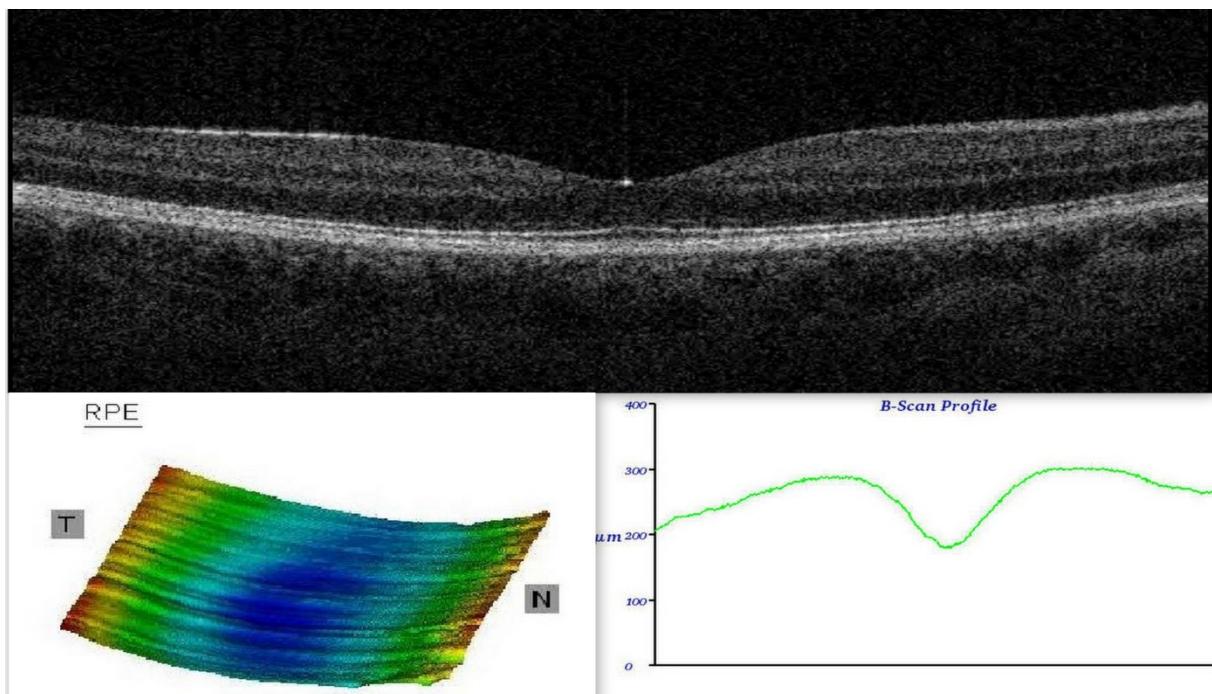
Фиг. 6. ОСТ В-скан на пациент със суха форма на МДСВ.



Фиг. 7. ОСТ 3D сегментирано изображение на ПЕР.



Фиг. 8. ОСТ линеарна графика на дебелината на ретината.



**Фиг. 9.** ОСТ при пациент със здрави очи.

### Обсъждане

МДСВ е заболяване с потенциално разрушителен характер по отношение на централното зрение и именно този факт определя нарастващата нужда от прецизни диагностични методи за изследване на морфологията и активността на дегенеративните лезии. ФА като стандартен метод за изследване при дегенерация на макулата визуализира наличието на хориоидална неоваскуларна мембрана. В някои случаи обаче е трудно да се прецени дали хиперфлуоресценцията се дължи на изтичане или на оцветяване. В същото време, все повече се предпочита комбинацията между високо информативен и минимално инвазивен метод за образна диагностика. На тези изисквания напълно отговаря оптичната кохерентна томография. Сред големите предимства е възможността за измерване на ретиналната дебелина и визуализирането на отлепването на невроепитела и/или ПЕР. (10) Всички ОСТ приемат за

вътрешна граница на ретината membrana limitans interna и започват измерването на дебелината на ретината от нея, но съществува разлика в приетата за външна граница и от там в измерената дебелина с различните апарати (до нивото на пигментния епител, до връзката между вътрешните и външните сегменти на фоторецепторите, до границата между пигментния епител на ретината и върховете на външните сегменти на фоторецепторите). Ето защо, резултатите от изследването трябва да се сравняват със стойности получени при измерване със същия вид ОСТ и проследяването на пациентите трябва да се извърши по възможност с един и същ апарат.

При пациентите с ексудативна форма на МДСВ установихме, че ретината е най-дебела долу и назално, а най-тънка темпорално (Фиг. 10). Други автори при пациенти със същата патология установяват най-голяма дебелина долу и темпорално, а най-малка назално. (11) Ха-

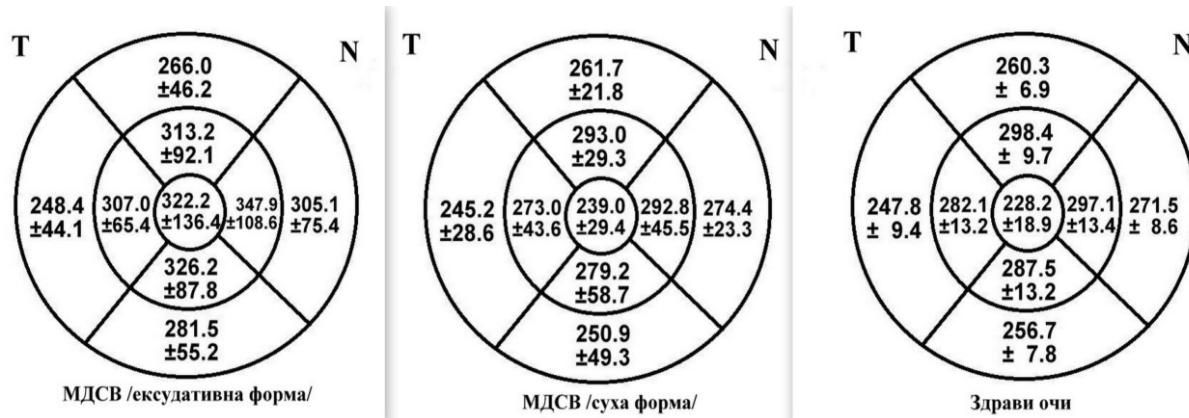
рактерните за ФА промени напълно съответстват на данните от литературата – наличие на хетерогенни хиперфлуоресцентни участъци увеличаващи се по интензитет и площ в късните фази, изтичане в областта на макулата асоциирано с отлепване на ПЕР. (12) ОСТ се оформя като много информативен метод за мониториране на пациенти с ексудативна МДСВ преди и след приложено лечение, тъй като наличието и количеството на субретинална течност се установява неинвазивно. В литературата резултатите по отношение на това, кой диагностичен метод е по-чувствителен са силно противоречиви. В полза на ОСТ са публикувани данни от Mokwa et al. (13) и Khurana et al. (14) Въпреки това ОСТ не се смята за по-чувствителен метод от ФА особено по отношение на диагностиката на хороидална неоваскуларизация (ХНВ). (15)

При втората група пациенти със суха форма на МДСВ най-голяма е дебелината на ретината горе и назално, а най-малка темпорално. По литературни данни при пациенти със суха форма на МДСВ най-голяма е дебелината темпорално и горе, а най-малка назално. (16)

Като цяло стойностите на ретиналната дебелина и обем във втората група са пониски от тези в групата със здрави доброволци, което вероятно се дължи на зони с фокално изтъняване на ретината от атрофията на ПЕР. (17) Според някои автори обаче, атрофия на ПЕР около зоните с друзи не влияе върху дебелината на изследвания участък. (18)

В третата група на здравите очи, най-дебела е ретината горе и назално, а най-тънка – темпорално, което съответства на получените от нас в предходни проучвания и от цитираните автори резултати. (19) (20)

Използваните диагностични методи ни предоставят различни по своя характер данни. ФА дава незаменима информация за състоянието на вътрешната и външната кръвно-ретинни бариери, наличието на хороидална неоваскуларизация и патологични промени в пигментния епител на ретината. ОСТ визуализира много добре слоевете на ретината, което е особено ценно при наличието дискретни промени в структурата им и при кумулиране на течности в субретиналните пространства.



**Фиг. 10.** Средна дебелина на ретината в макулата.

## **Изводи**

Докато ФА е качествен метод за оценка на промените в макулата, то ОСТ позволява и количествен анализ на тези промени. Оптичната кохерентна томография дава възможност за оценка на микроструктурните изменения в макулата при пациенти с МДСВ, продуктирайки дву- и триизмерни изображения на изследваната зона, както и сегментирано изображение на ПЕР. Използването на двета метода дава възможност за максимална прецизност при диагностиката и проследяването на пациентите с МДСВ.

## **Библиография**

- 1.“WHO | Priority Eye Diseases.”
- 2.Age-Related Eye Disease Study Research Group, “A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation with Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss.”
3. Klein, Klein, and Linton, “Prevalence of Age-Related Maculopathy. The Beaver Dam Eye Study.”pp. 933-943
4. Friedman et al., “Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States.”pp. 564-572
5. Augood et al., “Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans.”pp. 529-535
6. Bird et al., “An International Classification and Grading System for Age-Related Maculopathy and Age-Related Macular Degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group.”pp. 367-374
7. Ibid Bird et al., “An International Classification and Grading System for Age-Related Maculopathy and Age-Related Macular Degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group.. pp. 1900-1901
8. Rosenfeld et al., “Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.”pp. 1419-1431
9. Brown et al., “Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.”pp. 1432-1444
10. Chauhan and Marshall, “The Interpretation of Optical Coherence Tomography Images of the Retina.” pp. 2332-4
11. Malamos et al., “Correlation of High-Definition Optical Coherence Tomography and Fluorescein Angiography Imaging in Neovascular Macular Degeneration.”pp.4928
12. Coscas et al., “Optical Coherence Tomography Identification of Occult Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration.”pp.529
13. Mokwa et al., “Grading of Age-Related Macular Degeneration.”pp.4
14. Khurana, Dupas, and Bressler, “Agreement of Time-Domain and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography with Fluorescein Leakage from Choroidal Neovascularization.” pp. 1376-1380
15. Malamos et al., “Correlation of High-Definition Optical Coherence Tomography and Fluorescein Angiography Imaging in Neovascular Macular Degeneration.”pp. 4931
16. Malamos et al., “Correlation of High-Definition Optical Coherence Tomography and Fluorescein Angiography Imaging in Neovascular Macular Degeneration.”pp.4928
17. Ahlers et al., “Imaging of the Retinal Pigment Epithelium in Age-Related Macular Degeneration Using Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography.”pp.2150
18. Malamos et al., “Correlation of High-Definition Optical Coherence Tomography and Fluorescein Angiography Imaging in Neovascular Macular Degeneration.”pp.4927
19. “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics. ETDRS Report Number 7.”pp.741-56
20. LoDuca et al., “Thickness Mapping of Retinal Layers by Spectral Domain Optical Coherence Tomography.”pp. 849-855

## Сесия V – Терапевтична

### Проучване на антитеопластичния потенциал на ликорин при *in vitro* туморни тест системи

Сефедин Биляли<sup>1</sup>, Георги Момеков<sup>2</sup>, Албена Желязкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по фармакология и лекарствена токсикология, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет – София

e-mail: доц. д-р Георги Момеков – gmtomekov@gmail.net

#### Въведение

Растенията традиционно са неизчерпаем източник на съединения с голямо многообразие на химични структури и биологична активност, поради което представляват важни прототипи за създаването на нови лекарства<sup>1,2</sup>. Ензимните системи на растенията им позволяват да синтезират изключително сложни и проблемни структури като напр. системи от кондензиранi хетероцикли, хидални съединения и др., които практически не могат да бъдат получени в лабораторни условия<sup>3</sup>. Една от най-важните области на приложение на веществата от природен и растителен произход е при лечението на злокачествените заболявания<sup>4,5</sup>. В последните десетилетия бяха въведени в онкологичната практика нови цитостатики от растителен произход и едни от най-важните са на основата на азотсъдържащите хетероцикли, напр. vincristine, vinblastine, irinotecan, topotecan, paclitaxel и docetaxel<sup>6</sup>.

*Amaryllidaceae* алкалоидите са характерни за тропическите растения и екстракти от тези растения са прилагани в етнофармакологията за различни заболявания<sup>7</sup>. Химически те са обособени ос-

новно в 7 структурни типа: съединения като lycorine, crinine, narciclasine, galanthamine, tazettine, lycorene и montanine тип<sup>8</sup>. Най-известните от тях са галантамин, който днес се използва за лечение на болестта на Alzheimer<sup>9,10</sup> и pancratistatin, за който е установен цитостатичен ефект<sup>11</sup>. Важна група са фенантри-диновите алкалоиди, изолирани от различни растения от сем. *Amaryllidaceae*<sup>12-16</sup>. Lycorine е типичен алкалоид с пиролофенантридиново ядро и дивергентна химична структура (фиг. 1). Проучванията досега показват, че ликорин инхибира неоангио-генезата и туморния растеж<sup>7,17</sup>; инхибира развитието на вируси и бактерии; реализира важни биологични функции като инхибира ензимите ацетилхолинестераза и топоизомераза<sup>18</sup>. Има данни, че алкалоидите, изолирани от *Amaryllidaceae*, инхибират Р-гликопротеина (P-gp), което ги прави изключително интересни за преодоляване на множествената лекарствена резистентност (MDR)<sup>19</sup>.

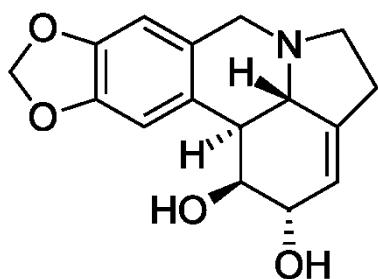
#### Цел

Целта на настоящото проучване е да се оцени цитотоксичната активност на фенантридиновия алкалоид ликорин,

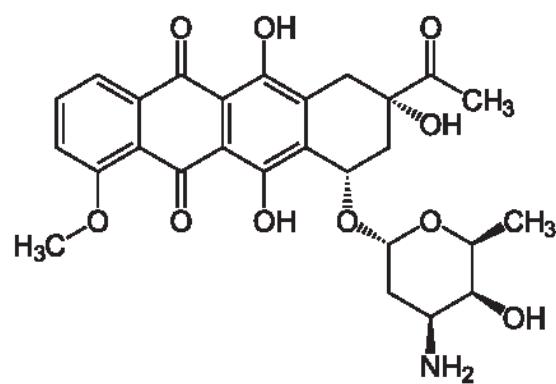
изолиран от *Leucojum aestivum* L. (сем. *Amaryllidaceae*), както и способността му да индуцира апоптоза при човешки туморни клетъчни линии. За постигането на тази цел беше проведено сравнително изследване на антипролиферативна активност/цитотоксичност на ликорин и даунорубицин и бяха проучени апоптоза-индуктиращите свойства на ликорин при *in vitro* туморни тест системи.

### Материал и методи

*Изследвани съединения.* Проучени в сравнителен аспект са ликорин (фиг. 1) и референтното антилевкемично лекарство даунорубицин (фиг. 2). Цитотоксичната активност на съединенията е определена *in vitro* върху спектър от четири човешки туморно-клетъчни линии.



Фиг. 1. Химична структура на ликорин.



Фиг. 2. Химична структура на Даунорубицин (*Daunoblastin*<sup>®</sup>, *Pharmacia*).

*Туморно-клетъчни линии.* В представените експерименти бяха използвани следните човешки туморни клетъчни

линии: SKW-3 (KE37) (T-клетъчна левкемия), HL-60 (остра миелоидна левкемия), MDA-MB-231 (карцином на млечната жлеза без експресия на естрогенов receptor) и SAOS-2 с произход от човешки остеогенен сарком. Клетъчните линии бяха поддържани като суспензионни (HL-60, SKW-3) или монослойни (SAOS-2, MDA-MB-231) култури при стандартни условия: овлажнена атмосфера с 5% въглероден диоксид при 37° C в инкубатор. Всички туморни линии са получени от DSMZ GmbH (Брауншвайг, Германия). Клетките са култивирани в хранителна среда RPMI-1640, обогатена с 10% фетален телешки serum (FCS) и L-глутамин (2,5 mg/ml). За поддържане на клетъчните култури в експоненциална фаза на растеж, 20% от клетъчната суспензия се отнема и се добавя 30% пълноценна среда 2-3 пъти седмично.

*MTT оценка.* Цитостатичните ефекти на изследваните съединения бяха определени след 72 часа третиране на клетките с помощта на референтния MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) тест на Mosmann<sup>20</sup>. Абсорбцията беше детектирана при 545 nm с ELISA reader. От получените MTT данни са построени сигмоидални криви „концентрация-ефект” и изчислени съответните IC<sub>50</sub> стойности с помощта на нелинеен регресионен анализ (GraphPad Software Inc., San Diego, USA).

*Апоптоза-индуктираща оценка.* Приложен беше „Cell death detection“ ELISA кит (Roche Applied Science). Методът позволява количествено *in vitro* определяне на характерните за програмираната клетъчна смърт хистоно-асоциирани ДНК фрагменти (моно- и олигонуклеозоми). Анализът е извършен съобразно инструкциите на фирмата-производител.

Резултатите са представени като фактор на обогатяване (%) спрямо контролата) на цитозолната фракция на клетъчните лизати с моно- и олигонуклеозоми.

## Резултати

*Цитостатичен ефект.* Антипролиферативните ефекти на изследваните ликорин и даунорубицин са представени в табл. 1 и графично на фиг. 3. Установено е, че и 4-те клетъчни линии са чувствителни към действието на изследвания алкалоид, приложен в ниски микромоларни концентрации ( $IC_{50}$  са в диапазона от 1,25-11,91  $\mu M$ ) (табл. 1). Ликорин се отличава с изразена концентрационно-зависима цитотоксична активност. При високите микромоларни концентрации ликорин постига почти пълно елиминиране на туморните клетки, така както това се наблюдава при третиране с антрациклиновия антибиотик даунорубицин.

Анализът на получените резултати за зависимостите между концентрация и ефект и сравнителната оценка на  $IC_{50}$  стойностите показват, че ликорин проявява най-изразена цитотоксичност при HL-60 (остра миелоидна левкемия) и SAOS-2 (остеогенен сарком). При това инхибиращата активност на изследвания алкалоид е съпоставима с тази на референтното противотуморно лекарство. При клетъчните линии SKW-3 (T-клетъчна левкемия) и особено при

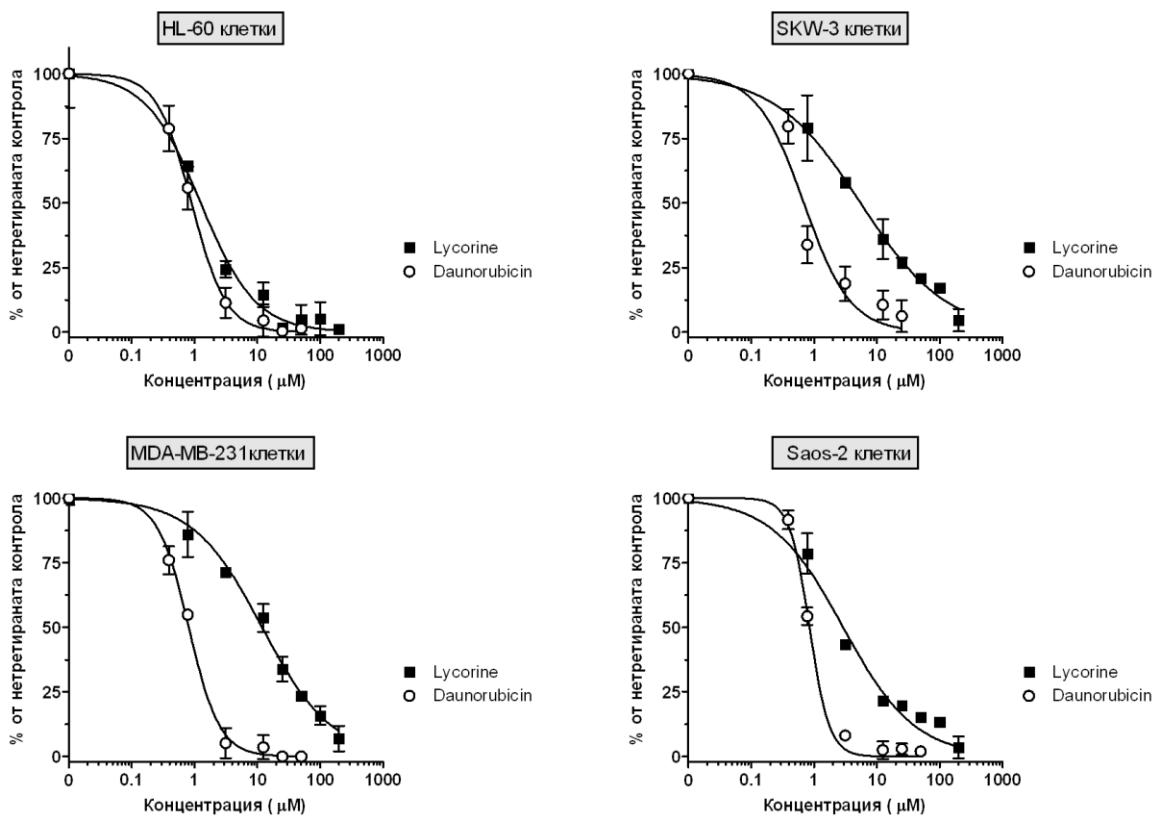
MDA-MB-231 (карцином на млечната жлеза) е установена по-слабо изразена цитотоксичност на ликорин и определените  $IC_{50}$  стойности са по-високи от тези, получени при двете високо чувствителни туморни тест системи. Освен това, постиганата инхибиция на туморния растеж при млечния карцином и Т-клетъчната линия е сравнително по-ниска за ликорин, отколкото след третиране с даунорубицин.

В настоящите експерименти е определено, че спектърът да действие на ликорин се доближава до този на даунорубицин и има аналогична насоченост спрямо системни туморни процеси. Ликорин постиска левкемичния клетъчен растеж и намалява виталността на остеосаркомните клетки – резултати, които допълват спектъра на действие и потвърждават литературните данни за антилевкемична активност на алкалоида при други моделни системи<sup>7,13</sup>.

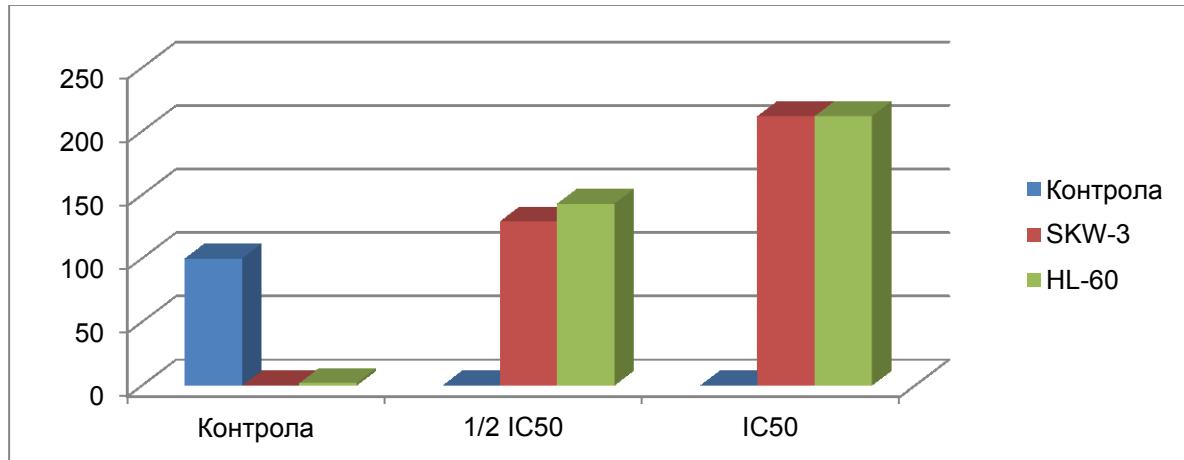
*Апоптозна индукция.* За да оценим апоптозогенната активност на ликорин ние определихме количествено образуването на моно- и олигонуклеозомални ДНК фрагменти при третираните SKW-3 и HL-60 клетки с помощта на „Cell death detection“ ELISA-кит. Установено е, че ликорин причинява значително натрупване на ДНК фрагменти в цитозола на третираните туморни клетки.

**Таблица 1.**  $IC_{50}$  стойности на ликорин и даунорубицин, определени при туморно-клетъчни линии след 72-часова експозиция (MTT-тест).

Клетъчна линия	Ликорин $IC_{50}$ ( $\mu mol/L$ ) $\pm SD$	Даунорубицин $IC_{50}$ ( $\mu mol/L$ ) $\pm SD$
HL-60	1,25 $\pm$ 0,57	0,89 $\pm$ 0,11
SKW-3 (KE-37)	5,50 $\pm$ 1,09	0,68 $\pm$ 0,21
MDA-MB-231	11,91 $\pm$ 2,37	0,81 $\pm$ 0,36
SAOS-2	2,91 $\pm$ 0,79	0,85 $\pm$ 0,19



**Фиг. 3.** Цитотоксични/антипролиферативни ефекти на ликорин и даунорубицин след 72 часа третиране на туморно-клетъчни линии (MTT тест) и зависимости „концентрация-ефект”.



**Фиг. 4.** Олигонуклеозомална ДНК фрагментация след 24 ч третиране на SKW-3 и HL-60 с еквитоксични концентрации (кратни на IC<sub>50</sub>) на ликорин („Cell Death Detection”™ ELISA kit – Roche Applied Science). p ≤ 0.05 спрямо нетр. контрола (t-тест на Student).

Както е представено на фиг. 4, при третиране с концентрация, равна на IC<sub>50</sub> ликорин двукратно повишава нивото на ДНК фрагментите в сравнение с нетре-

тираната контрола. Този ефект е еднакъв и при двете клетъчни линии (212,4% обогатяващ фактор спрямо контролата). Стойността на фактора на обогатяване е

по-ниска при експозиция на клетките с концентрация 1/2 от IC<sub>50</sub> и съставя 129,7% при SKW-3 клетките и 143,5% при HL-60 клетките. Получените данни свидетелстват за изразена апоптогенна активност на алкалоида ликорин.

Противотуморните лекарства реализират цитостатичен ефект по различни механизми, но всички водят до клетъчна смърт било чрез апоптоза или некроза. Некрозата е последователност от изразен физичен или химичен инсулт, дължащ се на бърза деградация на клетката и освобождаване на възпалителни медиатори в околната тъкан. Апоптозата е стриктно регулиран и програмиран клетъчен процес, благодарение на който се отстраняватувредените клетки. Биохимично апоптозата се характеризира с между-нуклеозомално разкъсване на ДНК и образуване на олигонуклеозомални фрагменти, фосфатидилсерин екстернализация и протеолитично отделяне на различни вътреклетъчни субстрати<sup>21</sup>. Получените от нас резултати недвусмислено показват, че индукцията на апоптоза е един от механизмите, имащи най-голямо значение за противотуморната цитотоксичност на ликорина. Те свидетелстват за активиране на апоптозните сигнални пътища с активиране на специфичните ендонуклеази, в резултат на каспазната каскада. Тези резултати са в унисон с предишни изследвания на този алкалоид при други клетъчни модели<sup>13,14,17</sup>.

Двупосочните експериментални изследвания на ликорин (по отношение на спектъра на цитотоксично действие и апоптоза-индуцираща активност) дават основание да се обобщи, че дивергентната фенантридинова структура на ликорин и респ. на алкалоидите от ликоринов тип представлява лидерна струк-

тура, която може да служи за дизайн на противоракови лекарства, както това е отбелоязано през 2009 г. от McNulty и съавт.<sup>22</sup> и Evidente и съавтори<sup>3</sup>.

## Изводи

Получените резултати от онкофармакологичното проучване на цитотоксичната и апоптогенна активност на ликорин недвусмислено сочат, че природният алкалоид се характеризира с изразена тумор-специфична цитотоксичност, проявена при ниски микромоларни концентрации. Получените данни за IC<sub>50</sub> стойностите при HL-60 и SAOS-2 клетките са съпоставими с тези на антрациклиновия антибиотик даунорубицин. Цитотоксичната активност на ликорин е медирана от индуциране на програмирана клетъчна смърт (апоптоза). Тези данни очертават перспективността на бъдещи задълбочени проучвания на фенантридиновите деривати от ликоринов тип като възможни противотуморни лекарства.

## Библиография

1. Fabricant DS, Farnsworth NR: The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. Environ Health Perspect 2001;109(Suppl 1): 69-75.
2. Nikolov S, Momekov G, Kitanov G, Ionkova I, Krasteva I, Toshkova R, et al. Exploitation of the Bulgarian Flora's biodiversity as a source of immunomodulatory and/or antineoplastic agents: Current challenges and perspectives. Biotechnol Biotechnol Eq. 2007;21(4):471-7.
3. Evidente A, Kireev AS, Jenkins AR, Romero AE, Steelant WF, Van Slambrouck S, et al. Biological evaluation of structurally diverse Amaryllidaceae alkaloids and their synthetic derivatives: discovery of novel leads for anticancer drug design. Planta Med 2009 Apr;75(5):501-7.
4. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed.; Goodman Gillman. Copyright © 2008 by The McGraw-Hill Companies.
5. Harrison's Principles of Internal Medicine (16 Ed). McGraw-Hill, 2005.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.1.2014. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed February 14, 2014.

7. CAO ZhiFei, YANG Ping, ZHOU QuanSheng. Multiple biological functions and pharmacological effects of lycorine. *SCIENCE CHINA Chemistry*, 2013; 56(10):1382-91.
8. Unver N: New skeletons and new concepts in Amaryllidaceae alkaloids. *Phytochem Rev* 2007;6:125-35.
9. Pearson VE. Galantamine: a new Alzheimer drug with a past life. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1406-13.
10. Elgorashi EE, Stafford GI, Van Staden J. Acetylcholinesterase enzyme inhibitory effects of Amaryllidaceae alkaloids. *Planta Med* 2004; 70:260-62.
11. Kekre N, Griffin C, McNulty J, Pandey S. Pancratistatin causes early activation of caspase-3 and the flipping of phosphatidyl serine followed by rapid apoptosis specifically in human lymphoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:29-38.
12. Berkov S, Romani S, Herrera M, Viladomat F, Codina C, Momekov G, et al. Antiproliferative alkaloids from *Crinum zeylanicum*. *Phytother Res*. 2011;25(11):1686-92.
13. Liu J, Hu WX, He LF, Ye M, Li Y. Effects of lycorine on HL-60 cells via arresting cell cycle and inducing apoptosis. *FEBS Lett*. 2004 Dec 17;578(3):245-50.
14. Li Y, Liu J, Tang LJ, Shi YW, Ren W, Hu WX. Apoptosis induced by lycorine in KM3 cells is associated with the G0/G1 cell cycle arrest. *Oncol Rep*. 2007 Feb;17(2):377-84.
15. Jin Z: Amaryllidaceae and Sceletium alkaloids. *Nat Prod Rep* 2007;24:886-905.
16. Zupko I, Rethy B, Hohmann J, Molnar J, Ocsovszki I, Falkay G. Antitumor activity of alkaloids derived from Amaryllidaceae species. *In Vivo*. 2009 Jan-Feb;23(1):41-8.
17. Liu XS, Jiang J, Jiao XY, Wu YE, Lin JH, Cai YM. Lycorine induces apoptosis and down-regulation of Mcl-1 in human leukemia cells. *Cancer Lett*. 2009 Feb 8;274(1):16-24.
18. McNulty J, Nair JJ, Little JR, Brennan JD, Bastida J. Structure-activity studies on acetylcholinesterase inhibition in the lycorine series of Amaryllidaceae alkaloids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters* 2010 Sep 1;20(17):5290-4.
19. Lamoral-Theys D, Andolfi A, Van Goetsenoven G, Cimmino A, Le Calve B, Wauthoz N, et al. Lycorine, the main phenanthridine Amaryllidaceae alkaloid, exhibits significant antitumor activity in cancer cells that display resistance to proapoptotic stimuli: an investigation of structure-activity relationship and mechanistic insight. *Journal of Medicinal Chemistry* 2009 Oct 22;52(20):6244-56.
20. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983;65:55-63.
21. Frankfurt OS, Krishan A. Apoptosis-based drug screening and detection of selective toxicity to cancer cells. *Anticancer Drug* 2003;14:555-61.
22. McNulty J, Nair JJ, Bastida J, Pandey S, Griffin C. Structure-activity studies on the lycorine pharmacophore: A potent inducer of apoptosis in human leukemia cells. *Phytochemistry* 2009 May;70(7):913-9.

# Синдром на Калман и идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм – случай на фамилна изява

---

C. Петров<sup>1</sup>, M. Орбецова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги”

<sup>2</sup> Катедра по Вътрешни болести, Секция Ендокринология, МУ – Пловдив

## Въведение

Синдромът на Калман е генетично заболяване, при което основният симптом е липса на начало на пубертет или невъзможност за пълноценното му развитие. Синдромът на Калман се среща при пациенти от мъжки и женски пол със симптоми на хипогонадизъм и изява в до голяма степен на инфертилитет. Като основен симптом при синдромът на Калман е нарушение на обонянието, пълна липса на обоняние – аносмия или силно намалено обоняние – хипосмия<sup>(1,2)</sup>. Синдромът на Калман (СК) е част от група състояния с общо наименование хипогонадотропен хипогонадизън (ХХ). Нарушение в обонянието се среща при около 50% от случаите с ХХ и тези случаи се обособяват именно, като синдром на Калман. Като се изключи нарушението в обонянието не съществува разлика в диагнозата и лечението между случаите на първичен ХХ и синдром на Калман<sup>(3)</sup>. Съществува различна терминология при описание на ХХ. Терминът вроден хипогонадотропен хипогонадизъм днес е най-често използван (ВХХ). Други термини като идиопатичен/изолиран ХХ (ИХХ), ХХ с интактно обоняние или хипоталамичен хипогонадизъм също се използват. ХХ може да бъде използван за всички състояние, включително и при синдром на Калман.

Хипогонадизъмът описва състояние на понижени серумни нива на полови хормони – тестостерон при мъже и естрогени и прогестерон при жени. Хипогонадизъм може да настъпи поради редица причини. Употребата на термина хипогонадотропен се свързва с факта, че хипогонадизъмът при ХХ се дължи на намалени нива на гонадотропните хормони, произвеждани от предния дял на хипофизата – лутеинизиращ хормон (ЛХ) и фоликулостимулиращ хормон (ФСХ). Причините които могат да доведат до нарушени нива на ЛХ и ФСХ могат да се дължат на хипоталамуса и невъзможността за секреция на гонадотропин релийзинг хормон (ГнРХ), който при нормални състояния инуцира продукцията на ЛХ и ФСХ. Без правилна продукция на ГнРХ, хипофизната жлеза не може да секретира ЛХ и ФСХ, което се отразява на функцията на половите жлези и тяхната функция<sup>(4)</sup>.

Шестнайсет различни генни дефекта се асоциират с възникването на синдром на Калман или други форми на ХХ. Дефекта в тези гени води в различна степен до засягане продукцията или активността на ГнРХ. Тези гени описват всички форми на вроден хипогонадизъм и нито един генен дефект не се среща при всички случаи на описан ХХ, което прави изключително трудно изследването и

предсказването за вроден ХХ<sup>(5)</sup>.

Синдромът на Калман е описан за пръв път през 1944 г. от Франц Джозеф Калман, Американско-Немски генетик<sup>(6)</sup>. Датират данни от 1856 г., на испански лекар Сан Хуан, който е направил асоциация между липсата на обоняние и хипогонадизъмът<sup>(7)</sup>.

### Епидемиология

Състоянието е рядко срещано. Честотата за хипогонадотропен хипогонадизъм при мъже е средно 1 на 4000 и 1 на 10,000 за синдром на Калман. Среща се 3 до 5 пъти по често при мъже.

**Клиничен случай – мъж на 25 години** с инициали М. Б. Т. с И.З. № 28645/625 от 2013 г, постъпващ за първи път в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната към УМБАЛ „Свети Георги” – Пловдив. От **Анамнезата** снета по данни на пациента и наличната медицинска документация. Насочен за уточняване поради липса на пубертетно развитие и изява на вторични полови белези. Пациентът съобщава за намалено до липсващо либидо, липса на окосмяване в зоната брада/мустаци, осъден обем до липсващ еякулат, трудно достигане и задържане на ерекцията, увеличаване на телсната маса след след 16-годишна възраст без възможност за отслабване въпреки спазване на диети и повишена физическа активност. Фамилна обремененост: брат със синдром на Калман – доказан хипогонадотропен хипогонадизъм и аносмия. Дядо с намалено обоняние. Рискови фактори – отрича. От **Статуса:** Мъж на видима възраст, по-малка от календарната. Запазено общо състояние, заемаш активно положение в леглото. Ориентиран за време, място и собствена личност. Афебрилен. Хиперстеничен ха-

битус. ИТМ 29.22 кг/м<sup>2</sup>. Кожа с тургор и еластичност, нормални за възрастта, без активни стрии. Видими лигавици – бледо-розови. Глава – правилна конфигурация, легко набелязан дисморфизъм. Език – влажен, необложен. Шия – симетрична, нормално подвижна. Щитовидна жлеза – меко-еластична консистенция, неболезнена, подвижна при прегълъщане. Без периферна лимфаденомегалия. Дихателна система: Гръден кош – симетричен, двете гръден половини взимат еднакво участие в дишането, ясен перкуторен тон, чисто везикуларно дишане, без хрипова находка. ССС – Ритмична, нормофреквентна сърдечна дейност, ясни сърдечни тонове, систоличен шум I ст. На Боткин Ерб без пропагация. RR – 120/80 mmHg. Корем на ниво на гръденния кош, симетричен, респираторно подвижен. Меко-еластични коремни стени, неболезнени при палпация. Запазена физиологична перисталтика. Черен дроб на ребрена дъга, слезка не се палпира увеличена. Сукусно реналис – двустренно отрицателно. ОДА – симетрични крайници, нормално подвижни, без отоци. Андрологичен статус – Дискретно полово окосмяване, липса на окосмяване в андроген зависимите зони, гинекомастия, микропенис, наличие на тестиси – слабо развити D = 1-2 см. **Параклинични изследвания** – от ПКК – без патологични изменения, от биохимични изследвания – Общ белтък, албумини, urea, креатинин, пикочна киселина, триглицериди, ХДЛ-холестерол, ЛДЛ, АсАТ, АлАТ, АФ и йонограма натрий, калий, хлор – без отклонения от референтни стойности, проведен орален глюкозо-толерантен тест – данни за хиперинсулинемия. Хормонални изследвания – проследи се тиреоидна функция –

интактна, кортизолова секреция и кортизолов ритъм – без отклонения, изследвани още растежен хормон – в референтни стойности, хипофизо-гонадна ос: **LХ** – 0.81 ПU/l (референтни стойности за мъже 1.24 – 8.62 ПU/l), **ФСХ** – 2.14 ПU/l (референтни стойности за мъже 1.27 – 19.26 ПU/l), **Тестостерон** – 0.21 нг/мл (референтни стойности за мъже 1.75 – 7.80 нг/мл), **E2** – 69 пмол/л (референтни стойности за мъже под 73 пмол/л). Проведе се ядрено магнитен резонанс (ЯМР) с цел изключване на пространство заемаш процес (ПЗП), разчитане: не се установяват огнищни лезии в мозъчния паренхим, интра- екстрааксиални ТУ формации, супра и инфратенториално, както и хематоми и хеморагии. Не се установиха интраселарни лезии, ангажиращи адено- и неврохипофизарния питуитарни дялове, както и хипофизарния инфундибулум. Кавернозни синуси, каротидни сифони и супраселарен анатомичен комплекс – в норма. **Нормална находка.** Други инструментални изследвания – ЕКГ – б.о., Ехокардиография – данни за митрална регургитация I стадий, лицева графия на длани – наличие на епифизарни фуги на вкорстване в радиусите, като при **незавършен костен растеж**. Проведоха се консултации с офтальмолог: данни за миопия, без патологични отклонения в очните периметри; УНГ – няма оплаквания от слуха и обонянието. Аудиометрия – в норма. На експозиция на оцет и спирт, подушва миризмата без усилие. **Диагноза** – хипогонадотропен хипогонадизъм. Препоръчано е извършване на LH-RH стимулационен тест с цел прецезиране нивото на засягане хипоталамус/хипофиза. **Терапия:** След извършване на теста.

Патофизиология, генитична компо-

нента и различни фенотипни изяви при пациенти със синдром на Калман/хипогонадотропен хипогонадизъм. Основният проблем при поставянето на диагноза синдром на Калман или други форми на хипогонадотропен хипогонадизъм е способността да се разграничи конституционалното закъсняване на пубертета и СК/XX<sup>(8)</sup>. Основните хормонални показатели са ниски нива на тестостерон и гонадотропини – ЛХ и ФСХ за мъже и ниски нива на естрогени с ниски нива ЛХ и ФСХ за жени. Невроните отговарящи за секреция на ГнРХ произлизат от област на развиващия се мозък наречена на латински *placodae neurogenicae* с ектодермален произход, след което се спускат през ламина криброза към структура наречена *bulbus olfactorius (BO)* където се генерира усещането за мириз. От тази зона в последствие се развива хипоталамусът. Проблеми свързани с развитието или миграцията на тези неврони водят до нарушения в секрецията на ГнРХ и нарушения в обонянието. Ниските нива на ГнРХ водят до смутена секреция на ЛХ и ФСХ, което респективно води до нарушение в пубертетното развитие. При СК BO липсва или не е напълно развита, което се изявява с липса на чувство за мириз – аносмия или силно намалено усещане за мириз – хипосмия. При други форми на ХХ BO се развива правилно, поради което чувството за мириз е запазено, но миграцията на ГнРХ-невроните е засегната, което води до нарушена секреция на ГнРХ. Корелацията в развитието между BO и ГнРХ невроните не е напълно ясна. Голяма част от хората с вродена липса на обоняние нямат нарушение в гонадните хормони<sup>(9)</sup>. В една и съща фамилия, с едни и същи гени за СК/ХХ, някои

членове могат да изявят СК с пълна липса на обоняние, други могат да имат ИХХ със запазено обоняние, а друга група могат да изявят изолирана аносмия и липса на нарушение в хормоналната секреция.

**Таблица 1.** Гени, които се асоциират със случаи на СК или ХХ, играят в развитието, миграцията или активността на невроните отговорни за секреция на ГнРХ и възможността им да стимулират продукцията на LH и ФСХ.

Име	Ген	Локус
KAL 1	KAL 1	Xp 22.3
KAL 2	FGFR1	8p11.2-p11.1
KAL 3	PROKR2	20p13
GnRH1	GnRH1	8p21-11.2
TAC3	TAC3	12q13-21
LEP	LEP	7q31.2
NELF	NELF	9q34.3
CHD7	CHD7	8q12.1
DAX1/NROB1	DAX1	Xp21.3-21.2
KiSS1	KiSS-1	1q32.1

Генетичната компонента при СК и останалите форми на ХХ не е напълно ясна, като близо 70% от случаите са с неизяснен генетичен дефект<sup>(10)</sup>. Статия публикувана през 2007 г.<sup>(11)</sup>, разглежда и предлага „двугенен“ модел за синдрома на Калман и другите форми на ХХ. Възможността за взаимодействие на два отделни генни дефекта в комбинация могат да обяснят разликата в клиничните симптоми дори и при случаи с фамилна изява на СК. СК и ХХ не съществуват, като две отделни понятия. Всяко едно от тези състояния могат да се изявят с различен спектър от симптоми и в различна тежест. Дори членове на една фамилия не изявяват до еднаква степен едни и същи симптоми. Случайте със СК/ХХ могат да

се разграничават в различни категории в зависимост от генната мутация, която е настъпила<sup>(1,4)</sup>. Тежестта може да варира от тотална липса на пубертет с аносмия до случаи със закъснял пубертет и наличие на обоняние.

### Заключение

Разпространението на идиопатичния хипогонадотропен хипогонадизъм и синдром на Калман е оценено в рамките на 1 на 10,000 раждания на деца от мъжки пол. Смята се, че се среща пет пъти по-често при мъже в сравнение с жени, въпреки че няма ясна генетична причина за това, дори два от генетичната дефекта с които се асоциира заболяването се срещат в X-хромозомата. СК и ИХХ се представят с всички видове генетично унаследяване – х-свързано, както и автозомно доминантно и рецесивно унаследяване. При изява на заболяването може да липсва фамилна обремененост (спорадични или изолирани случаи), но всяка изява на СК или ИХХ има вероятност да бъде предадена на бъдещите поколения. Описаният клиничен случаи се касае за изключително рядка фамилна форма на ХХ с различна фенотипна изява, като по анамnestични данни се установява засягане на три поколения. Подходът за диагноза и лечение на СК и ХХ е един и същ. Целта на медицинския специалист е навременно поставяне на диагнозата и започване на лечение. Късно поставената диагноза ограничава терапевтичните подходи и резултатите от евентуалното лечение.

### Библиография

- Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J et al. (2007). "Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism". *J Clin Invest.*

- 117 (2): 457–63.
2. MacColl G, Bouloux P, Quinton R (2002). "Kallmann syndrome: adhesion, afferents, and anosmia". *Neuron* 34 (5): 675–8.
3. Guo CY, Jones TH, Eastell R (1997). "Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover.". *J Clin Endocrinol Metab*. 82 (2): 658–65.
4. Mitchell AL, Dwyer A, Pitteloud N, Quinton R (2011). "Genetic basis and variable phenotypic expression of Kallmann syndrome: towards a unifying theory.". *Trends Endocrinol Metab*. 22 (7): 249–58.
5. Layman L. (2013). "Clinical Testing for Kallmann Syndrome.". *J Clin Endocrinol Metab*. 98 (5): 1860–1862.
6. Kallmann FJ, Schönfeld WA, Barrera SE (1943-1944). "The genetic aspects of primary eunuchoidism.". *Am J Ment Defic* 48: 203–236.
7. Maestre de San Juan, Aureliano (1856). "Teratología: falta total de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien existía una atrofia congenita de los testículos y miembro viril.". *El Siglo Médico* 3: 211–221.
8. Pitteloud N. (2012). "Managing delayed or altered puberty in boys.". *BMJ*. 345 (Dec 3): e7913
9. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, McKeown DA, Doty RL. (1996). "MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia". *AJR Am J Roentgenol*. 166 (2): 439–43
10. Nelly Pitteloud, Richard Quinton, Simon Pearce et al. (2007) "Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism" *J Clin Invest*. 2007;117(2):457–463
11. Catherine Dodé & Jean-Pierre Hardelin (2010) "Genetics of Kallmann syndrome" *Endocrine Abstracts* 22 S17.3

# Епидемиологични особености на вагинозите при пациенти с хронични вагинални оплаквания и предшестваща антимикробна терапия

Стеван Станев<sup>2</sup>, Кристина Хаджисеева<sup>2</sup>, Теодосия Николова<sup>2</sup>, Тихомир Дерменджиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Катедра „Микробиология и имунология”, ФФ, МУ – Пловдив

<sup>2</sup> Кръжок по Микробиология, МУ – Пловдив

e-mail: д-р Т. Дерменджиев – drdermendzhiev@mail.bg

## Въведение

Вагиналната симптоматика е честа причина за посещения в АГ-амбулатории. Синдромът „влагалищен флуор“ е един от най-трудните диагностични проблеми в практиката. Представата, че бактериалната вагиноза, вулвовагиналната кандидоза и трихомониазата са едва ли не единствените „виновници“ за ВФ е погрешна. Случаите на неадекватна, а често и ненужна антимикробна терапия не са изключение в специализираните амбулатории. Това се наблюдава най-често при пациенти, при които не се извършва обстоен клиничен преглед и нативна микроскопия и/или е „спестено“ лабораторното изследване на ВС. Тези жени формират специфична популация, която е обект на оправдан интерес.

## Цел

В това проучване си поставихме за цел да определим нивата на превалиране, възрастовите и сезонни особености на трите типа вагинози, при специфична популация пациенти с хронични вагинални оплаквания и предшестваща АМТ.

## Материал и методи

Проучени са 170 жени с хронична влагалищна симптоматика. Всички пациенти са лекувани локално и/или орално с различни антибактериални и анти-

микотични препарати през последните три месеца преди референтния преглед и МБИ на ВС в УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД гр. Пловдив.

Включващи критерии: пациенти на възраст  $\geq 18$  г. с хронични вулвовагинални оплаквания ( $\geq 3$  месеца) посетили АГ-амбулатории към ДБМП след поне един завършен курс антимикробна терапия, проведена през последните три месеца, предшестващи референтния преглед и МБИ на ВС.

Изключващи критерии: жени под 18 г.; бременни; пациенти с клинични и анамнестични данни за оствър вулвовагинит; пациенти с хронична вулвовагинална симптоматика, които не са третирани с антимикробни средства през последните три месеца.

## Микробиологични методи

Бактериална вагиноза: скорова система по Nugent (1); цитолитична вагиноза: адаптирана и допълнена система по Cibley & Cibley (2); влагалищна лактобацилоза: комплекс от критерии (по Horowitz и сътр.) (3). Диагнозата е основана на регистрираните от специалиста субективни и обективни клинични белези в КСПИ и на резултатите от МБИ.

**Епидемиологични методи:** предварително изготвена КСПИ (карта за събиране на първична информация).

**Статистически методи:** дескриптивен анализ, Х квадрат, вариационен анализ. Методите са реализирани чрез програма SPSS v 13.0

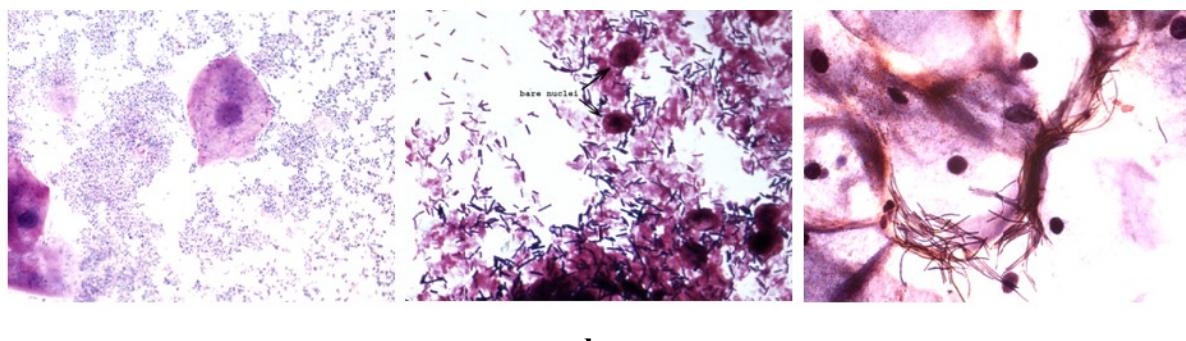
### Резултати и обсъждане

Средната възраст на изследваните пациенти е 32,05 г. Единственият пациент на 63 г. не принадлежи по дефиниция

към менопаузалната група.

От фиг. 2 се вижда, че monoинфекции (64.12 %) преобладават над смесенически инфекции (31.76%).

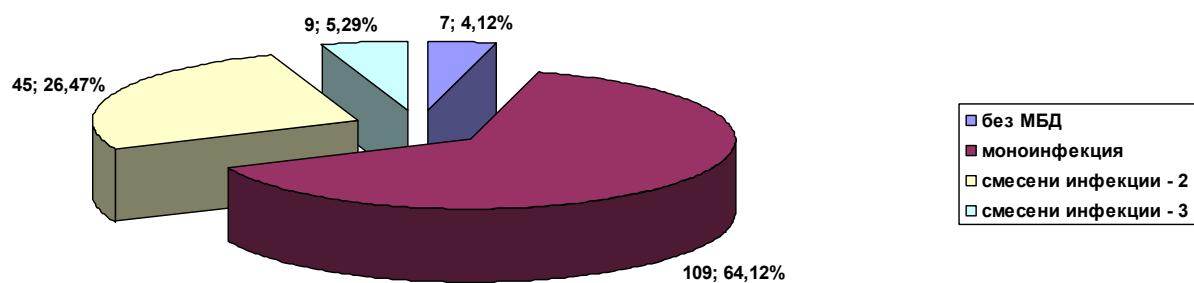
Проучената специфична популация се отличава с превалиране на аеробния вагинит и цитолитичната вагиноза, които преобладават по честота пред т.нар. „klassически“ вагинити (БВ, ВВК, ТВ).



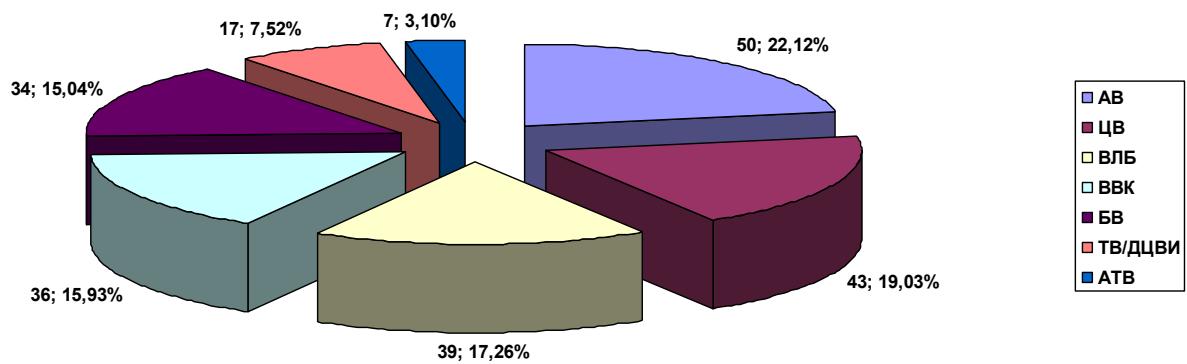
Характерна микроскопска картина на проучваните вагинози (оцв. по Грам, x1000): a – БВ, b – ЦВ, c – ВЛВ

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Error of Mean	Std. Deviation	Median
Възраст	18	63	32,05	0,67	8,70	30

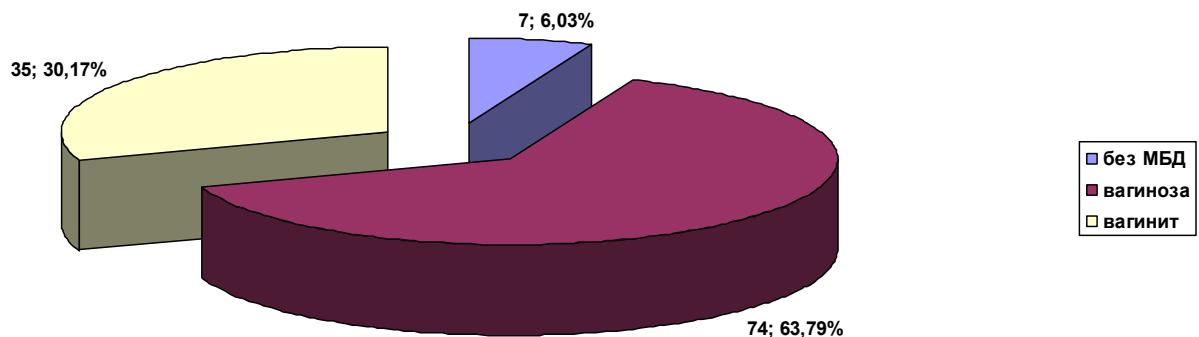
**Фиг. 1.** Средна възраст и възрастов диапазон на изследваните пациенти.



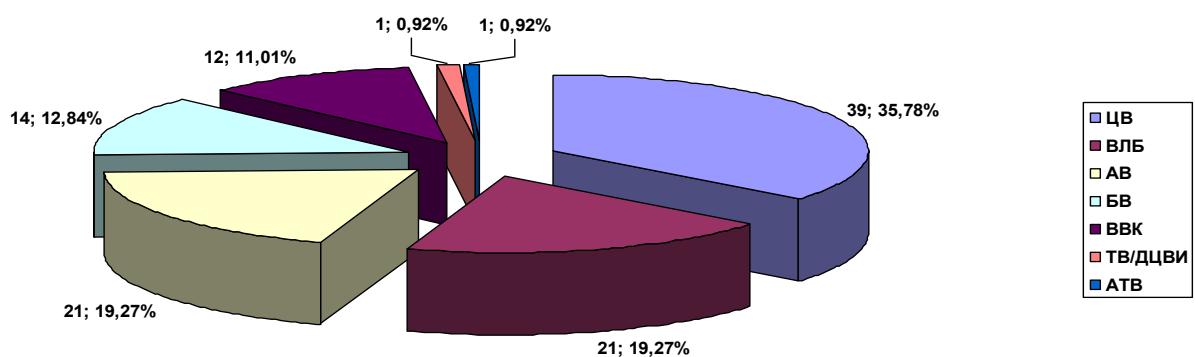
**Фиг. 2.** Здравен статус.



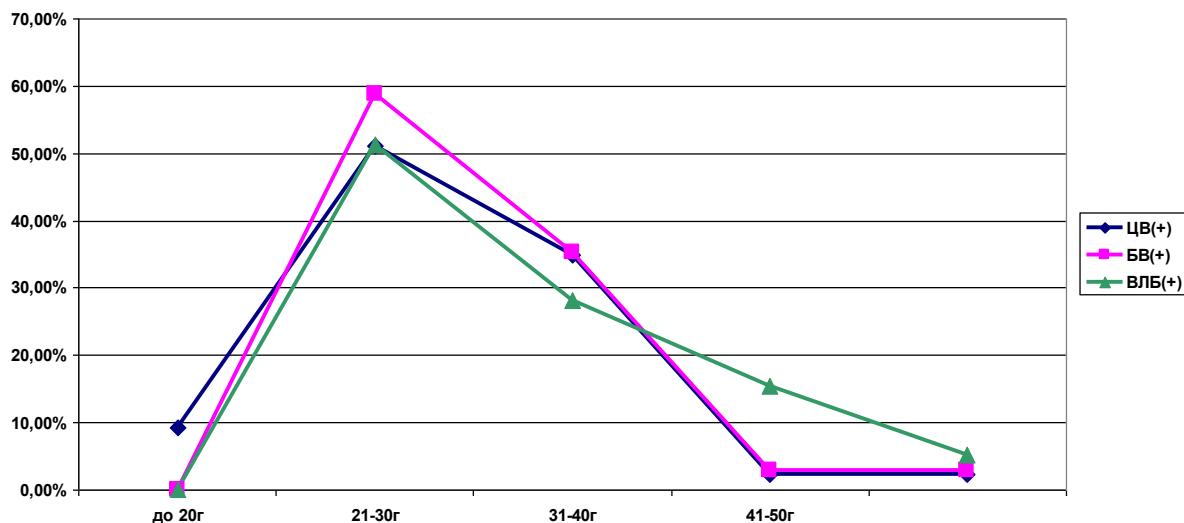
**Фиг. 3.** Общи нива на превалиране на вагинити и вагинози в популацията.



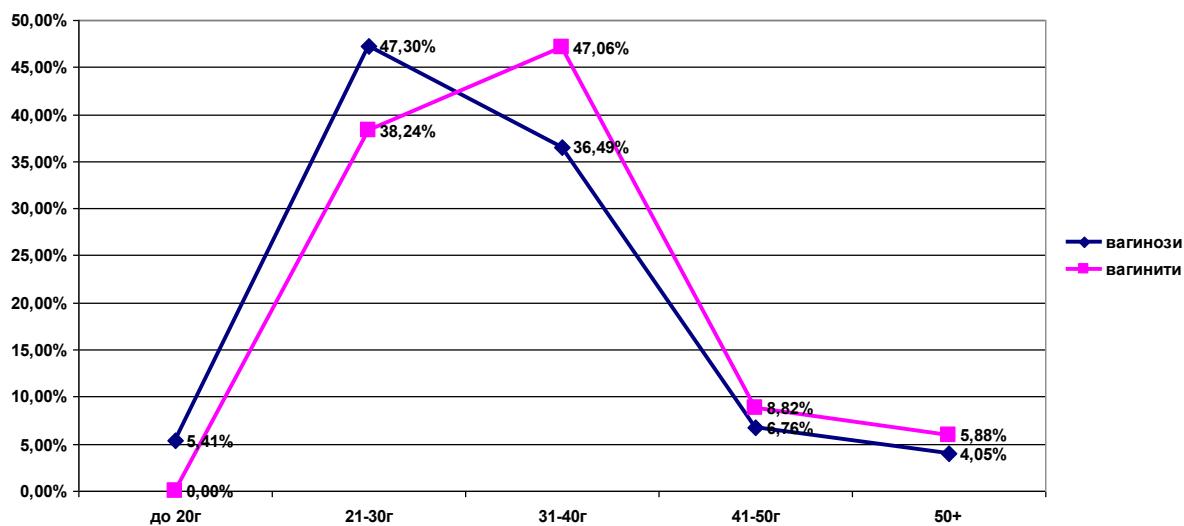
**Фиг. 4.** Съотношение вагинози/вагинити в популацията (моноинфекция).



**Фиг. 5.** Нива на превалиране на инфекциозните вагинити и вагинози (моноинфекции).



**Фиг. 6.** Възрастови особености при вагинозите.



**Фиг. 7.** Възрастови особености при две групи пациенти от изследваната популация: с вагиноза и с вагинит (моноинфекции).

### Изводи

Проучената специфична популация показва високо общо ниво на превалиране на вагинозите – 116 (51.33%) и на смесени ВИ – 54 (31.76%) (фиг. 2, 3 и 4). Инфекциозен вагинит или вагиноза не се установиха само при 7 (4.12%) от изследваните пациенти (фиг. 2). Във възрастовата група от 21 до 30 г., превалират вагинозите спрямо инфекциозните ваги-

нити. Последните се срещат най-често между 31–40 г. (фиг. 7). Не се установи връзка между бактериална вагиноза и вагинална лактобацилоза и фактора възраст ( $p > 0.05$ ). При цитолитичната вагиноза се доказва такава връзка ( $p < 0.05$ ) (фиг. 6 и 7). Не намерихме асоциация между трите типа вагинози и фактора сезонност ( $p > 0.05$ ) (фиг. 8).

## **Заключение**

Разпространението на вагинозите сред проучваната популация е високо, особено на ЦВ и ВЛБ, което може да е резултат от неточна или непълна първична диагноза, субоптимално използване ресурсите на МБЛ и/или неадекватна АМТ. Необходими са по-прецизни проучвания за изясняване ефекта от локално и орално приложените АМС върху влагалищната микрофлора и евентуалното им участие в развитието на тези състояния.

## **Библиография**

1. Robert D. Nugent, Marijane A. Crohn and Sharon L. Hillier, Reability of Diganosing Bacterial vaginosis is improved by a standartised method of Gram stain interpretation, Journal of Clinical Microbiology, Feb 1991, p. 297-301
2. Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1991;165: 1245-49
3. Horowitz BJ, Mardh PA, Nagy E, Rank EL. Vaginal lactobacillosis. American Journal Obstetrics Gynecology 1994;170:857-61
4. Donders G, Vereecken A, Bosmans E et.al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is didtinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. BJOG 2002;109:34-43
5. Egan ME,Lipsky MS.Diagnosis of vaginitis. Am Fam Phisician.2000;62:1095-1104

# Роля на магнезия в патогенезата на артериалната хипертензия

Красимир Костов<sup>1</sup>, Анелия Димитрова<sup>1</sup>, Снежана Тишева<sup>2</sup>, Аделаида Русева<sup>3</sup>,  
Милена Атанасова<sup>4</sup>, Александър Блажев<sup>4</sup>, Армине Григорян<sup>1</sup>, Константин Господинов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Физиология и патофизиология”, Сектор „Патофизиология”

<sup>2</sup>Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология”, Клиника по кардиология

<sup>3</sup>Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология”, ЦКЛ

<sup>4</sup>Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология”, Сектор „Биология”

Медицински университет – Плевен

e-mail: д-р Красимир Костов – dr.krasi\_kostov@abv.bg

## Въведение

Магнезият ( $Mg^{2+}$ ) е вторият най-разпространен вътреклетъчен катион и е кофактор в над 300 ензимни реакции. Участва в множество процеси регулиращи сърдечно-съдовата функция (1,2). При нормални физиологични условия нивата на  $Mg^{2+}$  в серума се поддържат в границите на тесен референтен диапазон – 0,7 до 1,1 mmol/l, което се осъществява чрез строг контрол върху стомашно-чревната абсорбция и бъбрецната му секреция (1). Малки промени в екстракелуларната и интраелуларната  $Mg^{2+}$  концентрация може да имат значителен ефект върху съдовия тонус, еластичност и растеж (3). Магнезиевият транспорт се осъществява чрез два основни механизма – трансцелуларен и парациелуларен (4). Трансцелуларният транспорт включва инфлуксни и ефлуксни транспортни системи.  $Mg^{2+}$  инфлукс се контролира от редица транспортери, като Mrs2p, SLC41A1, ACDP2, Mag T1, както и от специализирани катионни канали – TRPM6 и TRPM7 (transient receptor potential melastatin -6 и -7 cation channels) (5). TRPM6 се експресира главно в бъбреците и цекума, където регулира  $Mg^{2+}$  реабсорбция. TRPM7 се ек-

спресира повсеместно и неговата липса е летална (1).  $Mg^{2+}$  ефлукс се осъществява чрез  $Na^+$ -зависими и  $Na^+$ -независими пътища (5). В  $Mg^{2+}$  транспорт участват и  $Na^+/Mg^{2+}$  и  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$  помпа (1). Парациелуларният транспорт на  $Mg^{2+}$  е пасивен процес, който се осъществява през плътните междуклетъчни контакти на епителните клетки в интестиналния тракт и бъбреците. Той зависи от специални структурни белтъци – клаудини. Чревното усвояване на  $Mg^{2+}$  е свързано с относително ниската експресия на „затягящи” клаудини 1, 3, 4, 5 и 8. В бъбреците парациелуларния  $Mg^{2+}$  транспорт зависи основно от клаудини 16 (paracellin-1) и 19 (4).

**Промените в нивата на  $Mg^{2+}$  могат да допринесат за патофизиологията на хипертензията (3).  $Mg^{2+}$  играе важна роля в регулацията на артериалното налягане, като модулира съдовия тонус и реактивност (6) чрез различни механизми:**

1) Нарушенията на  $Mg^{2+}$  транспорт могат да предразположат към развитие на хипертензия и последващи сърдечно-съдови заболявания (5). Макар и осъ走得ни, данните докладвани до момента показват потенциалната регулаторна роля

на TRPM7 в поддържането на съдовата цялост (7). В съдовите клетки  $Mg^{2+}$  инфлукс се определя главно от TRPM7 чувствителни пътища и нарушенията на функцията на съдовите гладкомускулни клетки (СГМК) при хипертония може да бъде частично свързана с дефектна TRPM7 експресия или активност (1). TRPM7, включен като сигнална киназа участва в редица процеси засягащи СГМК – растеж, апоптоза, кохезия, контракция, цитоскелетна организация и миграция. Модулира се от вазоактивни агенти, като ангиотензин II (АТII) и различни въздействия върху съдовата стена – натиск, опъване, както и от осмотични промени. По този начин TRPM7 каналите променят вътреклетъчните нива на  $Mg^{2+}$  чрез повлияване на инфлукса и ефлукса и могат да бъдат свързани с дебюта и поддържането на хипертензията (1,5). TRPM7 се експресира и в ендотела, където играе важна роля във вътреклетъчната  $Mg^{2+}$  хомеостаза (8). TRPM7 модулира ендотелното поведение и всяко състояние, което води до повишаваща регулация на TRPM7 каналината експресия, напр. хипомагнезиемия или оксидативен стрес, може да увреди ендотелната функция (7). Това показва, че  $Mg^{2+}$  дефицит може да увеличи цитотоксичността на свободните радиали спрямо ендотелните клетки (9).

2)  $Mg^{2+}$  е естествен антагонист на йоните на  $Ca^{2+}$  (Фиг. 1).  $Ca^{2+}$  концентрации в цитозола са един от главните фактори определящи контрактилните свойства на СГМК.  $Mg^{2+}$  противодейства на  $Ca^{2+}$  и изпълнява роля на физиологичен  $Ca^{2+}$  блокер, подобен на този на синтетичните  $Ca^{2+}$  антагонисти (10).

3)  $Mg^{2+}$  модулира съдовия тонус и реактивност, чрез промяна на отговорите

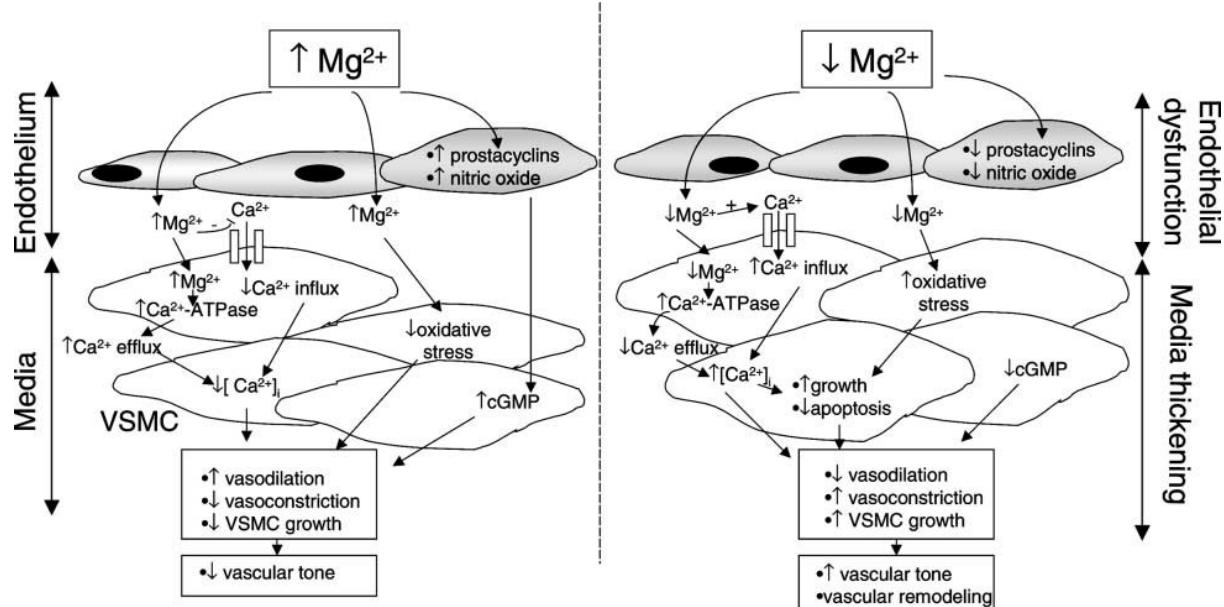
към редица вазоактивни вещества. Подобния на  $Ca^{2+}$  блокери ефект на  $Mg^{2+}$  води до продукция на простациклин ( $PGI_2$ ) и азотен оксид (NO), и променя съдовите отговори към вазоактивни агонисти (5). Тези ефекти могат да се дължат на промени в свързването на агонистите с техните специфични клетъчни мембрани рецептори и/или в производството на вазоактивни пептиди, като ендотелин-1 (ЕТ-1) и ангиотензин II (АТII), които са мощни вазоконстриктори и  $PGI_2$ , който е вазодилататор. Повишението на  $Mg^{2+}$  отслабват ЕТ-1 индуцираната контракция, докато понижените нива на  $Mg^{2+}$  я засилват (11).

4)  $Mg^{2+}$  модулира функцията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Секрецията на алдостерон (АС) от зона гломерулоза на надбъбречната жлеза е  $Ca^{2+}$  зависим процес. При хора  $Mg^{2+}$  инфузия намалява производството на АС, чрез инхибиране на клетъчния  $Ca^{2+}$  инфлукс. При  $Mg^{2+}$  дефицит се улеснява клетъчното  $Ca^{2+}$  навлизане, което може да стимулира производството и освобождаването на АС. Доказателство за това е, че при  $Mg^{2+}$  дефицитни плъхове са открити увеличени нива на АС и кортикостерон (10).  $Mg^{2+}$  дефицит повишава АТII индуцираната плазмена АС концентрация и продукцията на тромбоксан ( $TxA_2$ ) и вазоконстрикторни простагландини (PG). Обратно  $Mg^{2+}$  суплементация може да намали ефекта на АТII и да стимулира производството на вазодилататорни PG и NO (12).

5)  $Mg^{2+}$  играе важна роля в регулирането на ендотелната функция (Фиг. 1). Ниските нива на  $Mg^{2+}$  могат да потенцират развитието на ендотелна дисфункция чрез активиране на NF-kB (nuclear factor kappa B), който включва транскрипци-

она програма водеща до развитие на проинфламаторен фенотип (13). Ниския екстрацелуларен  $Mg^{2+}$  забавя ендотелната клетъчна пролиферация, стимулира адхезията на моноцити и повлиява синтезата на вазоактивни молекули като NO и PGI<sub>2</sub>. Ендотелната функция е значително увредена в модел на наследствена хипомагнезиемия при мишки. В сравне-

ние с контролите, в аортите на тези животни е намалено количеството на ендотелната азотноокисна синтаза (eNOS) и е повишена експресията на провъзпалителни маркери, като VCAM (vascular cell adhesion molecule), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) както и на TRPM7 каналния транспортер (7).



**Фиг. 1.** Патофизиологични ефекти на  $Mg^{2+}$  дисбаланс в съдовата стена (R. M. Touyz, Molecular Aspects of Medicine 2003, 24, 107–136).

6) Хипо- $Mg^{2+}$ -емията е свързана с възпаление и увеличено производство на свободни кислородни радикали (14) в съдовата стена, а те от своя страна допринасят за развитието на ендотелната дисфункция и съдово ремоделиране.  $Mg^{2+}$  дефицит значително повишава продукцията на различни проинфламаторни молекули, като TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, VCAM, PAI-1 и намалява експресията и активността на антиоксидантни ензими, като глутатион пероксидаза (GPx), CuZn супероксид дисмутаза (CuZn-SOD), каталаза. Намаляват също клетъчните и тъканните нива на важни антиоксиданти, като глутатион, витамин С, витамин Е и

селен (Se) (15).

7) Ригидността на артериалната стена се определя и от нейни структурни компоненти, като колаген и еластин.  $Mg^{2+}$  регулира колагеновата и еластиновата обмяна (3) както и структурата на екстрацелуларния матрикс (ЕЦМ).

Дефицитът на  $Mg^{2+}$  в съединителната тъкан води до забавяне на синтезата на всички структурни молекули (протеогликани, глюкозаминогликани, колаген и еластин) (16). Хиалуронсинтетазите HAS1, HAS2 и HAS3 съдържат  $Mg^{2+}$  йон в активния си център. От друга страна е известно, че инхибиторите на хиалуронидазата (ензимите разграждащи хиалу-

рона) зависят от концентрацията на  $Mg^{2+}$  иони. Така ниските нива на  $Mg^{2+}$  могат да доведат до понижена активност на хиалуронсинтетазите и в същото време до повишената активност на хиалуронидазата (16,17). Дефицитът на  $Mg^{2+}$  може да повиши активността на матричните металопротеинази (MMPs), вкл. колагенази, които започват да разграждат структурните компоненти на ЕЦМ и преди всичко колагена с по-голяма скорост. Разграждането на еластиновите влакна може значително да нарасне (до 2-3 пъти) в присъствие на  $Mg^{2+}$ . Дефицитът на  $Mg^{2+}$  е свързан с ниска еластазна активност и увеличаване броя на еластичните влакна (17). Трансглутаминазата е ензим, който формира напречните глутамин-лизинови връзки съединяващи веригите на еластина. Тя се активира от  $Ca^{2+}$  и инхибира от  $Mg^{2+}$ .  $Mg^{2+}$  може да инхибира и мед-зависимата лизилоксидаза (LOX), която също е свързана с напречното свързване на веригите на еластина и/или колагена (16,17). Допълнително недостигът на  $Mg^{2+}$  може да доведе до производството на дефектен колаген, еластин и фибронектин от фибробластите (18).

8)  $Mg^{2+}$  е важен кофактор на ензима делта-6-десатураза, който е скоростолимитиращ при превръщането на линоловата киселина в гама-линолова, която от своя страна се удължава до дихомо-гамалинолова. Последната е предшественик на PGE<sub>1</sub>, който е едновременно вазодилататор и тромбоцитен инхибитор. При понижен  $Mg^{2+}$  статус се нарушава продукцията на PGE<sub>1</sub>, което води до вазоконстрикция и повишиване на артериалното налягане (5).

9) Предполага се, че antagonизма на

$Mg^{2+}$  към  $Ca^{2+}$  може да предпази еластичните влакна от  $Ca^{2+}$  отлагане, като по този начин играе роля в поддържането на еластицитета на съдовете. Намалението на интрацелуларния свободен  $Mg^{2+}$  допринасят за артериалната ригидност при хипертензия и това може да обясни свързаното с възрастта намаляване на аортната разтежимост (3).

10) Допълнително  $Mg^{2+}$  дефицит може да допринесе за агрегация на тромбоцитите, инсулинова резистентност и хипергликемия, както и промени в липидния метаболизъм, които са важни за атерогенезата (3) и съдовите атеросклеротични промени.

### Цел

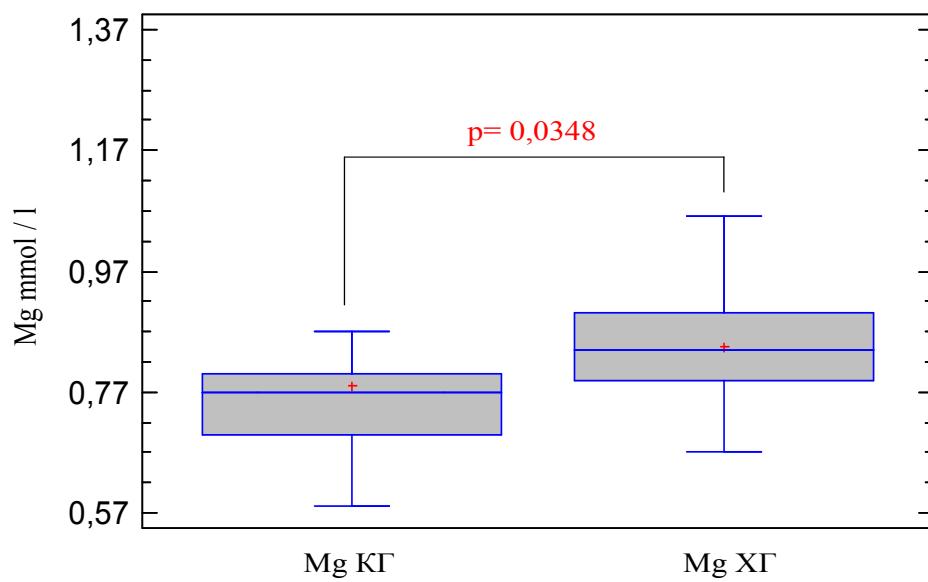
Изследването има за цел да установи дали съществуват разлики в серумните концентрации на  $Mg^{2+}$  при пациенти с артериалната хипертензия и нормотензивни лица.

### Материал и методи

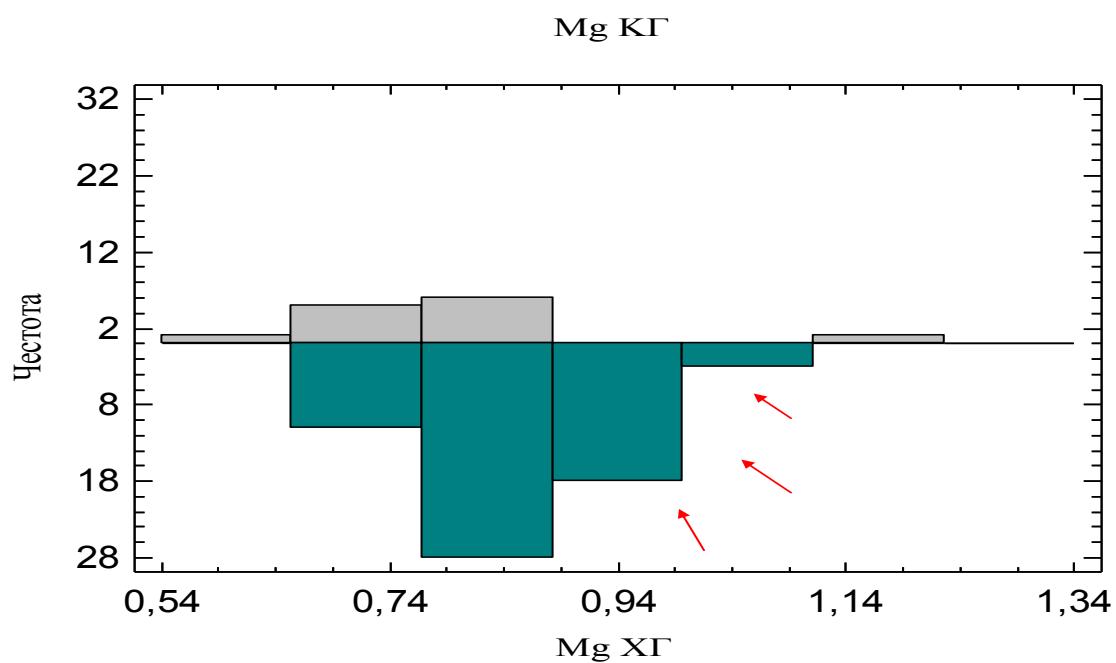
Сформирани бяха две групи: I група – 60 пациента с хипертензия – ХГ ( $AH \geq 140/90$ ); II група – 15 лица, контролна група – КГ ( $AH \geq 120/80$  и  $\leq 130/85$ ). Серумният  $Mg^{2+}$  е определен чрез количествен колориметричен метод. За анализите е използвана статистическа програма STATGRAPHICS.

### Резултати и обсъждане

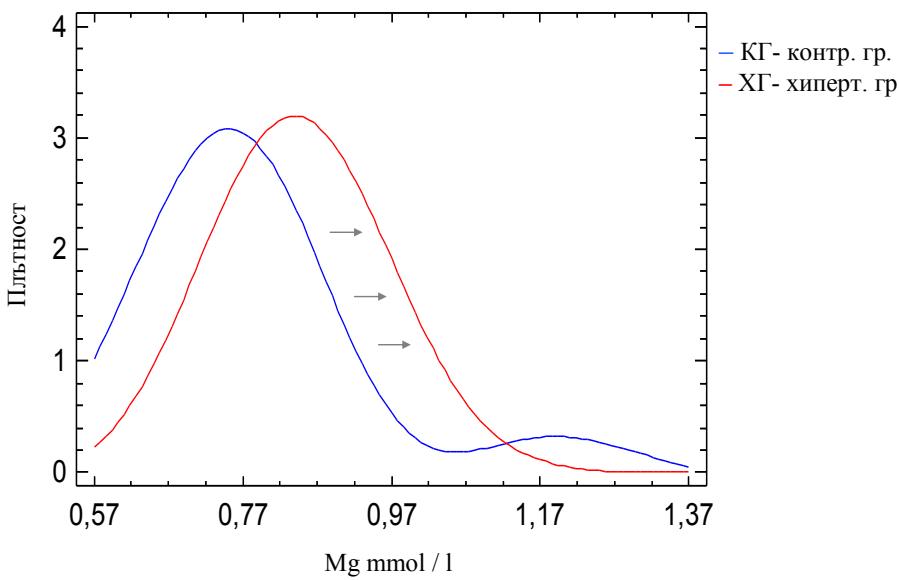
Установи се, че съществува статистически значима разлика в серумните концентрации на  $Mg^{2+}$  между ХГ спрямо КГ ( $p = 0,0348$ ) (Фиг. 2). В ХГ има тенденция да се поддържат по-високи концентрации на серумния  $Mg^{2+}$  (Фиг. 3), както и по-високи базални нива в сравнение с КГ (Фиг. 4).



**Фиг. 2.** Статистически значима разлика в серумните концентрации на  $Mg^{2+}$  (mmol/l) между XГ спрямо KГ ( $p = 0,0348$ ).



**Фиг. 3.** Разпределение на концентрациите на серумния  $Mg^{2+}$  (mmol/l) в KГ и XГ.



**Фиг. 4.** Разпределение на нивата на серумния  $Mg^{2+}$  (mmol/l) в КГ и ХГ.

Серумните концентрации на  $Mg^{2+}$  са по-високи в ХГ в сравнение с КГ ( $p = 0,0348$ ) (Фиг. 2). Това осигурява адекватен антагонизъм с йоните на  $Ca^{2+}$  в условията на повишен хемодинамичен стрес, както и по-ефективното модулиране на съдовите отговори към вазоактивните агенти. Повишенните базални нива на  $Mg^{2+}$  при хипертензия понижават допълнително степента на оксидативния стрес и възпалителния системен и съдов отговор.

### Изводи

Поддържането на по-високи концентрации на серумния  $Mg^{2+}$  при пациентите с артериална хипертензия е свързано с ключовата роля на този макроелемент в редица патогенетични механизми на заболяването.

### Библиография

- Paravicini T, Yogi A, Mazur A, Touyz R. Dysregulation of Vascular TRPM7 and Annexin-1 Is Associated With Endothelial Dysfunction in Inherited Hypomagnesemia. *Hypertension* 2009; 53: 423-429.
- Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012; 5(1): i3–i14.
- Cunha A, Medeiros F, Umbelino B, Oigman W, Touyz R, Neves M. Altered vascular structure and wave reflection in hypertensive women with low magnesium levels. *Journal of the American Society of Hypertension* 2013; 1–9.
- De Baaij J, Hoenderop J, Bindels R. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J.* 2012; 5: i15-i24.
- Houston M. The Role of Magnesium in Hypertension and Cardiovascular Disease. *J Clin Hypertens.* 2011;13: 843–847.
- Landau R, Scotta J, Smileya R. Magnesium-induced vasodilation in the dorsal hand vein. *Br Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 111: 446–451.
- Baldoli E, Castiglioni S, Maier J. Regulation and Function of TRPM7 in Human Endothelial Cells: TRPM7 as a Potential Novel Regulator of Endothelial Function. *PloS one* 2013; (8)3: e59891.
- Baldoli E, Maier J. Silencing TRPM7 mimics the effects of magnesium deficiency in human microvascular endothelial cells. *Angiogenesis* 2012; 15:47–57.
- Maier J, Malpuech-Brugere C, ZimowskaW, Rayssiguier Y, Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochimica et Biophysica Acta -Molecular Basis of Disease* 2004; 1689(1): 13-21.
- Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Mandal A, Das S, Ghosh S. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: A review. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2002; 238: 163–179.
- Sontia B, Touyz R. Role of magnesium in hypertension. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2006.

12. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003; 24: 47-66.
13. Ferrè S, Baldoli E, Leidi M, Maier J. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFkB. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010; 952–958.
14. Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez L. Magnesium homeostasis and aging. *Magnesium Research* 2009; 22 (4): 235-46.
15. Belin R, He Ka. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnesium Research* 2007; 20 (2):107-29.
16. Торшин И, Громова О. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Рус. мед. Журн.* 2008; 4: 230-238.
17. Чурилина А, Москалюк О, Чалая Л, Якубенко Е, Эрлихман К. Роль магния в формировании дисплазии соединительной ткани. *Современная педиатрия* 2009; 4(26): 44-48.
18. Автандилов А, Дзеранова К, Пухаева А, Манизер Е. Магний и пролапс митрального клапана. Эффективность и точки приложения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010; 6(5): 677-684.

# Consequent complications from late recognized congenital heart defects

Petra Vasileva, Marina Maydozyan, Svetlin Tsonev, Stefan Naydenov, Temenuga Donova

Medical University, Sofia, Bulgaria, Department of Internal Diseases  
University Hospital Alexandrovska, Clinic of Cardiology

## Introduction

Congenital heart defects (CHD) include abnormalities of the heart due to aberrant embryonic development of a normal structure or failure of such a structure to progress beyond an early stage of embryonic or fetal development – including atrial and ventricular septal defects. The aberrant patterns of flow, created by an anatomical defect may, in turn, significantly influence the structural and functional development of the remainder of the circulation. Atrial septal defect is one of the most commonly recognized congenital cardiac anomalies in adults.

Congenital heart diseases are about 1% of all live births in the general population. There are about 1 million Americans affected in the 2000 year, compared with an estimated 300 000 in 1980, and 1,4 million are anticipated in 2020. Approximately 85% of these patients reach adulthood because of successful medical management on time or due to successful adaptation. Half of these patients are at significant risk of premature mortality, or future complications of their conditions and treatments.

Recent data shows that adult female patients with CHD have a 33% higher risk of pulmonary hypertension, leading to pulmonary embolism and heart failure.

## Aim of the study

To investigate the incidence and complications of late recognized CHD.

## Case studies and methods

Retrospective case study including 10 adult patients admitted at the Department of Internal Diseases, Clinic of Cardiology, University Hospital Alexandrovska, 9 female and 1 male, for the period from March 2009 to March 2014, late diagnosed with CHD. Each patient underwent TTE diagnostic and in two a TEE method was required for more accurate diagnostics sake.

## Results and discussion

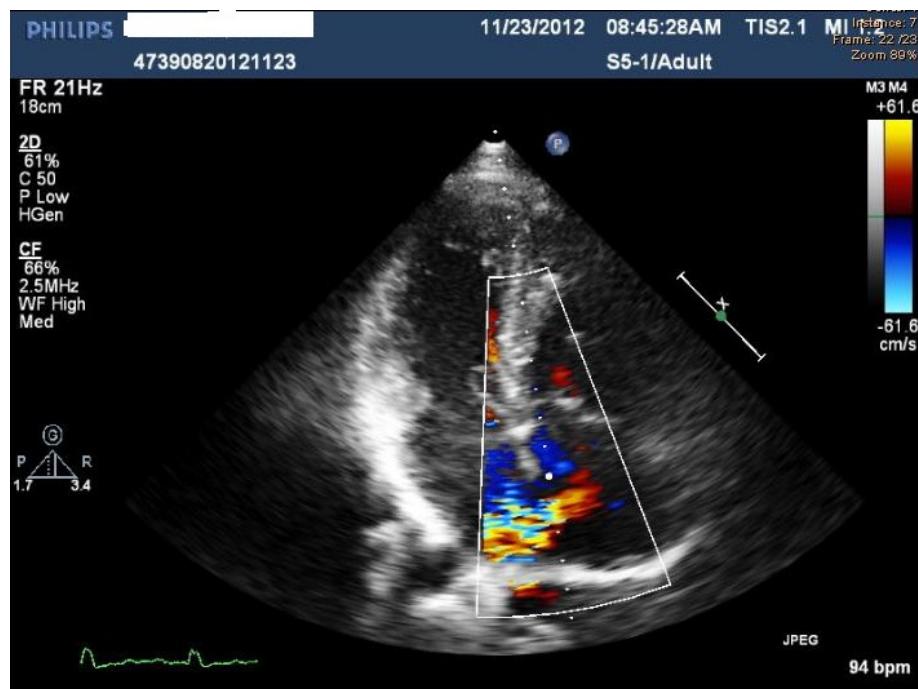
The average age of included patients is 55,5 (44–76). According to the instrumental data (TTE, TEE) in 5 (50%) patients there is atrial septal defect (ASD) and in 5 (50%) – ventricular septal defect (VSD). One female patient is diagnosed with ASD and the defect is surgically corrected at the age of 33. The patient is now 43 years old, and despite the intervention, currently manifests incomplete right bundle branch block, chronic congestive heart failure, and pulmonary hypertension (PH). Another female patient, age 39, is diagnosed with TTE and TEE with ASD (a left to right shunt – 2,5 mm), causing pericardial effusion, PH (~65%) and dilatation of the right ventricular (39 mm). The patient is directed to surgical treatment and the TTE reexamination 3 months after the intervention demonstrates a reduction of the PH by ~32% and of the right ventricular (32 mm). The other 8 cases are separated respectively into VSD in 4 (50%) of the cases and ASD in the oth-

er 4 (50%) cases. The patients with VSD are complicated with rhythm and conductive abnormalities as atrial fibrillation and incomplete right bundle branch block. In one patient infective endocarditis of the tricuspid valve is present. All patients with

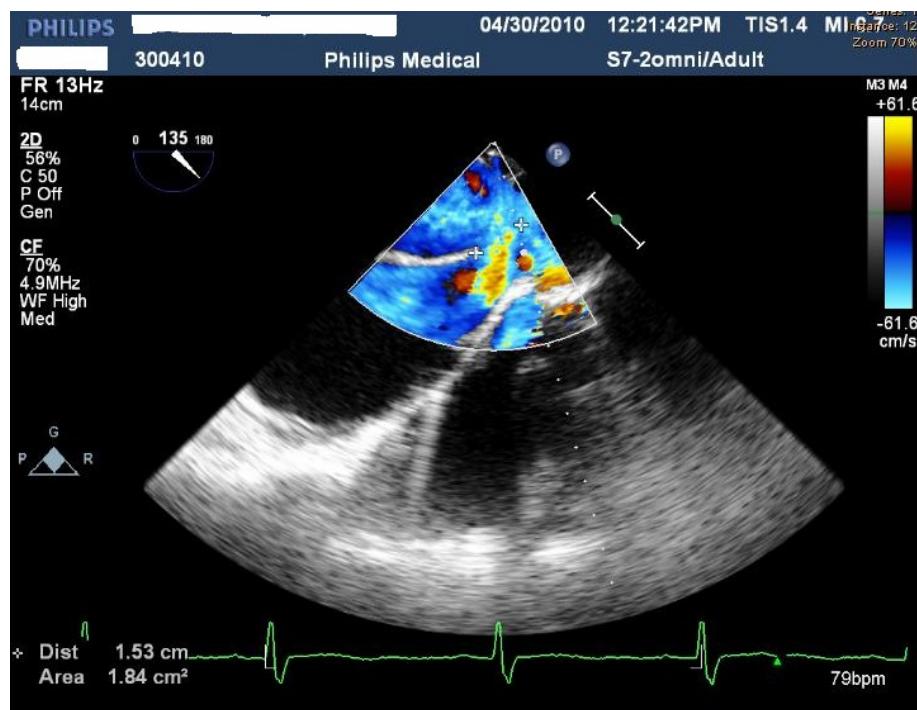
ASD have instrumental and clinical data for right ventricular volume overload and pulmonary hypertension. Half of these patients are with clinical data for chronic congestive heart failure III or IV class by NYHA.



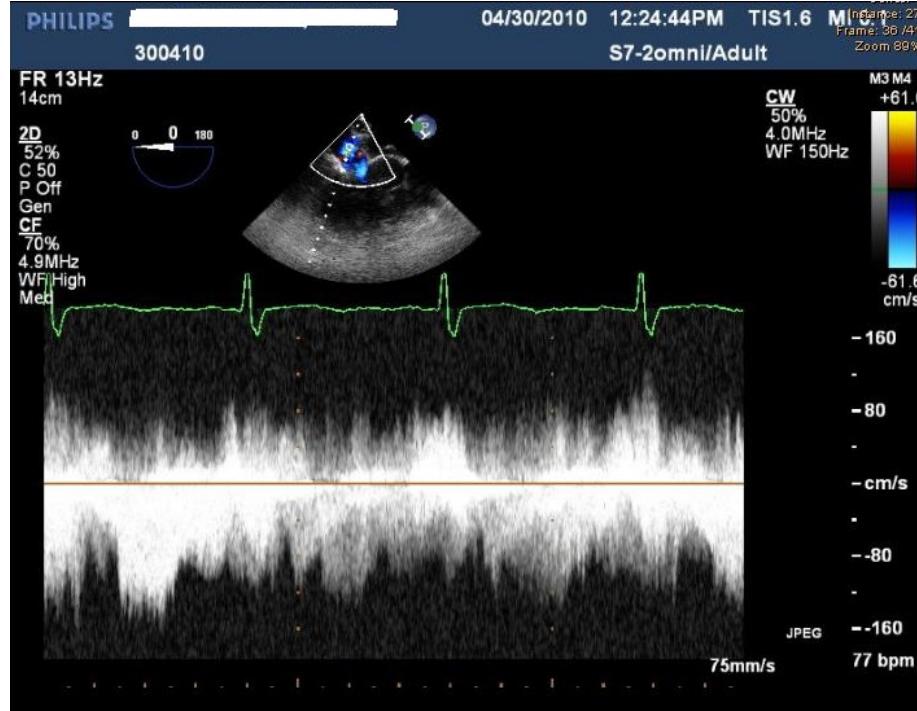
**Fig. 1.** TTE in patient with ASD (4 chamber view).



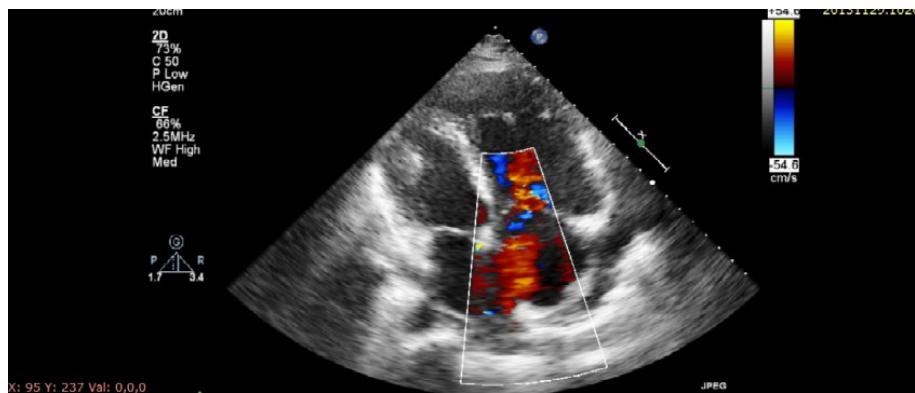
**Fig. 2.** TTE in patient with ASD.



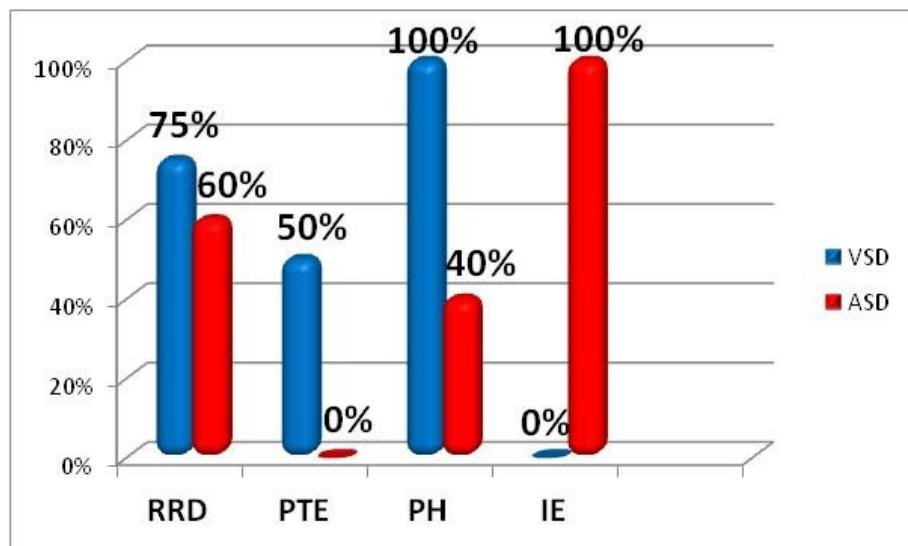
**Fig. 3.** TEE in patient with ASD.



**Fig. 4.** CW Doppler in patient with ASD and mild left to right shunt.



**Fig. 5.** TEE in a patient with ASD and left to right shunt.



**Fig. 6.** Complications among studied group of patients with CHD.

## Conclusions

Despite the very low incidence of late found CHD, they are to be considered when looking for clinical explanation for complications like pulmonary hypertension, pulmonary embolism, rhythm and conductive disorders and last but not least – infective endocarditis.

## References

1. Braunwald. Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. 2001. 43:1505-1618.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> ed. 2008. p. 1458-1465.
3. Marelli A et al. Congenital Heart Disease in the General Population: Changing Prevalence and Age Distribution 2007. p. 163 - 172.
4. Mulder B. Epidemiology of adult congenital heart disease: demographic variations worldwide 2012. p. 505 - 508.

# Неинвазивна образна диагностика при васкуларни малформации на главния мозък

Д. Златарева<sup>1</sup>, М. Ал-Амин<sup>1</sup>, В. Грудева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по образна диагностика, Медицински университет, София,

<sup>2</sup> Отделение по образна диагностика, УСБАЛССЗ „Св. Екатерина”

e-mail: д-р Дора Златарева – dorazlat@yahoo.com

## Въведение

Компютъртомографската ангиография (КТА) и магниторезонансната ангиография (МРА) са неинвазивни методи на образна диагностика, които представляват нормалната анатомия и малформациите на съдовете на главния мозък. Интракраниалните васкуларни малформации се диагностицират все по-често с нарастване приложението на компютърната томография (КТ), КТА, магнитния резонанс (МР) и МРА. В практиката най-често се установяват артериовенозни малформации (АВМ), кавернозни малформации, венозни аномалии (малформации), капилярни телеангиектазии и дурални артериовенозни фистули [1]. АВМ съставляват 25% от интракраниалните васкуларни малформации, като в 85% се срещат супратенториално. Тези конгенитални васкуларни малформации са изградени от хранещи артерии,nidus и дрениращи вени. АВМ са най-честите симптоматични васкуларни малформации. Клинически се представят чрез хеморагия (паренхимна, субарахноидна или интраветрикуларна), епилептични припадъци, главоболие или са инцидентни находки при асимптомни пациенти (в 15%) [1].

Кавернозните ангиоми или каверномите са васкуларни малформации, изградени от синусоидален тип съдове разположени близо един до друг, без мозъ-

чен паренхим помежду им. Те съставят 5-10% от малформациите на ЦНС. Най-честата локализация на каверномите е супратенториално – в 75%. Клиниката на кавернозните ангиоми е разнообразна. Около 40% от тях са бессимптомни [2]. Останалите най-често се манифестират с епилептичните припадъци, огнищна неврологична симптоматика и главоболие. Възможна е и остра паренхимна хеморагия със съответната неврологична изява.

Венозните малформации (аномалии) са най-честите мозъчни васкуларни малформации. Те са конгенитални и се счита, че представляват персистиране на примитивните ембрионални дълбоки вени. По-голямата част от венозните малформации са бессимптомни. В 15-20% са асоциирани с каверноми.

**Целта** на изследването е да се проучат компютъртомографските и магниторезонансните находки при пациенти със симптомни и бессимптомни мозъчни васкуларни малформации.

## Материал и методи

Анализирани са КТ и МР находки при 31 пациента (19 мъже, 12 жени) с васкуларни малформации на главния мозък. Изследваните са на възраст от 11 г. до 62 г., средна възраст 44,5 г. На 29 пациента е проведен магнитен резонанс с напрегнатост на полето 1,5T. Използвана

е стандартна бобина за глава с 256x256 или 512x512 матрица, дебелина на срезовете 4 мм или 5 мм и разстояние между тях 0,8 до 1 мм. Изследването е проведено по протокол, който включва сагитална T1W SE, аксиална T2 FSE, аксиална FLAIR секвенция, 3D TOF магнитнорезонансна ангиография и аксиална градиентна секвенция (T2\*).

Мултидетекторна 64 срезова компютърт томографска ангиография е извършена на три пациента. С двуглав инжектор е аплицирана йодсъдържаща нейонна контрастна материя 50 мл. Нативна КТ е проведена при двама пациента с каверноми като в последствие е извършен магнитен резонанс за характеризиране на находките и изключване на множествени каверноми.

Образите са анализирани на работна

станция, където са проведени и реконструкции Maximum Intensity Projection (MIP), Volume Rendering (VR), 3D.

### **Резултати и обсъждане**

От изследваните болни само 5 са асимптомни (16,1%) като при тях васкуларните малформации на мозъка са инцидентна находка. В **Таблица 1** са представени клиничните синдроми при изследваните пациенти.

В настоящото проучване при 18 пациента (58%) са установени кавернозни малформации (солитарни – при 16, множествени – при 2).

Метод на избор за образна диагностика на кавернозните ангиоми е МРТ поради високата специфичност и сензитивност на метода. При ангиографските изследвания тези лезии са окултни.

**Таблица 1.** Клинични синдроми при пациенти с мозъчни васкуларни малформации

Епилептични припадъци	Главоболие	Огнищна невроло- гична симптоматика	Хеморагия	Безсимптомни
15	6	4	1	5

В нашата серия при провеждане на нативна КТ са установени хиперденсни окръглени находки, които на последващия магнитен резонанс се представят с образ на каверном. Според различните проучвания церебралните каверноми се характеризират с малки безсимптомни хеморагии, ограничени в лезиите. Много редки са случаите на значими мозъчни хеморагии. Хемоглобин деградационните продукти – метхемоглобин, хемосидерин и феритин в кавернома влияят на характеристиките на съседната тъкан и позволяват детекцията им на МРТ. Градиентните секвенции са с висока сензитивност при установяване на каверномите, особено при мултиплени форми (3).

При един от изследваните пациенти след приложение на градиентна секвенция установихме значително повече на брой каверноми в сравнение със T2 спин ехо секвенцията.

Каверномите могат да нарастват значително. Съществуват различни хипотези за увеличението на размерите им. Според някои автори това се дължи на повтарящи се микрохеморагии, докато според други причината е в реканализиране на тромбите.

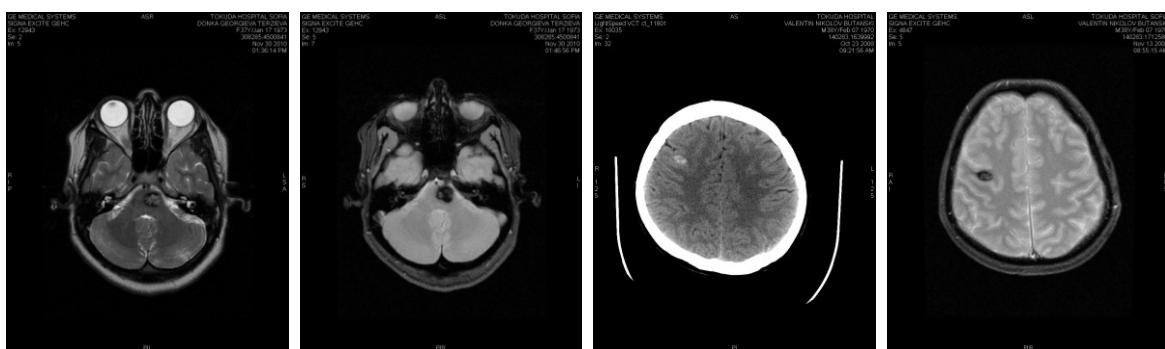
Според МРТ образ каверномите могат да се разделят на 4 групи [4]:

1. Субакутна хеморагия – На T1W секвенцията се изобразява като хиперинтенсен център поради наличието на мет-

хемоглобин. На T2W секвенцията – хиперинтенсен център и хипоинтенсно хало, което се обяснява със съдържанието на хемосидерин и феритин.

2. Локализирана хеморагия, ограничена с глиоза и хемосидерин в мозъчната тъкан. Представя се като мрежовидно ядро на T1W и T2W секвенциите и хипоинтенсен пръстен на T2W секвенцията.

3. Хронична резорбирана хеморагия с наличието на хемосидерин в лезията. Представя се хипо- или изоинтенсна на T1W образите, хипоинтенсна на T2W образите и значително хипоинтенсна на градиент T2W секвенцията.



**Фиг. 1А, 1Б.** 37 г. Жена с каверном в лявата половина на понса, T2 SE и T2\* обраzi, **1В** – мъж на 38 г, КТ – хиперденсна находка вдясно фронтално, **1Г** – T2\* същия пациент.

При 10 от пациентите (32,3%) установяваме АВМ, които клинически се представят с главоболие или епилептични припадъци. При трима пациента диагнозата е поставена въз основа на КТА образ, а при 7 е проведена МРА поради измененията, видими на стандартния магнитен резонанс.

КТА и МРА откриват дори малките артериовенозни малформации. При реконструираните КТ и МР обраzi се демонстрират хранещите артерии, нидуса и дилатираните дрениращи вени. На нативната КТ в 25-30% може да се визуализират калцификати, каквито не сме

4. Много малка кавернозна малформация с вид на телеангиектазия – малки пунктиформни лезии. Те са видими само на градиентните T2 секвенции, чувствителни за разпадните продукти на хемоглобина.

В настоящото проучване установяваме каверноми от 4 основни типа на МР находките като при един пациент с множествени лезии в две се диагностира хеморагия, което е причина за остро настъпила неврологична симптоматика. На **фигура 1А, Б, В, Г** са представени МР и КТ находки при пациенти с каверноми.

установили в изследваната от нас серия пациенти. Магнитният резонанс е полезен при диагностика на тези васкуларни малформации, като съдовете се представят като „flow void“ на T1 и T2 SE секвенции. Класическата МР находка на нидуса като безсигнални зони, пътно разположени една до друга като пчелна пита позволява диагностиката на АВМ на магнитен резонанс. Сигналната характеристика може да варира според посоката на движение и скоростта на кръвотока, наличието на оток, отсъствието или наличието на хеморагия и давността ѝ [5]. Повече детайли се представят от МР ан-

гиография. Техниката 3D позволява представяне на съдовете без контрастна материя като секвенцията не удължава значително протокола на изследване и бързо може да се извърши реконструкция. Безконтрастната ангиография притежава предимството, че избягва риска от нефрогенна системна фиброза особено при пациенти с нарушена бъбречна функция. На **фиг. 2А** и **фиг. 2Б** са представени МР изменениета при част от пациентите.

При трима пациента (9,7%) от изследваната серия се изобразяват като случайна находка венозни малформации (**Фиг. 3**). При двама пациенти венозните

малформации са съчетани с наличие на каверноми. При всички пациенти диагностиката поставихме въз основа на типичният образ от дилатирани медуларни вени, конвергиращи към голяма дълбока или повърхностна вена с нормален околнен мозъчен паренхим [1]. Предвид честото съчетание на тези малформации с каверноми, считаме, че при диагностиката им винаги е необходимо към рутинния протокол на изследване на мозъка да се добави и градиентна секвенция. Двама от изследваните имат съчетание на венозна аномалия с каверном.



**Фиг. 2А, 2Б.** Мъж на 27 г. с епилептични пристъпи, МР и МРА на артериовенозна малформация темпоропариетално, **1А** Аксиална T2 секвенция, **1Б** 3D TOF секвенция, **Фиг. 3.** Жена на 26 г. с мултиплена склероза, инцидентна находка – венозна малформация в десния ponto cerebellare – аксиална T1 секвенция след апликация на контрастна материя.

### Заключение

Най-честите находки в изследваната серия са каверномите, при които метод на избор за диагностика е магнитния резонанс. Компютъртомографската и магниторезонансната ангиография въз основа на типичните находки позволяват диагностициране на АВМ и дават информация, необходима при планиране на ендovаскуларна терапия. Венозните малформации са случаена находка, но установяването им изисква търсене на асоцииран с тях каверном.

### Библиография

1. Tsioris, A.J., Sanelli, P., Comunale, J., Case-Based Brain Imaging. 2013, New York, Stuttgart: Thieme 706.
2. Batra, S., Lin, D., Recinos, P., Rigamonti, D. Cavernous malformations:natural history, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol 2009;5:659-670
3. Lehnhardt, F.G., von Smekal, U. et al, Value of gradient echo magnetic resonance imaging in the diagnosis of familial cerebral cavernous malformation. Arch Neurol 2005; 62:653-658
4. Lin D., Neuroimaging of cavernous malformations in Cavernous malformations of the nervous system, ed Rigamonti D, Cambridge University Press 2011, pp49-54
5. Barkovich, A.J., Arteriovenous malformations, in Diagnostic Imaging Pediatric Neuroradiology. 2007, Amirs: Salt Lake City p. I:7-22-25

## **Сесия VI – Дентална медицина**

### **Оценка на поведението на децата в дентална среда – ключ към успешната работа на денталния лекар**

*Мария Шиндова, Ани Белчева*

Катедра „Детска дентална медицина”, Факултет по дентална медицина,  
Медицински университет – Пловдив

*e-mail: д-р Мария Шиндова – mariya.shindova@gmail.com*

#### **Въведение**

Оценката на поведението на децата е едно от най-важните умения на денталния лекар. Разработени са редица скали за категоризиране на поведението, които се базират на двата основни метода за оценка – праксиологично наблюдение и запис на поведението и неговият последващ анализ [1]. От 1962 година до днес са разработени редица скали за категоризиране на детското поведение [2]. Frankl и кол. предлагат инструмент за оценка на поведението Frankl Rating Scale /Поведенческа скала на Frankl/, която се състои от четири степени, означени с цифри от 1 до 4, като всяка от тях означава и дефинира специфично поведение [2]. Въпреки че днес тя е най-често прилаганата скала в практиката на денталния лекар, в нея не са посочени точно определени критерии от поведението, които да отнасят пациента към съответната категория. Kurosu и кол. предлагат скала за оценка на поведението Behaviour Evaluation Scale /BES/, която класифицира поведението на децата, като включва 37 точно дефинирани поведенчески характеристики за наблюдение [1,3]. Въпреки това предимство, тази добре позната в Япония скала се прилага

трудно в ежедневната клинична практика, поради невъзможността от едновременно наблюдаване на всичките критерии в поведението.

Цел на настоящото проучване е оценка на поведението на децата и определяне на доминиращите поведенчески характеристики за съответните групи.

#### **Материал и методи**

Настоящото изследване включва 42 деца между 6 и 12 години (средна двъзраст =  $7.51 \pm 1.5$ ), случайно подбрани при посещението им в катедрата по Детска дентална медицина, ФДМ – Пловдив по повод лечение през периода май – декември 2013 година, независимо от тяхната степен на дентален страх и тревожност. Преди началото на денталната визита, в чакалнята родителите попълват информирано съгласие за участие на децата им в провежданото изследване. Пациентите срещат лекуващия лекар за първи път. На всеки пациент е направен клиничен преглед и видеозапис на прегледа с цел оценка на поведението. Използваните скали са Поведенческа скала на Frankl [табл. 1] и модифицираната скала за оценка на поведението на Kurosu. Записите са оценени от двама

лекари, независимо един от друг.

Kurosu и кол. предлагат скала за оценка на поведението Behaviour Evaluation Scale /BES/, която класифицира поведението на децата и включва 37 поведенчески характеристики. Тъй като някои от тях са свързани с регистриране на движенията на езика и не могат да бъдат оценени на записа, скалата е модифицирана и 8 от 37 критерии са изключени от оригиналния вариант на скалата. При

**Таблица 1.** Поведенческа скала на Frankl

Категория	Поведение	Определение
I категория	Силно негативни	Отказват лечение, оказват съпротива, силен страх и плач.
II категория	Слабо негативни	Страхливи, плачат, нервничат, оказват слаба съпротива.
III категория	Слабо позитивни	Възприемат лечението, но са предпазливи и резервириани, задават въпроси.
IV категория	Силно позитивни	Проявяват интерес към процедурите, липсват признаци на страх, осъзнават нуждата от лечение, добро разбирателство.

### Резултати и обсъждане

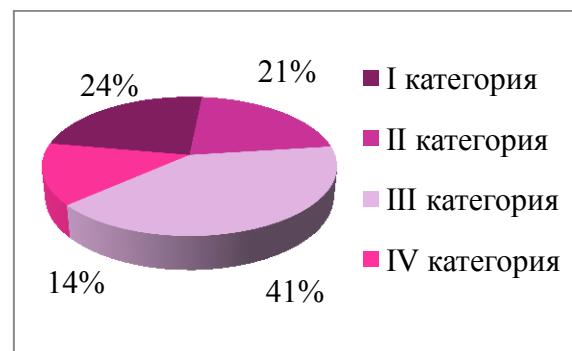
За съгласуване между оценките на двамата дентални лекари е изчислен Cohen's Карпа коефициент 0,749, което показва съществена степен на съгласуваност между двамата изследователи [4].

Класификацията на поведението според скалата на Frankl показва, че 17 пациенти (40.5%) показват слабо позитивно поведение, 10 пациента (23.8%) силно негативно поведение, 9 пациента (21.4%) слабо негативно поведение, а само 6 пациента (14.3%) имат силно позитивно поведение (Фиг. 1). Относителният дял на децата със слабо позитивно поведение (категория III) според Поведенческа скала на Frankl е най-голям, следвани от първа, втора и четвърта категория. Тези резултати съвпадат с данните от изслед-

оценяването на поведението за всяка една характеристика екзаминаторът отбелязва „Да” или „Не” след подробен преглед на видеоматериала. Те са разделени в три категории, означени с цифри от 1 до 3, които показват три групи детско поведение с нарастваща степен на трудност относно повлияването му.

Получените данни са нанесени в създадени за целта работни карти и е направен статистически анализ.

ванията на редица автори [1,5]. Tatable и кол. [1] намират, че най-често срещаната оценка на поведението е категория III, следвана от категория IV, I и II. Причината най-вероятно е различният дизайн на проучванията.



**Фигура 1.** Относителни дялове на категориите детско поведение според Поведенческата скала на Frankl.

Поведенческите характеристики при използване на модифицираната BES, разпределени в три групи с нарастваща степен на трудност, относно повлияване на поведението, и разпределението на относителния дял на всяка поведенческа характеристика в изследваната група са представени в таблица 2. Най-показателните поведенчески характеристики, които се срещат в над 88% от случаите, са „Разглежда денталното оборудване”, „Гледа в пръстите на денталния лекар”, „Гледа в лицето на денталния лекар”, „Оглежда се наоколо”, „Поклаща крака”. По-голямата част от тях са свързани с лицевото изражение и движението на очите. Настоящите резултати се различават от резултатите на Shinohara и кол. [1], според които най-често наблюдаваните характеристики в поведението са свързани с движенията на крайниците. Това се обяснява с по-малката възраст на изследваните пациенти и липсващата при нея възможност за фиксиране на погледа. От друга страна резултатите ни са в съответствие с получените по-късно от същия колектив резултати при изследване на друга възрастова група [3]. Това най-вероятно е свързано с характерния за периода на средна детска възраст стремеж за събиране на информация, с която децата формулират собствени осъзнати познания за тълкуване на различните ситуации [6].

За дефиниране на две групи пациенти според поведението им в дентална среда е избран статистически метод – кластерен анализ. При анализиране на връзките между получените резултати от приложените два метода на кластерен анализ и групите поведение според скалата на

Frankl, се вижда че кластерите от K-means Cluster Analysis (Кластер анализ на K-средните стойности) могат да бъдат клинично приложими (табл. 3).

В проучвания контингент чрез кластерен анализа се извеждат два кластера: Кластер 1: деца, които не сътрудничат при лечение и Кластер 2: деца, които сътрудничат при лечение, които са използвани при получаване на следващите резултати от анализа на дървото на решенията (decision analysis). Фигура 2 показва резултатите от анализа на дървото на решенията, като поведенческите критерии, разположени по-високо в дървото на решенията са по-важни при групиранието на поведението от тези, разположени по-надолу. В групата на децата, които не сътрудничат при лечението, се отдиференциират шест ключови поведенчески критерии: „Потрепва от страх”, „Креши „Не, не””, „Плаче тихо”, „Лицето му застива от страх”, „Задържа ръцете на денталния лекар”, „Креши „Боли ме””. Те могат да бъдат използвани при разпознаването на несътрудничищи пациенти в клинична обстановка. Резултатите показват, че половината от изведените ключови характеристики в тази група – „Креши „Не, не””, „Плаче тихо”, „Креши „Боли ме”” (степен 2 от BES), са звукови сигнални реакции и са доказано важни диагностични критерии при оценката на детското поведение [7,8]. Характеристиките от степен 1 „Потрепва от страх” и „Лицето му застива от страх” потвърждават резултатите на редица автори [7,8,9], че лицевото изражение е важен елемент за наблюдение при оценката на поведението и се среща с голяма честота при групата на децата, несътрудничищи при

лечение. Анализът на дървото на решениета показва, че потрепването от страх на детето може да се приеме като сигурен индикатор за липса на сътрудничес-

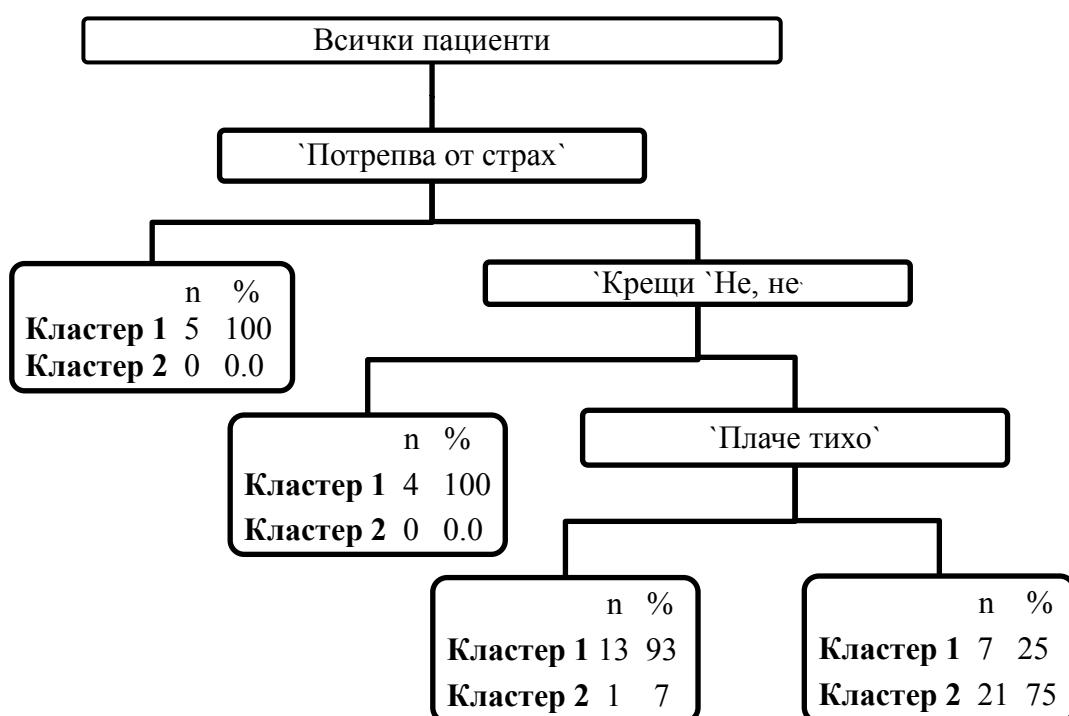
тво при денталното лечение. Към степен 3 от BES се отнася единствено „Задържа ръцете на денталния лекар” от обособените характеристики.

**Таблица 2.** Разпределение на поведенческите характеристики по модифицираната скала за оценка на поведението на Kurosу (общ брой пациенти N = 42)

Трудност	Поведенчески характеристики	n	%
Степен 1	1. Потрепва от страх	5	11.9
	2. Затваря очи	6	14.3
	3. Разглежда денталното оборудване	41	97.6
	4. Лицето му застива от страх	11	26.2
	5. Върти очите си навсякъде/озърта се	30	71.4
	6. Взира се в тавана	12	28.6
	7. Гледа в пръстите на денталния лекар	41	97.6
	8. Гледа в лицето на денталния лекар	37	88.1
	9. Мига с очи	22	52.4
	10. Оглежда се наоколо	38	90.5
Степен 2	1. Охка/Пъшка	17	40.5
	2. Плаче тихо	12	28.6
	3. Крещи „Ох”	13	31
	4. Вдига ръцете си	23	54.8
	5. Поставя ръце върху гърдите си	9	21.4
	6. Движи ръцете си	27	64.3
	7. Крещи „Боли ме”	6	14.3
	8. Движи крака нагоре – надолу	22	52.4
	9. Крещи „Не, не”	4	9.5
	10. Пита какво ще прави денталният лекар	20	47.6
Степен 3	1. Движи тялото си вляво и вдясно	5	11.9
	2. Поставя ръце върху устата си	11	26.2
	3. Движи тялото си нагоре – надолу	11	26.2
	4. Поклаща крака	37	88.1
	5. Задържа ръцете на денталния лекар	7	16.7
	6. Поклаща глава	17	40.5
	7. Кима с глава	15	35.7
	8. Удря и бълска денталното оборудване	0	-
	9. Плаче силно	6	14.3

**Таблица 3.** Разпределение на пациентите според резултатите от всеки кластерен анализ и Поведенческата скала на Frankl.

Поведенческа скала на Frankl							
	Кластер	I кат.	II кат.	III кат.	IV кат.	Общ брой	P
K-means Cluster Analysis	1	10	9	0	0	19	< 0.01
	2	0	0	17	6	23	
Two step Cluster Analysis	1	10	9	0	6	19	< 0.01
	2	0	0	17	0	23	



**Фигура 2.** Дървото на решениета, илюстриращо доминирането на поведенческите характеристики от BES в получените две групи поведение според кластерен анализ.

Кластер 1 обхваща децата, които не сътрудничат, а кластер 2 – децата, които сътрудничат при дентално лечение.

### Изводи

Според Поведенческа скала на Frankl най-голям е относителният дял на децата със слабо позитивно поведение.

Най-често наблюдаваните характеристики в поведението на деца между 6 и 12 години са свързани с лицевото изражение и движението на очите.

Изразът на страх и провокираните

мимически движения, наред със звуковите сигнални реакции са диагностични критерии за групата на децата, които не сътрудничат при лечение.

Наблюдаването на определени ключови характеристики в поведението на детето осигурява информация на денталния лекар, за да го отнесе към съответната поведенческа група. Предварителната и правилна оценка на поведението играе ключова роля за успешната работа на детския дентален лекар.

## **Библиография**

1. Shinohara S, Nomura Y, Shingyouchi K, Takase A, Ide M, Moriyasu K, Idaira Y, Takahashi T, Yamada Y. Structural relationship of child behavior and its evaluation during dental treatment. *J Oral Sci.* 2005 Jun;47(2):91-6.
2. Frankl, S.N., Shiere, F.R. and Fogels, H.R. (1962): Should the parent remain with the child in the dental operatory? *Journal of Dentistry for Children,* 29: 150 – 163.
3. Shinohara S., Nomura Y., Ide M., Idaira Y., Moriyasu K., Takahashi T., Takano F., Ikeda T., Ohno K., Asada Y. The classification of the children by their behavior for the dental treatment using cluster analysis. *J Pediatr Dent,* 2005; 15:191-194.
4. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med.* 2005 May;37(5):360-3.
5. Colares V, Richman L. Factors associated with uncooperative behavior by Brazilian preschool children in the dental office. *ASDC J Dent Child.* 2002 Jan-Apr;69(1):87-91, 13.
6. Eccles JS. The development of children ages 6 to 14. *Future Child.* 1999 Fall;9(2):30-44.
7. Nutter DP. Good, clinical pain practice for pediatric procedure pain: iatrogenic considerations. *J Calif Dent Assoc.* 2009 Oct;37(10):713-8.
8. Nakai Y, Milgrom P, Mancl L, Coldwell SE, Domoto PK, Ramsay DS. Effectiveness of local anesthesia in pediatric dental practice. *J Am Dent Assoc.* 2000 Dec;131(12):1699–1705.
9. Leventhal, H., & Sharp, E. (1965). Facial expressions as indicators of distress. In *Affect, Cognition, and Personality: Empirical Studies*, Tomkins SS, Izard CEeds, Springer. New York, 296-318.

# Възможности на системата Т-СКАН за контрол на оклузо-артикулационните взаимоотношения

Таня Божкова

Катедра „Протетична дентална медицина”, Факултет по дентална медицина,  
Медицински университет – Пловдив

e-mail: Таня Божкова – dr.tanq.bojkova@gmail.com

## Въведение

Нормалните оклузо-артикулационни взаимоотношения между двете челюсти осигуряват равномерно разпределение на оклузалните сили по време на дъвкателния акт. При наличие на предварителни контакти и оклузо-артикулационни блокажи се проявяват клинични симптоми на оклузален травматизъм, който може да се изрази с промени в пародонта, дъвкателните мускули и долночелюстните стави (1).

В ежедневната дентална практика за регистриране на оклузо-артикулационните взаимоотношения се използва най-често класическият метод с артикулационна хартия (2). С нея се постига оцветяване на дъвкателните повърхности на зъбите при оклузия, но не може да се покаже точно редът на възникване на маркировките и интензивността на оклузалните силите. В научната литература се срещат също така и изследвания, които демонстрират факта, че интерпретацията на маркировките с артикулационна хартия са неточни (3,4).

През 1987 година група учени, водени от Dr. W. L. Maness публикуват нова технология за компютъризиран оклузален анализ, в която са включени в реално време силови измервания, записани чрез първия Т-скан интраорален сензор (5).

През 1992 година Lyons MF и кол. провеждат клинично изследване с ком-

пютъризираната система, при което установяват, че системата не измерва точно оклузалните сили, но е полезно клинично средство при внимателно използване (6).

У нас Калъчев изследва различни аспекти на оклузо-артикулационните взаимоотношения с апарата T-SCAN II (7-12).

Публикации на Kerstein RB. и Cranham JC демонстрират възможностите относно използването на по-новата версия на системата Т-СКАН 3. Авторите смятат, че това е един много по-точен начин за изследване и анализ на оклузо-артикулационните взаимоотношения (13,14).

## Цел

Да установим възможностите на системата Т-СКАН 3 за регистрация и анализ на оклузалните контакти по време на артикулационния процес.

## Материал и методи

Изследванията проведохме с медицински диагностичен апарат Т-СКАН, който е съставен от:

- сензор за регистриране на оклузалните контакти,
- свързващ модул за отвеждане на сигналите към компютър,
- програма за превръщането им в образ върху монитор.

Тяхното съчетаване и методът за ра-

бота с тях се означават в литературата най-често като „система Т-СКАН“. Сензорът, който е основна част от системата, е съставен от две електропроводими мрежи поместени в пластмасово фолио, което в единия си край се поставя в специалната стойка, която е монтирана на сканиращата ръкохватка, а с другия, който е с форма на зъбна дъга, се осъществява регистрирането на оклизалните контакти (фиг. 1). От първоначалната му конфигурация през 1987 година фирмата Tekscan продължава да подобрява дизайна на сензора чрез редица клинични изследвания, за да се гарантира получаването на точни и надеждни данни (15).

От прегледаните 30 студенти на възраст 19-24 год. подбрахме 5 лица с интактни съзъбия, без или с няколко на брой малки обтурации и съотношение между двете челюсти клас I по Енгл. С апарат Т-СКАН, чрез подходящо избран по размер сензор, направихме 7 до 10 записи на всеки от изследваните 5 пациенти.

### Резултати и обсъждане

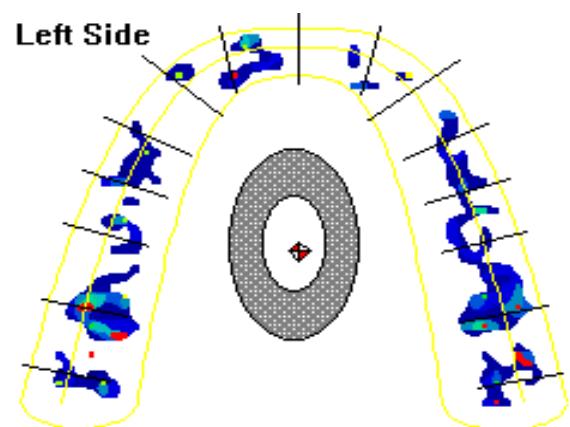
Демонстрираме възможностите на системата Т-СКАН 3. Чрез нея могат да бъдат регистрирани и записани оклузо-артикулационните взаимоотношения по време на артикулационния цикъл на т.н. филм на оклизията. Тези взаимоотношения могат да се илюстрират като 2D и 3D изображения с различен цвят. Също така може да се направи анализ на оклузо-артикулационните взаимоотношения при различни позиции на долната челюст.

Двуизмерните изображения на регистрираните оклизални контакти могат да бъдат представени като контурно или клетъчно изображение (Фиг. 2-а, б). Те

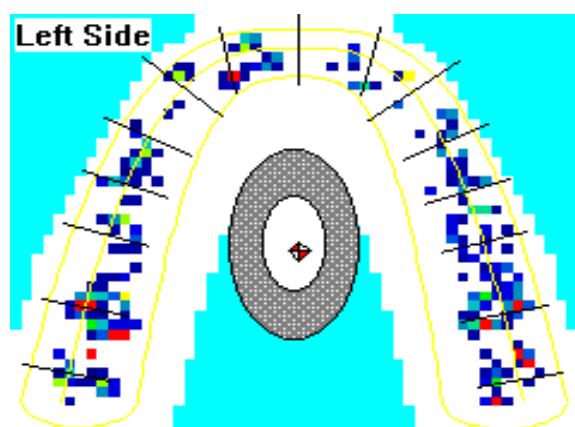
са оцветени в различни цветове, вариращи от червено до синьо, в зависимост от големината на приложените оклизални сили.



Фиг. 1. Сензор на системата Т-СКАН.



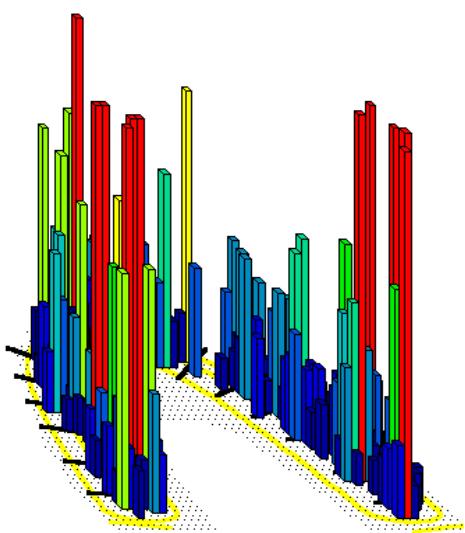
а)



б)

Фиг. 2. Двуизмерни изображения на оклизалните контакти  
а) контурно изображение;  
б) клетъчно изображение.

Триизмерните изображения на регистрираните оклузални контакти се представят като стълбчета с различна височина и цветът зависи от големината на приложените оклузални сили (Фиг. 3).



**Фиг. 3.** Триизмерно изображение на оклузалните контакти.

Положителните качества на системата Т-СКАН може да се обобщят по следния начин:

- възможност за измерване на времето от началото до края на всеки оклузален контакт;
- всеки измерен резултат може да се визуализира на монитора на компютъра и да бъде многократно разглеждан и анализиран;
- възможност за визуализиране на силовите натоварвания в различни области на съзъбието.

### Извод

Резултатите, получени от изследваниета ни показват, че правилното използване на системата Т-СКАН 3 и анализирането на данните дава ценна и надеждна информация за локализирането и разпределението на оклузалните контакти по време на артикулационния процес.

### Библиография:

1. Ралев Р, А. Филчев –Пропедевтика на протетичната стоматология, 2000 г.
2. Пеев Т, А. Филчев. Клиника на Протетичната дентална медицина. София: Еко Принт: 2008.
3. Carey J, Craig M, Kerstein RB, et al. Determining a relationship between applied occlusal load and articulation paper mark area. The Open Dentistry Journal. 2007;1: 1-7.
4. Saad MN, Weiner, Ehrenberg D, et al. Effects of load and indicator type upon occlusal contact markings. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2008;85(1):18-22.
5. Robert C. Supple, All Rights Reserved 2008-2010
6. Kerstein, R. A Comparison of Traditional Occlusal Equilibration and Immediate Complete Anterior Guidance Development. J.Cranio.Pract. 1993; 11 (2): 126-140
7. Кальчев Я. Оклузално налягане и напрежения в пародонта – анализ и насоки за клинично приложение - дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”.
8. Kalachev Y., Tr. Michailov, P. Jordanov. Study of occlusal-articulation relationships with the help of T-SCAN apparatus. Folia Medica 2001; Tomus XLIII (1-2): 88-91.
9. Кальчев Я. Изследване с Т-СКАН честотата на феномена за доминиране на контактите на най-крайната двойка зъби-антагонисти. Зъболекарски преглед 2004; 1: 47-51.
10. Filtchev A., Y. Kalachev: Phenomenon of domination of the strongest contacts in centric occlusion, Quintessence international, 2008, 39, 3, 99
11. Kalachev Y., P. Jordanov, O.Chaprashikian, E. Manohin. Measurement of the magnitude of the occlusal forces during articulation. Folia Medica 2001; Tomus XLIII (1-2): 97-100.
12. Кальчев Я., П. Йорданов. Разширяване на възможностите на системата Т-СКАН за измерване на големината на оклузалното налягане. Journal of the Technical University at Plovdiv „Fundamental Sciences and Applications”, Series D, Mechanics and Stomatology 2004; 11: 17-23.
13. Kerstein RB. Using the T-Scan II occlusal analysis system during intraoral occlusal case-finishing. Dental Products Report. 2002;36(1): 102-103.
14. Cranham JC. Optimum dental care, part 3: case finishing. Dent Today. 2003;22(5):78-83.
15. Simon W Rosenberg, DMD, 2009. All Rights Reserved.

# Предимства при използване на композитен материал между вътрешния и външния телескоп, при протези с телескопно свързване

---

*Стоян Янков, Таня Божкова, Даниел Димитров, Светлин Александров, Йосиф Станев*

Катедра по протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина,  
Медицински университет – Пловдив

## **Въведение**

Случаите на частично обеззъбяване предлагат много различни варианти на лечение с подвижни и неподвижни конструкции или комбинация между тях. Комбинираните протезни конструкции често пъти са оптимален вариант на лечение при пациенти с частично обеззъбяване. Частичната скелетирана протеза с телескопно свързване има неоспоримо висок функционален, профилактичен, естетичен ефект доказан във времето (1-4). Тя е приложима, както при носители естествени зъби така и при импланти (5). Едни от нейните недостатъци са усложненият технологичен процес и намаляването на задържането между вътрешния и външния телескоп. Първият е свързан с необходимост от прецизно фрезоване на съответните елементи. Вторият е свързан с износването на страните на телескоп короните, поради многократното триене между тях.

Изследванията показват, че загубата на задържаща сила се увеличава с увеличаване градуса на конуса на вътрешния телескоп и с увеличаването на броя на циклите на потъване/отделяне на двете телескоп корони (6,7). Влияние върху задържането и дълготрайното функциониране на протезата оказват и много други фактори като метода на изработване на телескопите (класическата тех-

нология чрез фрезоване на воськ, методите с електрооформяне и CAD/CAM), вида дефект на зъбната редица по Кенеди, прецизността на работа на клиничиста и зъботехника и др. (6).

## **Цел**

В настоящата публикация искаме да представим един сравнително нов и порядко използван подход при изработването на частична протеза с телескопно свързване, с поставянето на композитен материал (FGP System, Bredent) между първичния и вторичния телескоп, като изтъкнем неговите предимства, в сравнение другите методи за изработване на такива протези. Той е приложим, както при първоначално изработване на частичната протеза с телескоп корони, така и при поправка на тези протези, при които триенето/задържането е намаляло значително или е изгубено (8,9).

## **Задачи**

Запознаване на аудиторията с възможностите за лечение на дефектите на зъбните редици с частична протеза с телескопно свързване и използването на композитен материал между двойните корони.

## **Материал и методи**

По показания беше изработена частична скелетирана протеза като за

държането ѝ бяха използвани телескоп коронки (Фиг. 1 и 2).

От изпилените зъби се взе отпечатък и бяха изработени вътрешните телескопи. След ажустирането им беше взет втори отпечатък за изработване на външните телескоп корони с частичната моделно-лята протеза. Особеното при този лабораторен етап е, че върху първичния телескоп се поставя слой от моделажен восък с дебелина поне 0,2 мм, завършващ на 1 мм от маргиналния венец. Той осигурява минималното отстояние между телескопите необходимо за композитния материал, който ще служи за посредник при свързването им (Фиг. 3 и 4).

В последния етап частичната протеза беше ажустирана и заедно с нея бяха циментирани вътрешните телескопи.



Фиг. 1. Вътрешни телескопи.



Фиг. 3. Слой моделажен восък.

Следващата особеност е в клиничния протокол на телескоп короните – поставянето на композитния материал. Вътрешните телескоп корони се намазват с изолационен лак, колкото по-дебел е този слой, толкова задържането е по-слабо (8). Външните се намазват с адхезив (FGP bonding agent и се подсушават за 5 мин. Следва разбъркване на композитния материал (FGP two-component resin) в съотношение 1:1 и нанасянето му, по възможност без включването на шупли, по вътрешната повърхност на вторичните телескопи (Фиг. 5). Накрая поставяме частичната протеза върху първичните телескопи и пациентът затваря в централна оклузия. Докато чакаме завършването полимеризационния процес изчистваме излишъците от материала.



Фиг. 2. Частична снемаема протеза.



Фиг. 4. Отстояние между двата телескопа.



**Фиг. 5.** Композитен материал (FGP two-component resin) нанесен по вътрешната повърхност на вторичните телескопи.

### Резултати и обсъждане

Изработената по този метод частична протеза показва отлично задържане между двойните корони и има дълготрайна прогноза от функционална гледна точка (10,11). Понася се много добре от пациента и има висок естетичен и профилактичен ефект. Дори и след износването на посредника между телескопите, той може лесно да бъде заменен с нов, като подмяната се извършва в едно клинично посещение. Задържащата сила е по-голяма в сравнение с други подобни материали, както с други методи на изработване като класическата технология без композитен материал, метода с електроформяне (6,7,9). Предлага широки възможности за приложение при пациенти със подходящи дефекти на зъбните редици, при субтотално обеззъбяване, за протезиране върху импланти, както и в случаите със сериозни пародонтални заболявания, когато не е възможно поставянето на неподвижна конструкция (8).

С този метод лесно могат да бъдат поправени грешки в етапа на фрезоване, свързани с недобрата фрикция между двойните корони, както и да бъдат поправени частични протези с телескопно свързване, с намалена сила на връзката. Тъй като намаляването здравината на връзката между телескоп короните има неблагоприятен ефект върху носещите зъби и върху подвижната конструкция.

Балансирането на протезата води до разклащащо на носещите зъби и до възможност за счупване на снемаемата протеза (6,7). От друга страна много силната връзка между телескопите също има вредно влияние върху носещите зъби (7). Всички тези недостатъци могат да се коригират своевременно, чрез поставянето на композитен материал между двета телескопа.

### Изводи

Използването на телескоп корони осигурява предвидим и дълготраен профилактичен ефект върху наличните зъби, а поставянето на композитен материал между телескоп короните подобрява задържането и спомага за поддълготрайното функциониране на частичната протеза. Намалява разходите, свързани с необходимостта от изработването на нова конструкция, поради загубата на фрикция. Предлага много приемлив вариант за избор между подвижна и неподвижна конструкция.

### Библиография

1. Mensor M.C. Attachment fixation for overdentures, Part I, J. Prosthet. Dent., 1977, 37, 366–373.
2. Mensor M.C. Attachment fixation for overdentures, Part II, J. Prosthet. Dent., 1977, 39, 16–20.
3. Besimo C, Gruber G.A. A new concept of overdentures with telescope crowns on osseointegrated implants, Int. J. Periodontics Restorative Dent., 1994, 14, 487–495

4. Chau-Hsiang Wang, Huey-Er Lee, Je-Kang Du, Yoshimasa Igarashi.,Connecting Rigidities of Various Precision Attachments Compared with the Conical Crown Retained Telescope,Kaohsiung J Med Sci January 2005, Vol 21, No 1
5. Wenz H.J, Lehmann K.M. A telescopic crown concept for the restoration of the partially edentulous arch: the Marburg double crown system, Int. J. Prosthodont., 1998, 11, 541–550.
6. Pietruski J, Sajewicz E, Sudnik J, Pietruska M. Retention force assessment in conical crowns in different material combinations,Acta of Bioengineering and Biomechanics,Vol. 15, No. 1, 2013
7. Pietruski J, Pietruska M, Sajewicz E. Long term follow-up of a conical crown retainte dentures using different technologies, Int. J Periodontics Restorative Dent 2012;32:467-475
8. Longoni S, Apruzzese D, Careddu G, Sartori M, Davide R. New Telescopic Crown Protocol for Partially Edentulous Patients Report of 32 Cases,Int. J Periodontics Restorative Dent 2005;25:475-481
9. Özyemisci-Cebeci N, Yavuzyilmaz H. Comparison of the effects of friction varnish and electroforming on the retention of telescopic crowns, The Journal of prosthetic dentistry, June 2013, vol./is. 109/6(392-6), 1097-6841
10. Wenz, Hans J Hertrampf, Katrin Lehmann, Klaus M. Clinical Longevity of Removable Partial Dentures Retained by Telescopic Crowns Outcome of the Double Crown with Clearance Fit, International Journal of Prosthodontics. May/Jun2001, Vol. 14 Issue 3, p207-213.
11. Wostmann B, Balkenhol M,Weber A., Ferger P, Rehmann P. Long-term analysis of telescopic crown retained removable partial dentures Survival and need for maintenance, J Dent 2007 Dec;35(12):939-45. Epub 2007 Oct. 24

# Ефекти от облъчването с ER:YAG и диоден лазер върху повърхността на титановите имплантати. Сканираща електронно-микроскопска оценка

---

*I. Начков, Н. Николов, М. Мутафчиева, Г. Томов*

Катедра по пародонтология и ЗОЛ, Факултет по дентална медицина,  
Медицински университет – Пловдив

e-mail: Иван Начков – iv\_nachkov@yahoo.com

## Въведение

В днешно време терминът пери-имплантатно заболяване е сборен и описва биологичните усложнения в имплантологичната дентална медицина. Той включва пери-имплантатния мукозит и пери-имплантит. Докато пери-имплантатния мукозит представлява обратима възпалителна реакция, локализирана единствено в съседната на имплантата лигавица, то пери-имплантитът се дефинира като инфламаторен процес, засягащ всички тъкани около остеоинтегрирания имплантат, във функция, водещ до загуба на поддържаща алвеоларна кост (1). Тъй като микробната колонизация играе главна роля като этиологичен фактор (2,3), се предполага, че отстраняването на бактериалния биофилм от имплантатната повърхност е предпоставка за лечението на пери-имплантатната инфекция (4,5). В последните години са предложени няколко схеми за поддържане и терапевтични стратегии (в т.ч. механични, химични), за лечение на пери-имплантитната инфекция (6,7,8). За почистване и деконтаминация на имплантатни повърхности се използват механични инструменти (курети, ултразвук) и от неотдавна диодни лазери. Тези средства обаче се считат за неподходящи, защото могат да увредят синтерова-

ната титанова повърхност на имплантата. От скоро в специализираната литература се появиха съобщения за използването на Er:YAG лазери за деконтаминация на имплантатната повърхност, без нейното покритие да бъде модифицирано.

Тъй като лазерите могат да осъществят отлична тъканна ablация с високи бактерицидни и детоксифициращи ефекти, те се проучват като едно от най-обещаващите средства за лечението на отпадането на имплантатите (9,10).

Напоследък обаче, ин витро проучвания са демонстрирали, че от енергийно зависима гледна точка, само CO<sub>2</sub> (въглерод диоксиден), диодния и Er:YAG (erbium-doped:yttrium-aluminium and garnet) лазерите могат да бъдат подходящи за ириadiация на имплантатната повърхност, защото тяхната специфична дължина на вълната се абсорбира лошо от титана и съответно температурата на имплантата не нараства сигнификантно по време на ириadiацията (11,12,13,14).

ER:YAG лазерът е приложен от Zharikov et al и е с активна среда в твърдо състояние, с дължина на вълната 2940 nm, близко до средния инфрачервен спектър. Предимството на тази дължина се крие във факта, че съвпада с абсорбционния максимум на водата (15). Има

убедителни доказателства за бактерицидния ефект на ER:YAG лазера (16) и за предимствата му при различни хирургични манипулации (17). ER:YAG лазерът генерира най-малко по количество топлина в съседните на имплантата костни тъкани. Деконтаминацият механизъм на лазерите се дължи на техния термален ефект, който причинява денатурация на протеините и води до клетъчна некроза (18).

Като се има в предвид фототермичният ефект на диодния и ER:YAG лазера, от голямо значение е влиянието им върху титановата имплантатна повърхност след експозиция.

### Цел

Целта на това проучване е да се установят морфологичните промени върху синтерованата титанова повърхност на имплантати след обработка с Er:YAG /2940 nm/ и диоден лазер /810 nm/.

### Материал и методи

Пет титанови имплантата бяха подложени на ER:YAG лазерно обльчване от 15 0mJ/45 Hz/6.75 W с водно охлаждане за 30 сек. и пет имплантата – на диодно лазерна радиация от 2.5 W CV за 30 сек. Промените върху повърхността бяха наблюдавани под скениращ електронен микроскоп. Една нетретирана повърхност бе използвана за контрола.

Подготовка за СЕМ: Подготовката на метални повърхности за СЕМ изследване, поради липса на органична материя не включва престой в буферен разтвор на Na-кокодилат, нито дехидратация на образците в „алкохолна батерия“ (етанол от 50% до абсолютен етанол 100% във възходящи серии).

След приключване на лазерната процедура пробите се подсушават по метода „Critical Point Drier (CPD)“ в десикатор за 24 часа. Допълнително метализиране на образците се осъществява чрез катодно разпрашаване и покриването им с 200-250 nm златен слой. Извършена е сканираща електронна микроскопия на лазерно третирани имплантанти със скениращ електронен микроскоп (Philips, Holland) с постепенно нарастващо увеличение (до x 4000). Направени са общо 20 скенограми, по които е направена морфологична качествена характеристика на промените по имплантната повърхност.

### Резултати

Анализът на СЕМ изображенията демонстрира, че независимо от използването на фабрична настройка, диодният лазер причинява видими увреждания на имплантатната повърхност. Наблюдаваните дефекти, описани като зони на стопяване и напукване на материала, нарушиват синтерованата повърхност на имплантата. След третиране с Er:YAG лазер не бяха наблюдавани морфологични промени по имплантатната повърхност.

### Обсъждане

Изследването със СЕМ разкри зони на стопяване, загуба на порьозност, последни микрофрактури и относително гладки полета по всички третирани с диоден лазер имплантати. Появата на тези дефекти може да се обясни с големия афинитет на тази дължина на вълната (810 nm) към металите. Това води до повищена абсорбция, загряване и термално увреждане на синтерованата повърхност.

## **Заключение**

За разлика от диодните лазери, Er:YAG лазерът не загрява и не модифицира синтерованата титанова повърхност на имплантатите, което трябва да се има предвид при клиничното използване на лазерите за разкриване на имплантати и лечение на перииимплантити. Наблюдаваните повърхностни зони на РЕСОЛИДИФИКАЦИЯ създава основни проблеми за остеоинтегративните способности на тъканите. Анодизираната повърхност на инплантата вследствие на лазърната енергия нарушава синтерования окисен слой който способства за вторичната стабилизация на инплантата. С оглед на тези резултати като заключение трябва да се приеме фактът, че енергетичните стойности на лазърната обработка трябва да бъдат в дефокусиран режим, ниска енергия и винаги под водно охлажддане за да се избегнат повърхностните промени в следствие високата температура. Основен приоритет се дава на безконтактния работен режим, който предпазва от механични нарушения, осигурява детоксикация и деконтаминация на повърхностните инплантатни структури и абляция на гранулациите в меките тъкани. Това създава възможност за подготовка на перииимплантатните структури и титановата повърхност чрез техниките на направлявана тъканна регенерация да се удължи функционалната годност на интраосалните имплантати в устната кухина.

## **Библиография:**

1. Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of Session IV. In Lang NP, Karring T, editors: Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology. London: Quintessence, 1993. pages 365–369
2. Becker W, Becker BE, Newman, Nyman S. Clinical and microbiologic findings that may contribute to dental implant failure. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1990;5:31–38.
3. Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D (2002). Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin. Oral Impl. Res.* 13; 1–19.
4. Mombelli A, Lang NP. Microbial aspects of implant dentistry. *Periodontol 2000* 1994;4:74-80.
5. Schwarz F, Papanicolaou P, Rothamel D, Beck B, Herten M, Becker J (2006). Influence of plaque biofilm removal on reestablishment of the biocompatibility of contaminated titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A* 774A: 437 – 444.
6. Heitz-Mayfield, Lisa J. A.; Lang, NP (2004). Antimicrobial Treatment of Peri-implant Diseases. *Int Journal of Oral & Maxillofacial Implants. Special Supplement*, Vol. 19 Issue 7, p128-139.
7. Mombelli A, Lang NP. Anti-microbial treatment of peri-implant infections. *Clin Oral Implants Res* 3: 162 – 168.
8. Schou S, Berglundh T, Lang NP (2004). Surgical Treatment of Peri-implantitis, *Int J of Oral & Maxillofacial Implants. Special Supplement*, Vol. 19, p140-149.
9. Deppe H, Horch HH, Henke J, Donath K (2001). Peri-implant care of ailing implants with the carbon dioxide laser. *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* 16(5): 659 – 667.
10. Sculean A, Schwarz F, Becker J (2005). Anti-infective therapy with an Er:YAG laser: influence on peri-implant healing. *Expert Rev Med Devises* 2: 267 – 276.
11. Kreisler M, Al Haj H, Götz H, Duschner H, L’Hoedt B (2002). Effect of simulated CO<sub>2</sub> and GaAlAs laser surface decontamination on temperature changes in Ti-plasma sprayed dental implants. *Laser Surg Med* 30:233 – 239.
12. Kreisler M, Götz H, Duschner H (2002). Effect of Nd:YAG, Ho:YAG, Er:YAG, CO<sub>2</sub>, and GaAlAs laser irradiation on surface properties of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 17(2):202-211.
13. Romanos GE, Everts H, Nentwig GH (2002). Effects of diode and Nd:YAG laser irradiation on titanium discs: a scanning electron microscope examination. *J Periodontol.* 71(5):810-815.
14. Schwarz F, Rothamel D, Sculean A, Georg T, Scherbaum W, Becker J. Effects of an Er:YAG laser and the Vector® ultrasonic system on the biocompatibility of titanium implants in cultures of human osteoblast-like cells. *Clin Oral Imlants Res* 14: 784 – 792.
15. Meyle, J. Mechanical, chemical and laser treatments of the implant surface in the presence of marginal bone loss around implants. *Eur J Oral Implantol.* 2012;5 Suppl:S71-81.
16. Akiyama F,Aoki A,Miura-Uchiyama M,Sasaki KM,Ichinose S,Umeda M,et al.In vitro studies of the ablatoin mechanism of periodontopathic bacteria and decontamination effect on periodontally diseased

root surfaces by erbium:yttrium-aluminum-garnet laser. *Lasers Med Sci.* 2011;26(2):193-204.  
17. Aoki A, Watanabe H, Namiki T. et al. Peridental soft tissue management with a high pulse rate Er:YAG laser. *Int Con Series* 1248. 2003:367-369

18. Efeoglu E, Eyyupoglu GT. Treatment of Peri-implantitis Lesions with Laser-assisted Therapy and a Minimally Invasive Approach: A Case Report. *The Journal of Oral Laser Applications*, 8:109-116.

# Професия – „Стоматологична медицинска сестра”

Вержиния Цветкова<sup>1</sup>, Даниела Христова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по здравни грижи, МУ – Варна

<sup>2</sup> Студент III курс, спец. Мед. сестра, МУ – Варна

e-mail: Даниела Христова – danielawee9@gmail.com

## Въведение

Обучението на стоматологични сестри е преустановено през 90-години. Това е една от причините днес в страната да се изпитва сериозен недостиг на квалифицирани стоматологични (дентални) сестри. В момента в кабинетите работят асистенти, както с общо медицинско сестринско образование, така и такива, обучени след индивидуална подготовка от самите зъболекари. Професионалният опит като стоматологична медицинска сестра е отлична подготовка за професии, като стоматологичен хигиенист и стоматологичен терапевт. Стоматологичната медицинска сестра може да има възможност да се развива в професии, като старша медицинска сестра, началник отдел или мениджър на стоматологична практика. Стоматологичните медицински сестри осигуряват помощ и подкрепа на зъболекарите и други стоматологични специалисти, по време на записаните часове за лечение.

## Цел

Целта на настоящето проучване е да се проучи мнението на лица над 16 години относно информираността актуалността на професията „Стоматологична медицинска сестра”.

## Материал и методи

Проведено е онлайн интерактивно анкетно проучване с 173 лица над 16 год. през месец декември, документален ме-

тод – проучен литературен източник от интернет сайтове, статистически метод за обработка и анализ на събраната информация.

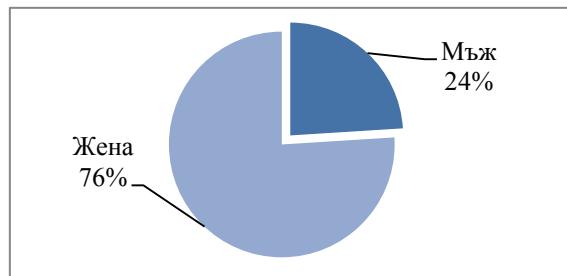
## Резултати и обсъждане

Резултатите отразяват мнението на анкетираните, които посочват компетентността и дейностите на стоматологичната медицинска сестра. Проучването е анонимно с научноизследователска цел. Анкетирани са 173 лица в различни възрастови групи.

На фигура 1 е изобразена графиката на участниците в анкетата.

Анкетата беше попълнена от 5 възрастови групи, като най-много бройна беше възрастовата група на лицата между 21-30 г., след тях на 2-ро място се нареждат лица между 15-20 г. и лицата между 31-40 г., следващи в проучването бяха лица на възрастта между 41-50 г. и на последно място в анкетата се включиха 10 лица над 51 г.

На фиг. 3 е изобразена графика показваща резултатите от въпроса: „С какво образованието сте?”.



Фиг. 1. Пол на анкетираните.

В проведеното онлайн интерактивно проучване се включиха 135 жени и 42-ма мъже. В процентни стойности се образуват като 76% жени и 24% мъже.

На фиг. 2 е изобразена диаграма с възрастовите групи на анкетираните.

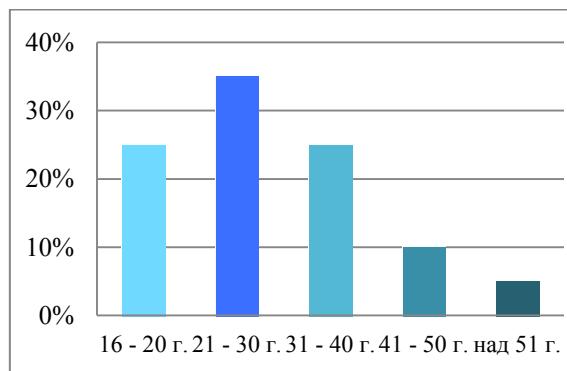
От графика става ясно, че 105 от анкетираните с резултат 60% са със средно образование, това ни кара да направим извода, че се интересуват от тази специалност, 13% от анкетираните са с основно образование. С образование Бакалавър са около 11% или само 20 от анкетираните са придобили това образование. Само 8% от анкетираните са с образование магистър, а само 6% са с образование висше специалист. В друго образование влизат 2% от анкетираните като в тази група, влизат лица без образование.

На фиг. 4 е изобразена графика на резултатите от въпроса: При Вашия зъболекар има ли медицинска сестра.

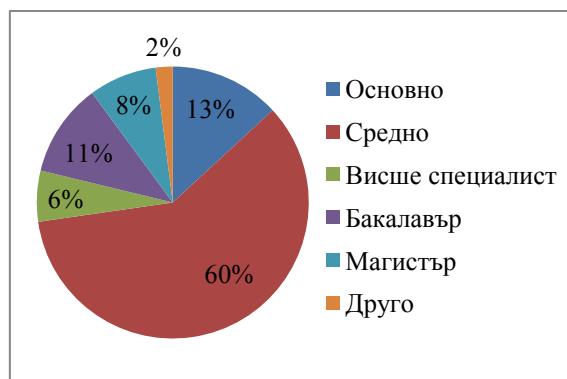
От всички анкетирани 72% са категорични, че при тяхните лични стоматолози работят и медицински сестри, 21% посочват че при тяхните специалисти не работят медицински сестри. А 7% това са 12 лица от анкетираните са посочели, че незнайт.

На фиг. 5 е изобразена графика на въпроса: „Смята те ли, че стоматологичната сестра ще е в помощ при наблюдение състоянието на пациента, когато той е под упойка?”

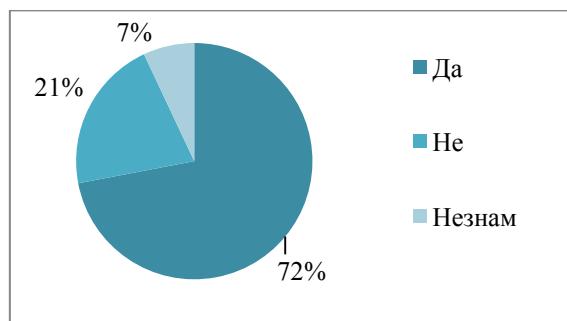
На този въпрос категорично 165 анкетирани с 93% посочват отговор „Да”, а само 7% от анкетираните смятат, че стоматологичната сестра няма да бъде в помощ при наблюдение на пациента под упойка. Това е показател, че хората оценяват необходимостта и помощта на сестрата.



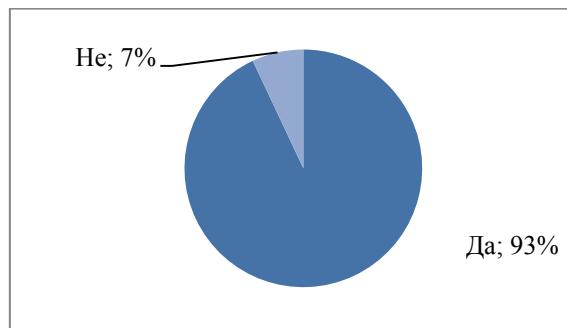
**Фиг. 2.** Възраст на анкетираните.



**Фиг. 3.** Образование на анкетираните.



**Фиг. 4.** Има ли мед. сестра при вашия зъболекар.



**Фиг. 5.** Стоматологичната сестра в помощ при наблюдение на пациент.

На въпроса: С какво би помогнала стоматологичната сестра на зъболекаря?

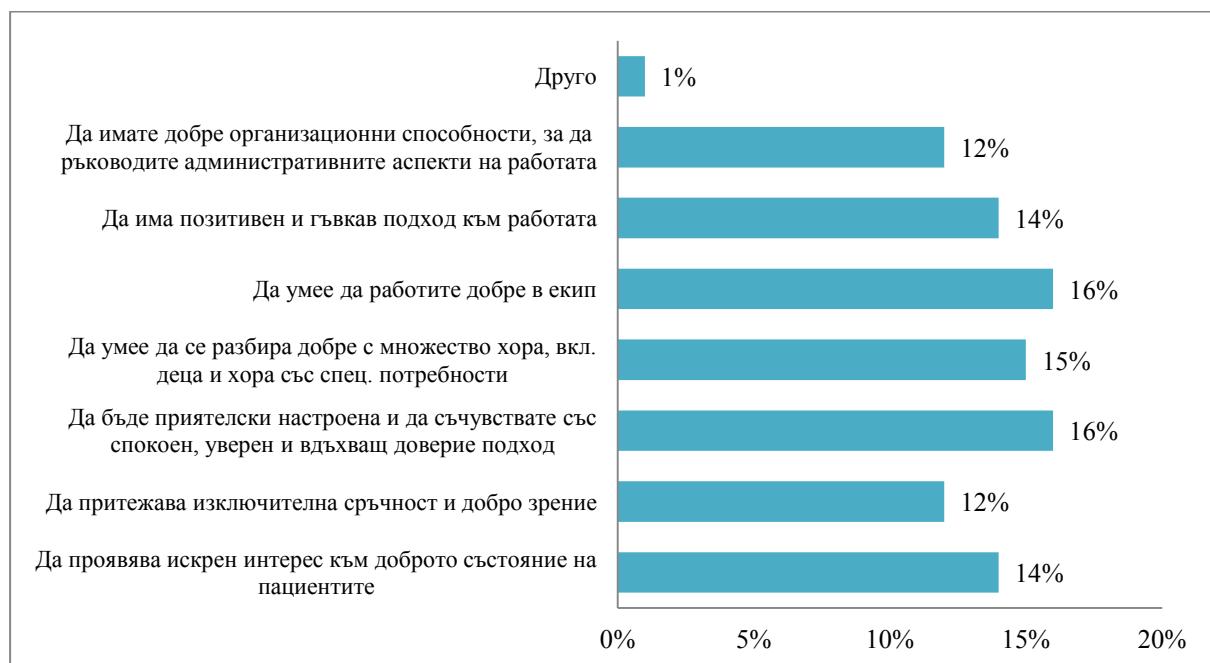
На този въпрос, помолихме анкетираните да посочат толкова отговори, колкото смятат за необходимо. Ясно се вижда 25% посочват като основна помощ тя би помогала при записване на информацията за всеки пациент, с 24% посочват че стоматологичната сестра би по могала при поддържане на стерилността в кабинета. На следващо място са наредили по важност с 19% че поддър-

жането на хигиена в кабинета от сестрата. С 18% са посочели, че наблюдаването на пациенти за усложнения би помогнала на зъболекаря, а само 13% смятат, че стоматологичната сестра би помогнала като наблюдаването спазването на стандартите на здравната и безопасна политика.

Зададохме един важен въпрос на анкетираните: „Какви умения и интереси трябва да притежава стоматологичната сестра?“



**Фиг. 6.** Подпомагане от стоматологичната сестра.



**Фиг. 7.** Какво трябва да притежава стоматологичната сестра.

Всички анкетирани посочиха с няколко отговора, какви умения и интереси трябва да притежават стоматологичните сестри. С 16% смятат, че стоматологичната сестра трябва да бъде приятелски настроена и да съчувствате със спокоен, уверен и вдъхващ доверие подход, като също така да умеет да работи добре в екип. 15% от анкетираните, отбелязват, че сестрата трябва да умеет да се разбира добре с множество хора, включително деца и хора със специални потребности. На следващо място не по важност, с 14% са посочили, че трябва да проявява искрен интерес към доброто състояние на пациентите и да има позитивен и гъвкав подход към работата. А 12% от анкетираните мислят, че стоматологичната сестра трябва да има добри организационни способности, за да ръководите административните аспекти на работата и да притежавате изключителна сръчност и добро зрение.

От получените данни достигнахме до извода, че професионалният опит който придобива стоматологичната медицинска сестра, е отлична възможност за професионално развитие, като стоматологичен хигиенист и стоматологичен терапевт, в старша медицинска сестра, началник отдел или мениджър на стоматологична практика.

## **Изводи**

Базирайки се на данните, които получихме от проучването установихме че:

- има висока активност на участниците и интерес към тази професия (173 лица);

- 60% са със средно образование, това ни кара да направим извода, че участват в това проучване, т.к. проявяват интерес към актуалността към тази професия, вероятно с цел придобиване на такава;

- високо оценяване на необходимостта, уменията, качества на стоматологичната сестра.

Тези изводи ни дават възможност да установим, че в действителност професията „Стоматологична сестра”, в днешно време е изключително актуална, интересна (особено сред младите хора), и необходима за обществото.

## **Заключение**

В търсене на литературни източници, за получаване на допълнителна информация за професията „стоматологична медицинска сестра” бяхме доста затруднени, т.к тя е осъкъдна и се основавахме на данни от интернет сайтове. Базирайки се на тези данни и данните, които ние получихме от проведеното проучване, можем да кажем, че професията „стоматологична медицинска сестра” в днешно време е една изключително отговорна и актуална професия, с възможности за развитие и издигане в професионално направление.

## **Библиография**

1. <http://www.nebdn.org/>
2. <http://badn.org.uk/>
3. <http://infozauk.com/>

# Подобряване задържането и стабилизирането на долна тотална протеза посредством едночастови импланти – клиничен случай

Д. Димитров, Й. Станев, С. Александров, А. Влахова, В. Хаджигаев, С. Янков

Медицински университет – Пловдив,  
Факултет по дентална медицина, Катедра „Протетична дентална медицина“

e-mail: д-р Светлин Александров – selades@abv.bg

## Въведение

Тоталното обеззъбяване е състояние, водещо до смутени говорни, дъвкателни функции и нарушен естетичен облик. Изработването на цели протези в тези случаи възстановява нарушените функции, но задържането им е затруднено вследствие неизбежно развиващите се атрофично-дистрофични процеси на алвеоларната кост.

## Цел

Прилагане на едночастови титанови импланти, с цел подобряване задържането в покой и функция на долна тотална протеза и намаляване влиянието на меките тъкани в устната кухина.

## Задачи

Поставяне на два едночастови импланта в менталната област (между 33 и 34 зъби).

## Материал и методи

Пациент с инициали Т.М. на 67 г., постъпи при нас с оплаквания от голяма подвижност и нестабилност на долна цяла протеза. След комплексно проведени анамнеза, екстраорален, интраорален преглед и ортопантомографско изследване се установи – силна атрофия на алвеоларната кост на долна челюст, намалена височина на долн лицев етаж с

подчертани назолабиални и ментолабиални гънки.

Прие се лечебен план включващ:

- Снемане на отпечатъци от двете челюсти, отливане на диагностични модели и изработване на хирургичен водач от фотополимеризираща плака.

- Поставяне на два едночастови импланта с Ball Attachments в менталната област (между 33 и 34 зъби).

- След остеointеграционен период от 4 месеца изработване на долна цяла протеза и поставяне на матрична част в базис на протезата.

## Първи етап

Снемане на отпечатъци и изработване на хирургичен водач от фотополимеризираща базис плака:



**Снимка 1.** Хирургичния водач до диагностичния модел.



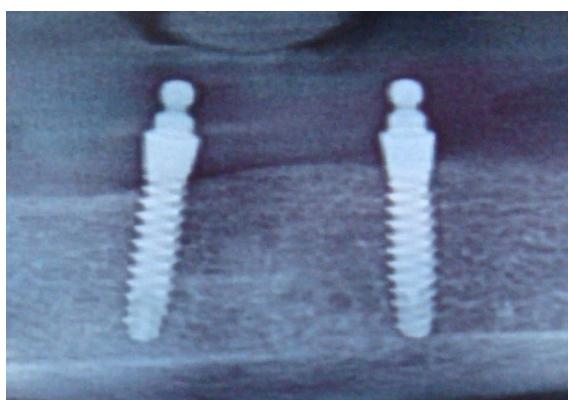
**Снимка 2.** Хирургичния водач изработен от фотополимеризираща базис плака.

#### Втори етап

Включва имплантиране и поставяне на два едночастови импланта с Ball Attachment в менталната област (между 33 и 34 зъби).



**Снимка 3.** Двата импланта непосредствено след поставянето им. Използван е открит начин на имплантиране с оформяне на муко-периостално ламбо.



**Снимка 4.** Контролна рентгенография за позицията на имплантите.



**Снимка 5.**



**Снимка 6.**

**Снимка 5, Снимка 6.** Двата импланта след остеоинтеграционен период от 4 месеца.

#### Трети етап

След остеоинтеграционен период от 4 месеца изработка на долна цяла протеза и поставяне на матрична част в базиса на протезата.

Матричната част, която се разполага върху сферичния Ball Attachement бе подбрана по такъв начин, че да не е с формата на капа, която да ляга върху сферата на импланта, а с формата на тефлонов пръстен с отворен горен край. Всичко това позволява свободно потъване на протезата върху лигавицата, без тя да опира и притиска сферичния горен край на Ball Attachement. По този начин имплантите не се претоварват и имат много дълъг живот на експлоатация.

Матричните части се фиксираят в протезата, след предварително освобождаване на място и се фиксираят с бързополимеризираща пластмаса.



**Снимка 7.** Снемане на функционален отпечатък от протезното поле за изработка на протезната конструкция.



**Снимка 8.** Матричните части с тефлоновия пръстен върху сферичната част на имплантите.



**Снимка 9.** Матричните части в сглобен вид в протезния базис.



**Снимка 10.** Предаване на готовата протеза.

Прецизира се начина на позиционирането на изкуствените зъби – наредени по билото на алвеоларния гребен с дъвкателни повърхности перпендикулярни на аксиалните оси. С оглед алергична компонента, протезата се изработи от прозрачна, безцветна пластмаса.

### **Резултати и обсъждане**

След проведеното лечение, постигнахме – отлично задържане и стабилизиране на добра цяла протеза, възстановена фонетика, възстановени пропорции между лицевите етажи, подобрено самочувствие и психично равновесие.

### **Извод**

Пълноценното протезиране, следва да бъде съобразено не само с биологичните и механични изисквания за задържане, стабилност и двигателна ефективност, но и със социалната потребност за правилен говор и естетика. Това успешно се реализира със достиженията на протезната имплантология и принципите на протетичната дентална медицина.

## **Е-постер сесия**

# **“Hot cross bun” sign in patients with multiple system atrophy-cerebellar type**

*M. Al-Amin, D. Zlatareva, V. Hadjidekov*

Department of Diagnostic Imaging, University Hospital “Alexandrovska”,  
Medical University Sofia, Bulgaria

*e-mail: Марселя Ал-Амин – dr\_alamin@abv.bg*

### **Introduction**

Multiple system atrophy (MSA) is a neurodegenerative disease (one of the synucleinopathies). Epidemiologically MSA is a sporadic disease, with a prevalence of 4 per 100,000.<sup>(1)</sup> Typically symptoms begin between 40 and 60 years of age.<sup>(3)</sup> Clinical presentation is typically in one of three patterns (initially described as separate entities):

Shy-Drager syndrome is used when autonomic symptoms predominate; striatonigral degeneration shows predominant Parkinsonian features and olivopontocerebellar atrophy demonstrates primarily cerebellar dysfunction. Alternatively MSA can divided clinically into 2 forms.<sup>(3,4)</sup> The first one MSA-C – predominance of cerebellar symptoms (olivopontocerebellar atrophy) and the second one MSA-P – predominance of Parkinsonian signs and symptoms (striatonigral degeneration).

MRI is the modality of choice for imaging patients with suspected multiple system atrophy. The “hot cross bun” sign on magnetic resonance imaging (MRI) is characterized by cross-shaped T2 signal hyperintensity within the pons and has been said to be specific although not pathognomonic for multiple system atrophy. The sign is due to a selective loss of myelinated transverse pontocerebellar fibers and neurons in the

pontine raphe with preservation of the pontine tegmentum and corticospinal tracts.<sup>(1)</sup>

**The aim** of this study is to present 3 cases of MSA-C with typical MRI findings.

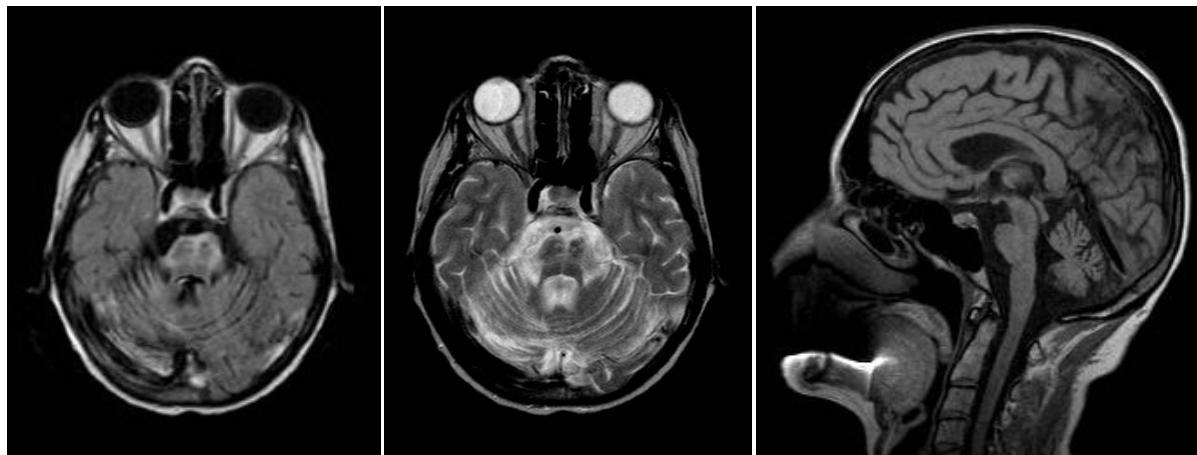
### **Material and methods**

The term “Hot Cross Bun” is derived from the sweet spiced bun baked by Christian Church on the last Thursday before Easter and marked with a cross on the top with 4 Quarters. This appearance in radiology is due to the degeneration of ponto cerebellar fibres and neurons in the pontine raphe and sparing of pontine tegmentum and corticospinal tract. All patients who have a smaller area of pontine base in MSA will show this sign.

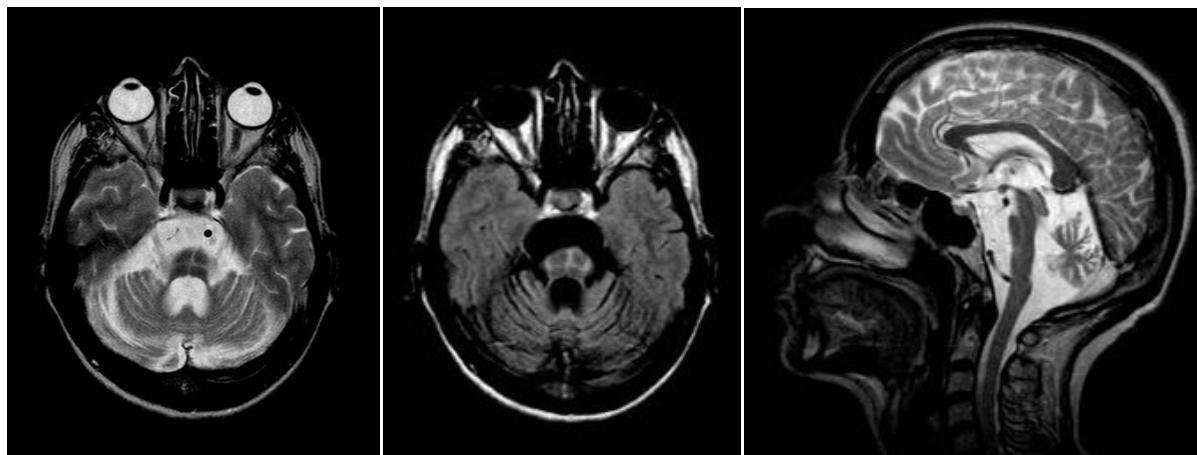
We present 3 cases of 54, 56 and 59 years old women with history of scanning speech and limb ataxia. Magnetic resonance of the brain without contrast enhancement was performed. In all of these cases the “hot cross bun” sign is presented and seen as well as atrophy of brainstem and cerebellum. The routine brain protocol was applied: T2W/TSE (5 mm. slice thickness) and T2W FLAIR (5 mm. slice thickness) in axial view and T1W/SE (5 mm. slice thickness) and T2W/TSE (5 mm. slice thickness) in sagittal view. The abnormal

MR signal intensity was seen in the transverse pontocerebellar fibers ventral to the tegmentum, on the pontine raphe, and on the anterior and anterolateral contours of the pons on axial T2-weighted imaging and FLAIR. The gross atrophy of brainstem and cerebellum with widening of extra-axial

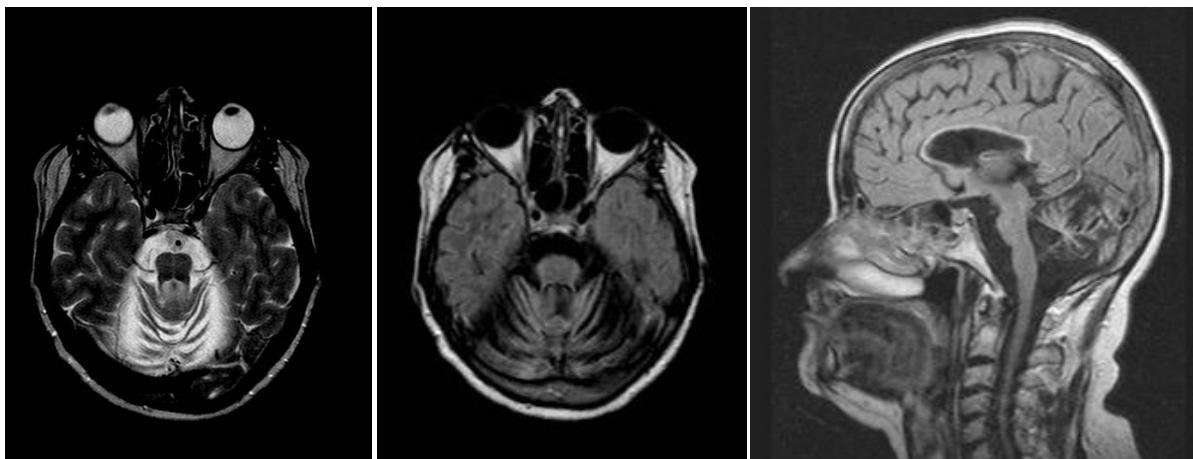
cerebrospinal fluid (CSF) spaces where seen on sagittal T1-weighted magnetic resonance imaging. The cerebral MRI showed brain stem and cerebellar atrophy, symmetric cerebral atrophy, as well as the cross sign in the axial sections of the brain stem (figures 1, 2 & 3).



**Figure 1.** Case 1: 54 years old woman with pontine atrophy with the “cross sign” seen in T2 weighted imaging and T2 FLAIR on axial view. Cerebellar and brainstem atrophy is demonstrated on T1 weighted imaging in sagittal view.



**Figure 2.** Case 2: A 56 years old woman with “hot cross bun” sign on axial T2W/TSE and T2/FLAIR imaging. A gross atrophy of brainstem and cerebellum with widening of extra-axial cerebrospinal fluid (CSF) spaces where seen on sagittal T2-weighted magnetic resonance imaging.



**Figure 3.** Case 3: 59 years old woman with gross atrophy of brainstem, cerebellum and pontine atrophy with the “cross sign” seen in T2 weighted imaging and T2 FLAIR on axial view and on T1 weighted imaging in sagittal view.

### Discussion

Magnetic resonance imaging (MRI) is an important tool for diagnosis but also for evaluating the clinical features. Infratentorial signal changes has a characteristic appearance. The 'hot cross bun' sign is chiefly seen in patients with MSA-C. The cruciform T2 hyper intensity is formed due to selective loss of transverse pontocerebellar fibers and pontine raphe neurons with preservation of pontine tegmentum and corticospinal tracts.<sup>(1)</sup> It is seen in 60-64% patients with MSA.<sup>(4)</sup> The sign is typical, but not pathognomonic to MSA.<sup>(2)</sup> It is also seen in patients of spinocerebellar ataxia types 2 and 3, and in Parkinsonism probably secondary to vasculitis. Histological section at the level of cruciform signal showed gliosis of middle part of the reticu-

lar formation, pontocerebellar fiber between the medial lemniscus, and pyramidal tract and the crossing part of the pontocerebellar fibers at the basis pontis. The sign is thought to be produced primarily due to gliosis.<sup>(3)</sup>

### References

1. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C et al. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65:65-71
2. Srivastava T, Singh S, Goyal V et al. "Hot cross bun" sign in two patients with multiple system atrophy-cerebellar. *Neurology*. 2005; 64:128.
3. Takao M, Kadowaki T, Tomita Y et al. "Hot-cross bun sign" of multiple system atrophy. *Intern Med*. 2007; 46:1883.
4. Watanabe H, Saito Y, Terao S et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: An analysis of 230 Japanese patients. *Brain*. 2002;125:1070-83.

# Пилотно проучване върху експресията на ERG в простатни биопсии. Диагностично приложение

Александрина Влахова, Маруся Генадиева, Тихомир Диков

Катедра „Обща и клинична патология”, Медицински факултет, МУ – София

e-mail: Александрина Влахова – alexandrina\_vlahova@yahoo.com

## Въведение

Простатният карцином е второто по честота злокачествено заболяване при мъжкия пол в световен мащаб и е отговорен за регистрацията на 2637 нови случаи през 2011 г. в България с тенденция да нараства [1]. В медицинската практика съществува алгоритъм на поведение: скринингов маркер за ранно откриване на простатен карцином е PSA, при повишени стойности следва биопсия, която при малки неясни лезии може да се окаже истинско предизвикателство за патолога поради голямото хистологично разнообразие, както на карциномите, така и на имитаторите им. В последствие пред клинициста стои отговорната задача да „предскаже“ поведението на карцинома законкремтния пациент в широкия спектър: от агресивно заболяване до ням свидетел в неизбежния край, за да избере най-подходящия за конкретния пациент подход.

През 2005 г. Tomlins и съавтори откриват фузия на 5' нетранслиран участък на трансмембрannата протеаза на андрогенния рецептор серин 2 /TMPRSS2/ с хомолог на вирусен птичи онкоген v-ets еритробластозен вирус E 26 – ERG или ets вариант 1 ETV1 – два представителя на семейството транскрипционни фактори – ETS, и така превръщат последния в онкоген [2]. Наличието на тази рекурентна генетична аномалия в около 50% от простатните карциноми, се явява ранно

събитие в канцерогенезата с персистенция в хода на прогресията на заболяването и хвърля светлина за търсенето на нови методи за диагностика, прогноза и лечение. Фузионният ген може да бъде доказан чрез FISH анализ или чрез PCR [3]. Имуноистохимията (ИХХ) е суррогатен метод за откриване на гена, чрез доказване на белтъка, но лесно приложим, достъпен, със съхранена специфичност и чувствителност и корелира с резултатите от получени от FISH и/или mRNA [3,4].

## Цел и задач

Целта на нашето проучване е проспективно охарактеризиране на ERG експресията в простатни биопсии – tru-cut простатектомии – с оглед диагностично подпомагане и обособяване на база данни за последваща съпоставка с основни морфологични и биологични характеристики: туморен грейд (Gleasonscore), степен на туморно разпространение, вътретуморен хетерогенитет.

## Материал и методи

В ранната фаза на проучването са изследвани общо 35 включени в парафин материали от 33 пациенти. Трима от петте пациенти с радикална простатектомия имат предшестваща иглена биопсия, която бе изследвана като архивен материал, като в два случая предоперативната биопсия бе сравнена с находката в последващата простатектомия /тъканта от

третата trucutбиопсия в сигнификантния цилиндър се изчерпа/. Пациентите с trucut биопсия ( $n = 30$ ), извършена поради завишени стойности на PSA и клинична находка, се обособиха три подгрупи: 1. находка с неясно значение, негативна за карцином ( $n = 9$ ), 2. ограничен „минимален“ карцином ( $n = 11$ ), съгласно приетите критерии и 3. разпространен карцином ( $n = 10$ ). Диагностиката е базирана на съчетание от морфологични характеристики и рутинен имуно-панел (AMACR, p63, HMWCK). Допълнително е извършено изследване за експресията на ERG по утвърдена, автоматизирана методика. ИХХ изследване е извършено с готово за употреба антитяло – Monoclonal Rabbit Anti-Human ERG, клон EP 111 използвано съгласно инструкциите на производителя: в DAKOautostainer след предварително депарафиниране, рехидратиране и антигенно възстановяване в DakoPTlink с EnVision<sup>TM</sup> FLEX target retrieval solution при високо pH. ИХХ експресия на ERG е оценявана полуколичествено по четиристепенна скала: 0 – липсва оцветяване; 1 – слабо; 2 – умерено; 3 – силно.

Статистически анализ е извършен с програмата IBM statistic SPSS16 software.

### **Резултати и обсъждане**

В проучването са включени 33 мъже на възраст от 53 до 79 години – медианата на възрастта е 68,2, чийто PSA е между 5 и над 100 ng/ml – медиана на PSA е 20,0. Изследвани са 30 tru-cut биопсии, всяка с между 6 и 10 тъканни цилиндъра за пациент /броят е индивидуално определен от уролога според размерите на простатната жлеза и съспектната находка – клинично, ехографски или от други образни изследвания/ и 5 радикални

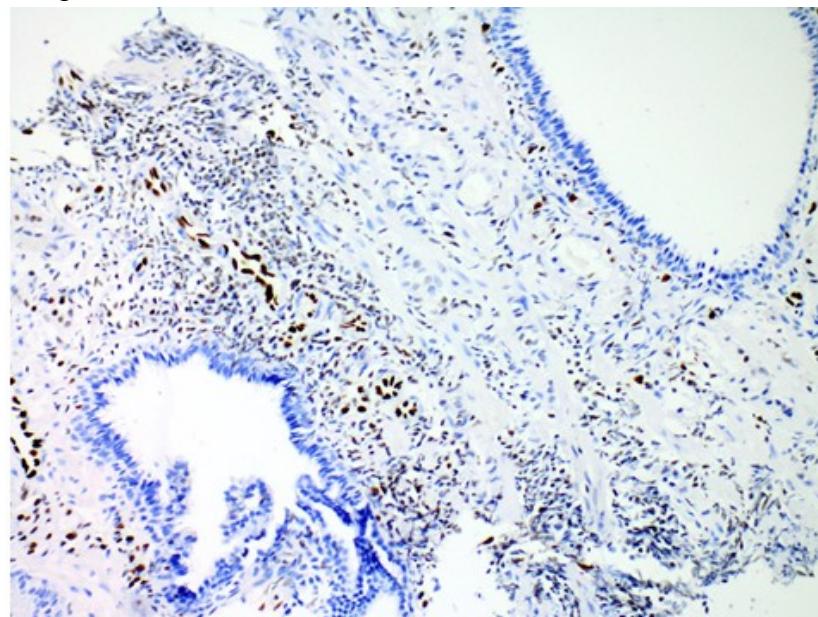
простатектомии. Всичките морфологични диагнози са верифицирани чрез стандартния панел за ИХХ диагноза, включващ маркиране на базалните клетки чрез HMWCи p63 и оценка на експресията на AMACR. За определяне на експресията на ERG е използвана вътрешна позитивна и негативна контрола чрез сравнение с ядрената експресия по ендотелната тапицировка на наличните съдове – експресия (3+), и лимфоцити – от слаба 1+ до умерена 2+, при негативната вътрешна контрола в нормалния простатен епител (Фигура 1).

При всичките 9 пациента в първата група – негативна за карцином, диагнозата е поставена след рутинно оцветяване с хематоксилин-еозин и ИХХ верификация, след насочено изследване на различни съспектни огнища, някои с характеристика на постнатрофична хиперплазия, други на атрофия включително постинфламаторна, базалноклетъчна хиперплазия или неясните малки ацинарни пролиферации. Задължително е прието приствието поне на фокално представени базални клетки – p 63+/HMWC+ и липсваща или слаба експресия на AMACR за отхвърляне наличие на малгненост (Фигура 2). Така в групата след ИХХ се идентифицира положителна експресия в участък съмнителен за карцином, довел до ре-класифициране на лезията и един от пациентите е преведен във втората група. В 1 от 9 случая ERG положително маркира високостепенна PIN.

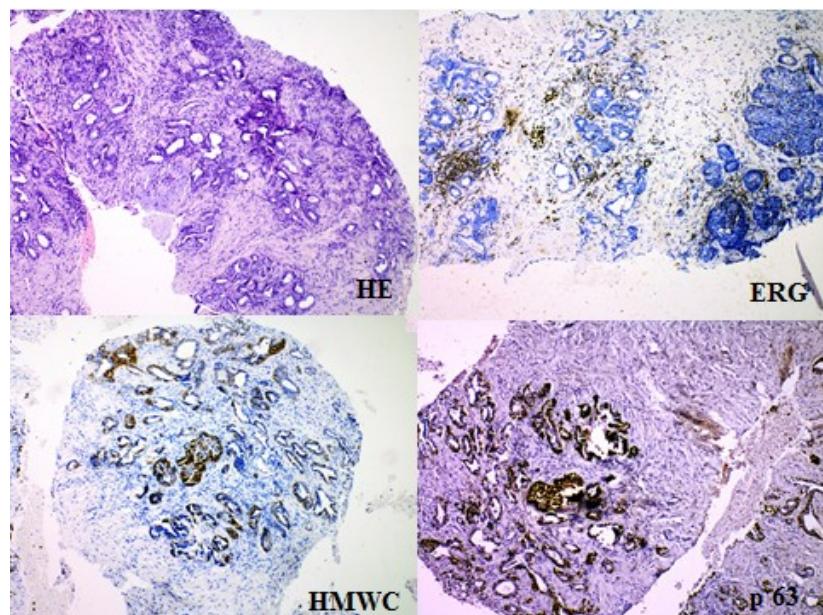
В група 2 като минимален простатен карцином са групирани случаите, съгласно приетите критерии: дължината на туморната тъкан спрямо тъканния цилиндър в процентно съотношение да е под 50% и да са ангажирани до 3 от тъ-

канните цилиндри. Диагностицирани са простатни карциноми, ангажиращи от 0,5 до 12% от изследваната тъкан с Gleasons score, както следва: 3+3 при 5 пациента, 3+4 при 5 пациента и по 1

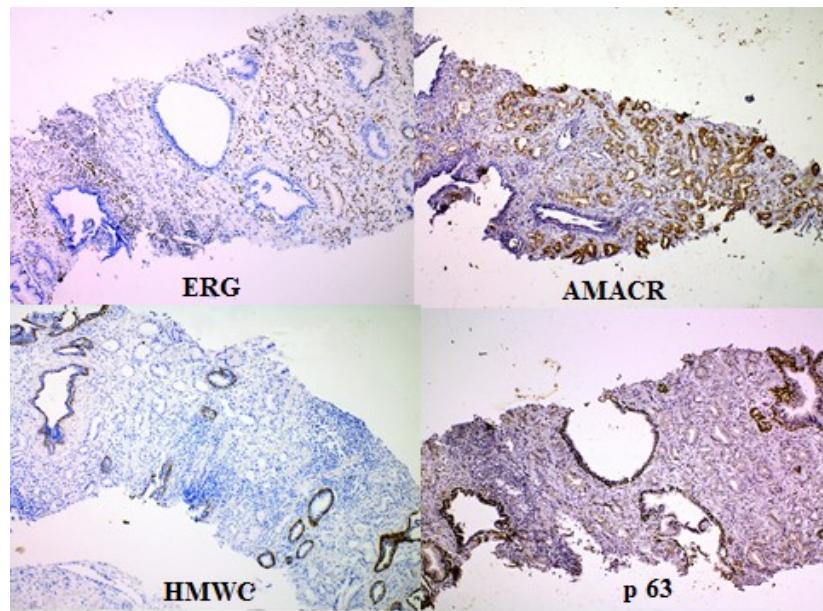
пациент с 4+3 и с 3+5. Прави впечатление наличието предимно на лезии с нисък грейдинг, с неясно биологично поведение /вероятно част от тях са клинично незначими/.



**Фиг. 1.** „Калибриране” на интензитета на експресия на ERG: налице са две кистично дилатирани хиперпластични простатни жлези, с негативна ядрена експресия, между които се намира неспецифичен възпалителен инфильтрат, представен от предимно лимфоцити /от 1+ до 2+ интензитет на реакцията/, с богатство на съдове /3+/ и туморна тъкан с хетерогенна експресия, обектив x10.



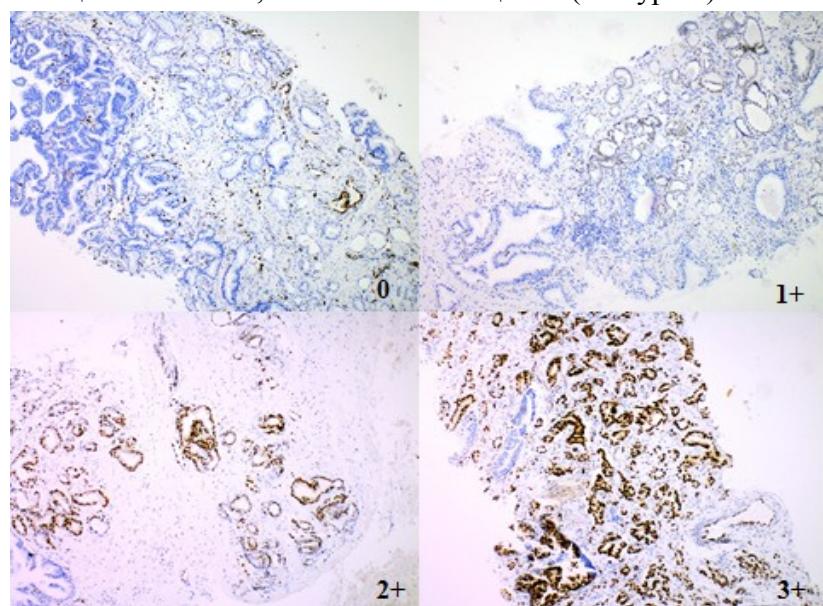
**Фиг. 2.** Случай на негативна за карцином находка с постинфламаторна атрофия и базалноклетъчна хиперплазия /HE/. Добре е представена базалноклетъчната хиперплазия чрез ИХХ визуализация /HMWC и p 63/. ERG – маркира съдове и налични лимфоцити в присъстващия хроничен възпалителен инфильтрат, обектив x10.



**Фиг. 3.** Минимален ацинарен простатен adenокарцином при пациент на 58 години с Gleasons score  $3+3=6$ , ангажиращ в ляво 10% от изследваната тъкан. Карциномната тъкан е позитивна за AMACR и негативна за базални клетки /HMWC и p 63/, обектив x10.

В третата група на разпространените карциноми попадат, както пациенти с trucut биопсия, така и с радикална простатектомия. Разпространеността на тумора варира от 50 до 95% в trucutбиопсиите и над 80% при радикалните простатектомии, при Gleasons score както следва: 1 пациент е с  $3+3$ , 3 биоп-

си  $3+4$ , 6 биопсии  $4+3$ , 1 биопсия  $4+4$ , 2 биопсии  $4+5$  и 2 пациента  $5+4$ . В шест от 10 случая на разпространен карцином при trucutбиопсията и при 1 от 5-те с радикална простатектомия ERG положително маркира туморна популация с различна хомогенност и интензитет на реакцията (Фигура 4).

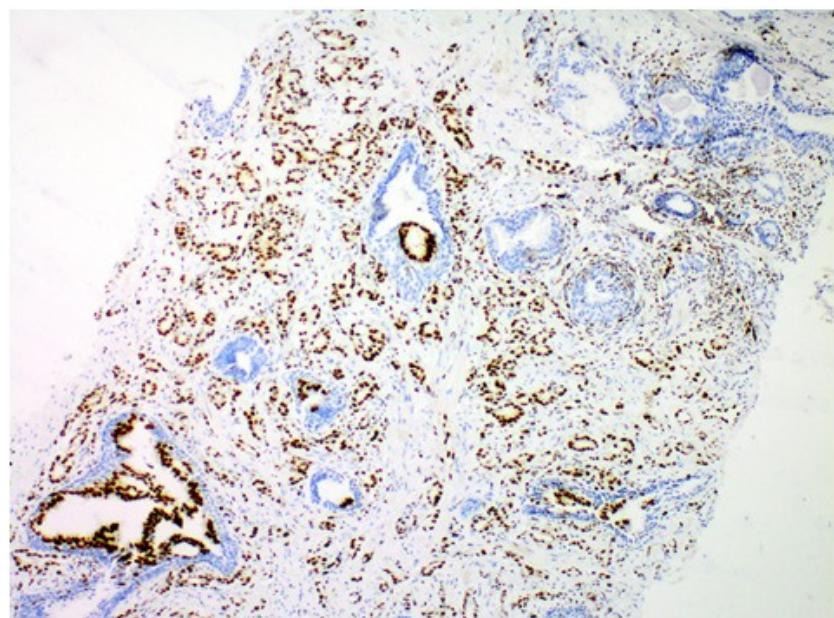


**Фиг. 4.** Различна степен на експресия на ERG при простатни карциноми от tru-cut биопсии; ИХХ изследване с ERG, обектив x10.

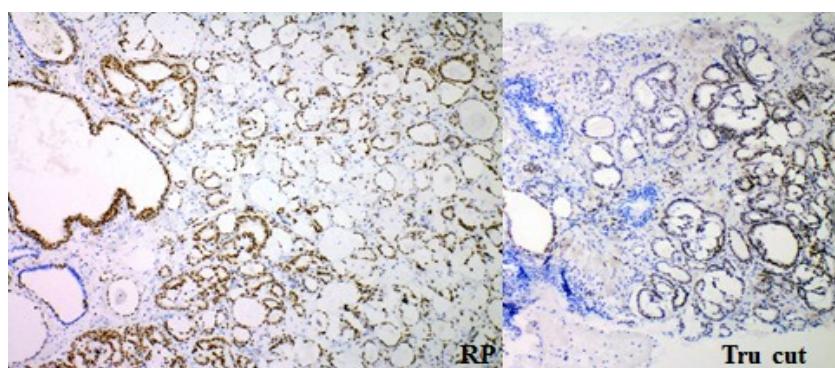
При пациентите с радикална простатектомия е оценено и наличието на ПИН в близост и далече от тумора. В нашето проучване не е намерен далечен ПИН за оценка, поради разпространеността на неоплазмите – над 80%. Зоните, които са позитивни в близост до карцинома, са интерпретирани след изключване на пропагация на тумора по каналите (Фигура 5).

При двама от пациентите с радикална простатектомия е проведено ретроспек-

тивно изследване на предоперативната биопсия, като е отчетена еднаква ERG реакция в предоперативната биопсия и оперативната. Пациентът, позитивен за ERG е опериран след двумесечен терапевтичен курс – андрогенна блокада. При сравнение на двете биопсии се намира добър ефект от терапията. При съпоставка на ERG експресията от двете биопсии не се намира промяна в интензитета (Фигура 6).



**Фиг. 5.** Силна по интензитет експресия на ERG в простатния карцином, с пропагация на тумора по каналите; ИХХ изследване с ERG, обектив x10.



**Фиг. 6.** Идентична степен на експресия на ERG в туморната тъкан – 2+: RP – материал от радикална простатектомия с позитивна експресия в туморната тъкан и частично в единичен канал, интерпретиран като ПИН – flat type; обектив x20. Tru-cut биопсията на същия пациент; обектив x10.

Статистическият анализ в това проучване за ERGекспресията е ограничен от малкия брой пациенти (33) и респективно установява малко зависимости. При пациенти разделени в групи – с PSA 0-2, от 2-10 и над 10, експресията на ERG корелира значително с по-ниски стойности на PSA –  $p = 0,029$ . Честотата на ERG позитивни тумори расте с възрастта на пациента –  $p = 0,035$ . Разпределението по Gleason score – 6; 7 в подгрупите 3+4 и 4+3 и над 8, за нашата група пациенти няма статическа значимост по отношение на експресията на ERG. При пациентите над 70 години по-често Gleason score е по-висок и са с по-висок PSA, но резултатите не достигат статистическа значимост. ERG експресията не корелира с p63, HMWСи AMACR.

### Дискусия

След революционното откритие за повтарящо се генетично събитие TMPRSS2:ERG в около 50% от простатните карциноми, сурогатно демонстрирано с ИХХ изследване за ERG, възможностите за достъпен персонализиран подход при пациенти с простатен карцином се увеличиха. Известен факт е, че този андроген-зависим модел на отключване на канцерогенезата настъпва рано в биологичен аспект и се съхранява през прогресията на заболяването и в метастатични лезии. Това разкрива нови възможности за прецизна морфологична диагноза, както на малки лезии, така и при авансирали форми, включително и в определяне на метастатични лезии с неясно първично огнище.

В нашето проучване, в диагностичен план, при изследване на съмнителни за малигненост малки лезии изследването помогна в един случай за поставяне на

диагноза. **Huiying He и сътр.** също акцентират върху значението на ERG като маркер за точна морфологична диагноза при ограничени простатни карциноми, и при наличието на самостоятелна ERG позитивна ПИН повдигат дискусия за необходимостта от строг биохимичен и понякога биопсичен контрол на простатната жлеза [5]. M. Verdui съавтори намират позитивна експресия до 20% при високостепенни ПИН – в зони близки до простатен карцином и отчитат ролята му като диагностичен маркер /липса експресия в бенигнени жлези/ [6]. **При изследване на радикални простектомии** Furusato и съавтори проучват експресията върху цели трансверзални срези от простата с възможност да се отчете експресията във всички попадащи структури. Намират дискордантност в експресията на ПИН сравнена с карцинома при изследване на различни зони и го оценяват като проява на мултифокалност при различен канцерогенезен път. В същото проучване установяват корелация с Gleasons score в посока на увеличаване честотата на експресията на ERG с покачването му и без корелация с прогресията на заболяването [7]. **В нашето проучване корелацията е обратна, вероятно и не съвсем точна, поради малката група пациенти.**

При насочено изследване на множество различни огнища при ранен простатен карцином Kirsten D Mertz и екип установяват, че от 10 до 15% от карциномите са хетерогенни, но клиничното значение на този факт в биологичен и терапевтичен план предстои да се докаже [8].

### Изводи

1. Първоначалните резултати потвърждават диагностичната стойност на ERG

експресията в рутинната практика при комбиниране на имуннохистохимично изследване с висок професионализъм.

2. Значението на ERG като самостоятелен прогностичен и предиктивен фактор е въпрос на бъдещето.

### **Библиография**

1. Национален раков регистър 2011, <http://www.sbaloncology.bg/bg/bulgarian-cancer-registry.htm>.
2. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005; 310(5748):644–648.
3. Tomlins SA, Palanisamy M, Siddiqui J et al. Antibody-Based Detection of ERG Rearrangements in Prostate Core Biopsies, Including Diagnostically Challenging Cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136:935–946.
4. Schaefer G, Mosquera J-M, Ramoner R et al. Distinct ERG rearrangement prevalence in prostate cancer: higher frequency in young age and in low PSA prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Disease* 2013; 16:132–138.
5. He H, Magi-Galluzzi C, Li J, Carver P et al. The diagnostic utility of novel immunohistochemical marker ERG in the workup of prostate biopsies with "atypical glands suspicious for cancer". *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(4):608–14.
6. Verdu M, Trias I, Roman R et al. ERG expression and prostatic adenocarcinoma. *Virchows Arch*. 2013; 462:639–644.
7. Furusato B, Tan S-H, Young D et al. ERG oncoprotein expression in prostate cancer: clonal progression of ERG-positive tumor cells and potential for ERG-based stratification. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2010; 13:228–237.
8. Mertz K, Horcic M, Hailemariam S et al. Heterogeneity of ERG expression in core needle biopsies of patients with early prostate cancer. *Hum Pathol* 2013; 44(12):2727–35.

# Акустичен мапинг на белите дробове в предоперативната функционална оценка – клиничен случай

Виолина Начева<sup>1</sup>, Мирослава Тодорова<sup>2</sup>, Александър Янкулов<sup>3</sup>, Анастас Чапкънов<sup>3</sup>,  
Ментор: доц. д-р Благой Маринов, дм

<sup>1</sup>Студент III курс, <sup>2</sup>Катедра „Патофизиология”, <sup>3</sup>Катедра по специална хирургия  
Медицински университет – Пловдив

## Въведение

В Европа белодробният карцином е сред четирите най-разпространени злокачествени тумори, заедно с тези на млечната жлеза, дебелото черво и простата. Той е и сред водещите причини за ракова смъртност през последните години<sup>1</sup>. Оперативното лечение е оптимален терапевтичен метод при пациентите с белодробен карцином в ранен стадий за пълно отстраняване на заболяването.

В момента действащите алгоритми за клинично поведение при пациентите с белодробен карцином са предложени от American College of Chest Physicians (ACCP)<sup>2</sup>, British Thoracic Society (BTS)<sup>3</sup> и European Respiratory Society European Society of Thoracic Surgeons (ERS/ESTS)<sup>4</sup>. Функционалната оценка на кандидатите за белодробна резекция е изключително важен процес, основаващ се на прецизна оценка на предоперативните форсирани експитаторен обем за 1 секунда (FEV<sub>1</sub>), дифузионен капацитет (DL<sub>LCO</sub>) и максимална кислородна консумация (VO<sub>2max</sub>).

Акустичният мапинг на белите дробове (Vibration Response Imaging – VRI) е съвременен метод за количествено определяне на функциониращия белодробен паренхим, който в комбинация с функционалното изследване на дишането (FEV<sub>1</sub> и DL<sub>LCO</sub>) може да бъде много поле-

зен при предвиждане на постоперативните спирометрични показатели при пациенти с белодробни тумори.

Представяме клиничен случай на 64-годишен мъж, с доказан бронхоскопски централен белодробен карцином и хистологично верифициран белодробен карциносарком, в стадий pT2a pN0 M0 IB. Поради персистиращи бронхобелодробни и астено-адинамичен синдром е насочен за хоспитализация за уточняване и лечение. Пулмографията показва тотално засенчване на лява гръден половина, а при компютъртомографското изследване има данни за ателектатични промени в горен лоб в ляво и инкапсулиран плеврален излив в лява белодробна основа. Функционалното изследване на дишането установява рестриктивен тип вентилаторно нарушение. Проведената фибробронхоскопия потвърждава наличието на туморен процес, обтуриращ устието на раздела горно-долно лобарен бронх.

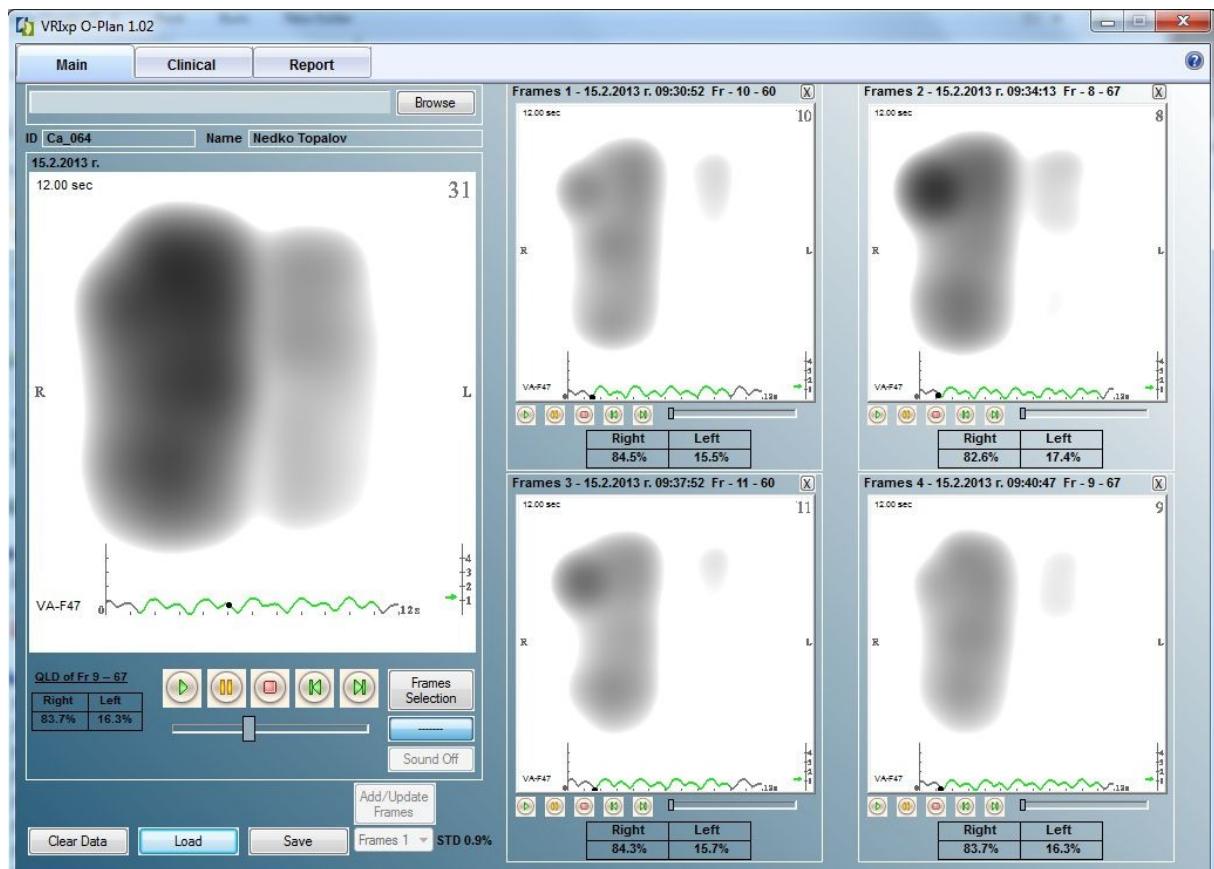
## Цел

Нашата цел при този клиничен случай е да сравнявам предвидените посредством VRI постоперативни показатели на FEV<sub>1</sub> и DL<sub>LCO</sub> с актуалните постоперативни стойности 8 седмици постоперативно.

## Материал и методи

За количественото определяне на функциониращия белодробен паренхим е използван акустичен мапинг – VRI (VRIxp, DeepBreeze, Or-Akiva, Israel). На пациента са извършени функционално изследване на дишането и определяне на дифузионен капацитет в лаборатория,

отговаряща на изискванията на ATS/ERS (MasterScreen Diffusion, E. Jaeger, Germany)<sup>5</sup>. Постоперативните FEV<sub>1</sub> и D<sub>L,CO</sub> са изчислени посредством специална софтуерна програма – O-Plan въз основа на предоперативните функционални показатели и мястото и обема на предвидената резекцията (**Фиг. 1**).



**Фиг. 1.** Компютърно изчисляване на постоперативните стойности (O-Plan) при 64-годишен пациент, с доказан бронхоскопски централен белодробен карцином.

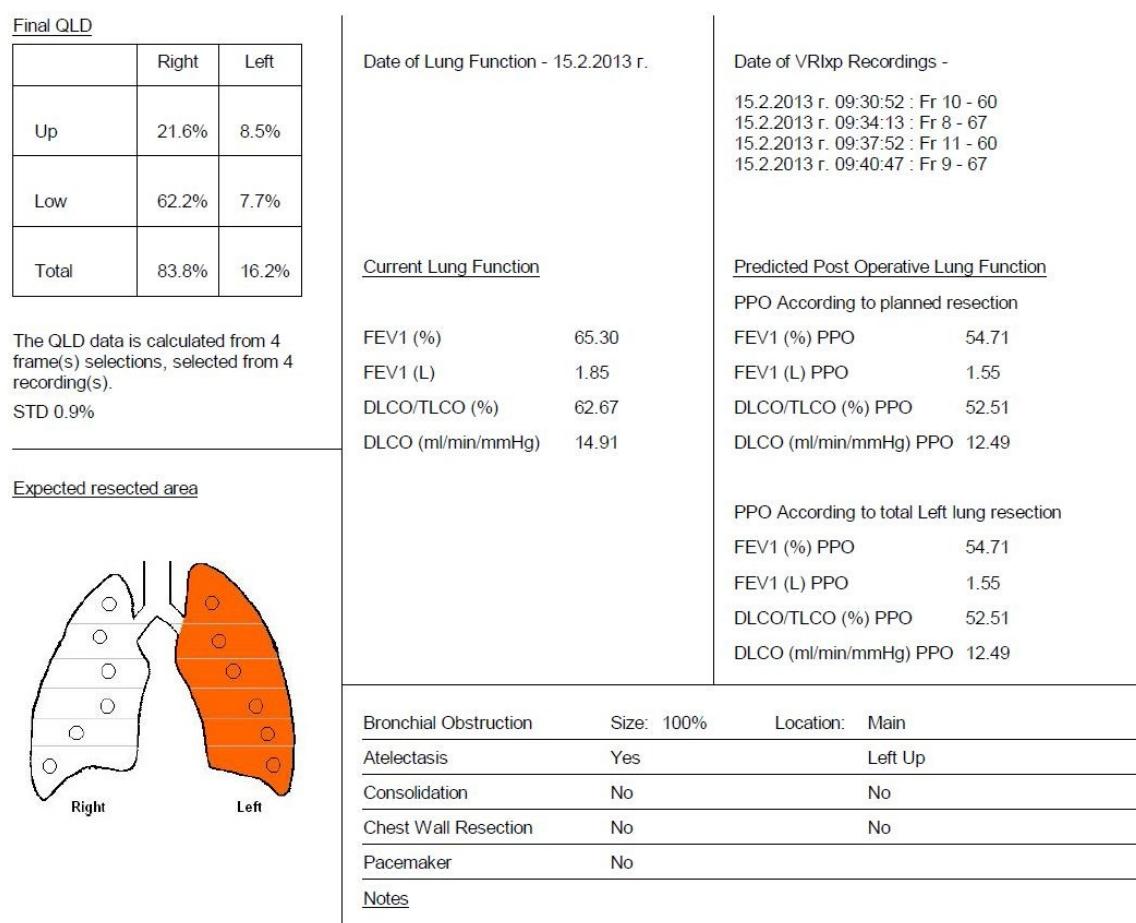
## Резултати и обсъждане

Преди и след операцията е направена функционална оценка на белите дробове и VRI. Получените постоперативни стойности за FEV<sub>1</sub> = 50.90% pred. (1.47 L), а предвидените – 54.71% pred. (1.55 L), като разликите са в границите на 3,81% (0,08 L). Постоперативният D<sub>L,CO</sub> = 52.10% pred., а предвиденият – 52.51%, като разликата е 0.41% (**Табл. 1**).

На **фиг. 2** са представени данните от изчисляването на постоперативните стойности на FEV<sub>1</sub> и D<sub>L,CO</sub> на базата на четири VRI записа при пациент. Разликата от 80 ml между предвидените и получените постоперативни стойности на FEV<sub>1</sub> може да се приеме за повтаряемост на резултатите като между два последователни опита при спирометрично изследване<sup>5</sup>.

**Табл. 1.** Сравнение между пре- и постоперативните белодробни параметри при 64-годишен пациент, с доказан бронхоскопски централен белодробен карцином.

Показатели	Предоперативни стойности	Постоперативни стойности	Разлика
FEV <sub>1</sub> % pred.	54.71	50.90	-3.81
FEV <sub>1</sub> [L]	1.55	1.47	-0.08
D <sub>L,CO</sub> % pred.	52.51	52.10	-0.41



**Фиг. 2.** Представяне на резултатите от изчисляването на постоперативните стойности на базата на VRI при 64-годишен пациент, с доказан бронхоскопски централен белодробен карцином.

Чрез данните за регионалното разпределение на вибрационната енергия в белите дробове се предоставя количествена информация (Quantitative Lung Data – QLD) за функциониращия белодробен

паренхим, включително и като процент за всеки лоб от двата бели дроба. QLD корелира силно с вентилацията и показва участието на различните части на белите дробове в дишането (**фиг. 3**).

### Final QLD

	Right	Left
Up	21.6%	8.5%
Low	62.2%	7.7%
Total	83.8%	16.2%

**Фиг. 3.** Общи количествени белодробни данни (QLD) от четирите VRI записи.

Създаден в края на 90-те години от Dr. Igal Kushnir, VRI е патентован за Европа през 2007 г. като метод за изследване, даващ ни информация за количественото разпределение на въздушния поток и за синхrona във функцията на белите дробове по време на дихателния цикъл<sup>6</sup>. Dellinger et al. правят първата количествена белодробна оценка чрез VRI при здрави хора и пациенти с различна белодробна патология<sup>7</sup>. През последните години са проведени изследвания за сравняване на VRI с другите предоперативни методи на оценка на функциониращия белодробен паренхим (перфузионна сцинтиграфия и др.)<sup>8,9,10</sup>. Установява се добра корелация между предвидените постоперативни FEV<sub>1</sub> и D<sub>L,CO</sub>, изчислени чрез VRI и другите методи на изследване. Не се установява статистически значима разлика ( $p > 0.05$ ) между средните стойности на параметрите, изчислени по всеки от сравняватите методи. Най-новите изследвания в областта на предоперативната диагностика при пациентите с белодробен карцином определят VRI като лесна и неинвазивна

алтернатива на перфузионната сцинтиграфия за предвиждане на постоперативните белодробни показатели<sup>11,12,13</sup>.

### Изводи

В заключение можем да кажем, че акустичният мапинг на белите дробове е надежден метод за определяне на остатъчната белодробна функция при пациенти с белодробни тумори, предвидени за оперативно лечение. Използването на VRI в предоперативната количествена оценка на белодробната функция може да намери място в алгоритмите за клинична оценка на пациентите, подлежащи на белодробна резекция. Със своята безвредност, не използване на контрасна материя и лесно изпълнение, той е добра алтернатива на перфузионно сцинтиграфското изследване.

### Библиография

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49(6):1374-403.
2. Collice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132: 161-177.
3. British Thoracic Society; Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS Guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001;56:89–108.
4. Brunelli A, Charlot A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur. Respir.J. 2009;34: 17-41.
5. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry; Eur Respir J 2005; 26: 319–338.
6. Dellinger RP, Parrillo JE, Kushnir A, Rossi M, and Kushnir I. Dynamic Visualization of Lung Sounds with a Vibration Response Device: A Case Series. Respiration 2008; 75(1): 60-72.
7. Dellinger RP, Parrillo JE, Kushnir A, et al.

- Dynamic visualization of lung sounds with a vibration response device: a case series. *Respiration* 2007; 706:1-13.
8. Morice RC, Jimenez CA, Eapen GA, Mehran RJ, Keus L, Ost D. Using quantitative breath sound measurements to predict lung function following resection. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; 5:128-137.
  9. Detterbeck F, Gat M, Miller D, Force S, Chin S, Fernando H, Sonett J, Ost D, Morice R. Validating Quantitative Breath Sound Measurements for Preoperative Evaluation of Lung Resection Candidates *Chest* 2010;138:supp 655
  10. Marina N, Rodriguez-Trigo G, Jimenez U, Morales B, López de Santa María E, Pijoan JI, Galdiz JB. Vibration response imaging versus perfusion scan in lung cancer surgery evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147(2):816-21.
  11. Jimenez U, Marina N, de Santamaría EL, Pac JJ, Galdiz JB. Evaluation of the utility of vibration response imaging device and Operation Planning Software in the assessment of patients before lung resection surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37(5):1185-90.
  12. Detterbeck F, Gat M, Miller D, Force S, Chin C, Fernando H, Sonett J, Morice R. A New Method to Predict Postoperative Lung Function: Quantitative Breath Sound Measurements. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95(3):968-75.
  13. Westhoff M, Herth F, Albert M, Dienemann H, Eberhardt R. A new method to predict values for postoperative lung function and surgical risk of lung resection by quantitative breath sound measurements. *Am J Clin Oncol*. 2013; 36(3):273-8.

# Клиничен случай на перипартум кардиомиопатия

Елена Иванова<sup>1</sup>, Васил Гриевнєв<sup>2</sup>

1,2 – Студенти IV курс, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Перипартум кардиомиопатията (ПКМП) е форма на първично идиопатично миокардно заболяване, асоциирано с бременността. За първи път е описана като отделна форма на дилатативна кардиомиопатия през 1971 г. от Demakis et al. (1). Възниква при здрави жени, без подлежаща сърдечна патология, в последния месец на бременността или до 5 месеца постпардум (1,2). Въпреки ниската инцидентност (по-малко от 0,1% от бременностите), морталитетът е висок – в границите 5-32% (3, 4).

Заболяването се характеризира с динамично клинично развитие и висока вероятност за спонтанно подобряване на клиничния и ехографски статус. Докато повечето от пациентите се подобряват и възстановяват напълно, при някои ПКМП прогресира до сърдечна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт (5).

Честотата на ПКМП варира в различните популации, като съществува тенденция за по-често засягане на жените от развиващите се, в сравнение с развитите страни. Различни проучвания посочват висока инцидентност на ПКМП в Нигерия (1% от ражданията) и Хаити (0,33%), докато в Южна Африка тя е 0,1%, а в САЩ се среща веднъж на всеки 3000-4000 раждания (5, 6, 7, 8). Генетични и фактори на околната среда, особености в културните обичаи, както и стандартите в пренаталните грижи могат да бъдат отговорни за тези регионални различия в честотата на заболяването.

## Патогенеза

ПКМП се отличава от другите форми на кардиомиопатия по появата си по време на бременност. Няма идентифицирани точни механизми за развитието на ПКМП, но съществуват редица хипотези. Рискови фактори, асоциирани със заболяването, са мултипаритет, възраст на майката  $> 30$  г., африканско потекло, многоплодна бременност, анамнеза за прееклампсия, еклампсия или постпардум хипертензия, както и дългосрочна терапия с орални токолитични  $\beta$ -адренергични агонисти.

Като възможни етиологични причини се посочват вирусен миокардит, абнормен имунен отговор, маладаптивен отговор към хемодинамичния стрес на бременността, стрес-активирани цитокини, екссесивна продукция на пролактин, както и фетален химеризъм (10, 11, 12, 13). Също така е описана и фамилна предиспозиция (14, 15).

Редица проучвания разглеждат ролята на възпалителен процес за развитието на ПКМП. Вирусният миокардит е предложен като главен механизъм за развитие на ПКМП и е описан от Goulet et al. (16). По-късно Melvin et al. откриват белези на миокардит при ендомиокардна биопсия на 3 болни с ПКМП. Наблюдава се гъста лимфоцитна инфильтрация, оточни миоцити, некротични участъци и фиброза (17). Апоптозата на сърдечните миоцити е налице при сърдечна недостатъчност и може да допринесе за прогресираща миокардната дисфункция. Експе-

рименти върху мишки показват, че е възможно апоптозата на сърдечните миоцити да играе роля за появата на ПКМП (18). При проследяване на 100 пациентки с ПКМП Sliwa et al. (19) установяват, че при 15-те, които умират се наблюдават по-високи плазмени нива на CRP, TNF-а (маркери на възпаление-то) и Fas/Apo-1. Тези завишени маркери корелират с увеличени размери на лявата камера и по-ниски фракции на изтласкане на лявата камера.

По време на бременност фетални клетки, попаднали в майчината циркулация се унищожават от имунната система. При феномена фетален химеризъм, клетки от фетуса попадат в майчиния организъм, или обратното, и провокират имунен отговор (20, 21). Високи нива на антитела, насочени срещу тежките миозинови вериги на кардиомиоцитите са идентифицирани в серума на ПКМП пациентки, но не и при пациенти с идиопатична дилатативна кардиомиопатия или при здрави пациенти (22). Това би могло да обясни по-високата честота на ПКМП при многоплодни бременности и рецидиви при последващи бременности. Въпреки това, наличието на връзка между нивата на антитела в серума и развитието на ПКМП не е доказано.

### **Клинична картина**

ПКМП най-често възниква в първите 4 месеца постпардум, като по-малко от 10% от случаите се регистрират препардум (23, 24). Най-честите симптоми са диспнея, кашлица, ортопнея, хемофтизис, пароксизмална нощна диспнея. Допълнително могат да се наблюдават отпадналост, палпитации, гръден и абдоминален дискомфорт, постурална хипотензия. Симptomите на ПКМП до голяма

степен се припокриват с характерните за бременността физиологични промени в женския организъм, затова е необходимо засилено внимание от страна на лекаря. Чести признания на кардиомиопатията при бременни са: изместване на сърдечния удар, наличие на S3, данни за митрална или трикуспидална регургитация. Набъблалите шийни вени, пулмонарни крепитации, хепатомегалия и оток по крайниците може също да бъдат налице (24, 25).

### **Диагностика**

Диагностиката на перипартум кардиомиопатия се базира на 4 критерия, всеки от които трябва да бъде изпълнен:

1. Развитие на сърдечна недостатъчност в последния месец на бременността или до 5 месеца постпардум.
2. Липса на обясната причина за появата на сърдечна недостатъчност.
3. Отсъствие на предхождаща сърдечна патология преди последния месец на бременността.
4. Наличие на фракция на изтласкане на лява камера  $< 45\%$ , или комбинация на M-mode фракция на скъсяване  $< 30\%$  и краен диастолен размер (КДР)  $> 2,7 \text{ cm/m}^2$

В диференциално диагностичен план се вземат предвид белодробна тромбоемболия, остръ миокарден инфаркт, коронарна болест, системна инфекция, и акушерска патология като прееклампсия, еклампсия, амниотична емболия. Забавената диагностика се свързва с по-високи нива на морбидитет и морталитет, затова ПКМП трябва да се разглежда като възможно обяснение за появата на неясни симптоми при перипартум пациентки. Диагностичните цели са изключването на други причини за кардио-

миопатия и потвърждаване на левокамерната систолна дисфункция чрез ехокардиография.

Ехокардиографията е есенциална за диагностиката на ПКМП. Най-честите ехографски белези са общо намален контрактилит и разширена лява камера без данни за хипертрофия (24). Изследването може да бъде полезно и за диагностициране на мурални тромби, митрална или трикуспидална регургитация и перикардни изливи (23). Редица проучвания показват, че високата първоначална ФИ на лява камера е показател свързан с по-добра прогноза за заболелите (27).

Други изследвания, които се предпrijемат са електрокардиографията, MRI, ендомиокардна биопсия. При провеждане на ЕКГ изследване могат да бъдат наблюдавани признания на левокамерна хипертрофия, и абнормни ST-T вълни, но не са описани патогномонични за заболяването ЕКГ белези (26). Камерни фибрилации, Q-вълни в антеросепталните отвеждания, удължени PR и QRS интервали, както и бедрен блок са някои наблюдавани усложнения.

Ядреномагнитният резонанс на сърцето с използване на T2 секвенции подпомага прецизната диагноза на миокардит, некроза, тромби в лява камера и осигурява точното измерване на камерните обеми. Използва си и за идентифициране на участъци за ендомиокардна биопсия. Инжектирането на гадолиний като контрастен агент се избягва препарatum, тъй като преминава хематоплацентарната бариера (29, 30). Ендомиокардната биопсия е високо специфична инвазивна процедура. Обмисля се при силни съмнения за наличието на миокардит или липса на подобреие след двуседмична терапия с медикаменти за повлия-

ване на сърдечната недостатъчност (30). Изследванията на сърдечните протеини са обещаващи за диагностиката и проследяването на пациенти с ПКМП, въпреки че все още не влизат в стандартните протоколи за лечение на ПКМП. Високите първоначални тропонинови нива не са добър прогностичен фактор за подобряване на левокамерната функция при възстановяващите се болни (31).

### Лечение

Поради развитието си по време на перипарталния период, ПКМП изисква добре координиран мултидисциплинарен подход, включващ специалисти по кардиология, акушерство, имунология, патология и други при лечението на възможните усложнения. Лечението наподобява това при другите типове сърдечна недостатъчност, като при прилагането на лекарствените средства се съобразява техният профил на безопасност с бременността и лактацията и отблизо се следи за нежелани лекарствени реакции. Кислород, диуретици и ангиотензин рецепторни инхибитори са средства на избор при остро лечение на ПКМП.

1. Диуретици – употребата на Hydrochlorthiazide и Furosemide по време на бременност и лактация е безопасно, но поради индуцираната от тях дехидратация може да възникне маточна хипоперфузия и метаболитна ацидоза на майката. По тази причина е необходимо да се мониторира нивото на бикарбонатите (32).

2. Неврохормонална блокада – Ангиотензин модулиращите агенти са медикаменти от първа линия при лечение на сърдечна недостатъчност. АСЕ-инхибиторите и ангиотензин рецепторните блокери подобряват преживяемост-

та, но са контраиндицирани при бременни и кърмещи, поради екскреция с млякото (32).

3. Вазодилататори – Hydralazine е безопасен за бременни и се използва главно антепартум. Nitroprusside се избягва поради риск от цианидна токсичност.

4. Инотропни агенти – употребата на Dopamine, Dobutamine и Milrinone е обосновано само в случаи на екстремно нисък ударен обем.

5. Digoxin – има добър инотропен и дромотропен ефект и е подходящ за употреба при бременни.

6. b-блокери – селективните b-1 блокери се предпочитат пред неселективните, за да се избегне анти-токоцитичният ефект, индуциран от b-2 блокадата (33).

7. Ca-антагонисти – дихидропиридините понижават нивата на II-6 при пациенти със сърдечна недостатъчност, но същевременно предизвикват маточна хипоперфузия, което изисква внимателната им употреба (34).

8. Антикоагулантна терапия – сърдечната недостатъчност и бременността са самостоятелни рискови фактори за тромбоемболизъм. Администрирането на нискомолекулен хепарин антепартум или на Warfarin постпартур се препоръчва при ФИ < 30%. Warfarin е тератогенен и трябва да се избягва антепартум (35, 36)

При много тежки случаи на ПКМП може да се наложи механична циркулаторна поддръжка и дори сърдечна трансплантиация. Проучва се и таргетна терапия при ПКМП, като се споменават интравенозен имуноглобулин, пентоксифилин и бромокрептин като потенциални средства на избор, но няма категорични данни за положителният им ефект.

### Клиничен случай

Представяме случай на Я.Г.У., жена на 34 г., приета в Кардиологична клиника по повод силен задух и болки в областта на гърдите само в легнало положение. Седмица по-рано претърпява спешно родоразрешение – SC по повод мъртъв плод ML IX. Няма други оплаквания. Пациентката е в задоволително общо състояние, контактна, адекватна, афебрилна. Физикално се установяват бледи кожа и видимите лигавици, везикуларно дишане с дребни влажни незвънливи хрипове двустранно в основите. Сърдечната дейност е ритмична, 90 уд/мин, АН е 130/80 mmHg. При аускултация се чуват глухи сърдечни тонове, галопен ритъм и систоличен шум на сърдечния връх. Коремът е неболезнен, има набелязан оперативен цикатрикс на границата корем-пувис, черният дроб се палпира на ребрената дъга. Суккусионен анализ е отрицателно двустранно. Налице са набелязани отоци по подбедриците и около глезените.

На проведената електрокардиография се наблюдават синусов ритъм, ляв заден хемиблок и реполяризационни промени в отвеждания aVL, V4 и V6. Назначената ехокардиография показва наличие на дилатирани леви сърдечни кухини, митрална регургитация II ст. и трикуспидална регургитация II ст., субкомпенсирана систолна функция и лекостепенна пулмонална хипертония.

Рентгенографското изследване показва данни за белодробен застой и разширени леви сърдечни граници. От лабораторните изследвания се установяват наличието на анемичен синдром, левкоцитоза, както и завишени плазмени нива на кардиоспецифичните ензими. На пациентката е поставена диагноза перипар-

тум кардиомиопатия. В диференциално-диагностичен план са изключени белодробна тромбоемболия, както и ОМИ и коронарна болест – пациентката е насочена към Клиника по инвазивна кардиология за извършване на СКАГ. Проведените лабораторни и инструментални изследвания отхвърлят другите възможни диагнози. Назначена е медикаментозна терапия, следваща принципите за лечение на сърдечна недостатъчност, като са прибавени и кардиопротективни средства. Приложени са: Фурантрил, Клексан, Предуктал MR, Аспирин, Тритейс, Дилатренд, Л-Карнитин. Пациентката е изписана в стабилизирано клинично състояние с налично подобрене на левокамерната функция.

При повторното ехокардиографско изследване се установяват: ФИ лява камера 48% (при първото изследване е 38%), TCP 4,2 (първоначално – 4,03) и ТДР 5,7 (при първата ExoKr – 5,48), което е показателно за подобреното състоянието на болната.

### Обсъждане

Прогнозата на ПКМП зависи до голяма степен от възстановяването на камерната функция. Персистиращата левокамерна дисфункция се асоциира с висок морбидитет. Фракция на скъсяване < 20% и диастолен размер на лява камера от 6 см или повече при диагностизирането на заболяването се свързват с 3 пъти по-голям риск от персистираща сърдечна дисфункция (37). 50% от жените с ПКМП възстановяват нормална камерна функция до 6 месеца постпартур, но само около 30% от жените се възстановяват напълно. При по-голяма част има само частично подобрене на левокамерната функция (13). Тъй като мул-

тиаритетът се асоциира с развитието на ПКМП, последващи бременности при възстановили се вече пациентки крият рисък от рецидивиране на заболяването, невъзстановима сърдечнаувреда, намаляване на левокамерната функция, влошаване на клиничното състояние на жената, и дори смърт (6, 38). Жените с персистираща систолна дисфункция на лява камера трябва да бъдат настърчавани да не предприемат следваща бременност, тъй като при тях рисъкът от летален изход е 19% по-висок в сравнение с жените, при които левокамерната функция е подобрена (39).

### Заключение

ПКМП е рядко срещано спешно състояние в акушерството с неизвестна етиология, изискващо мултидисциплинарен подход при диагностиката и адекватно лечение.

Терапевтичното поведение трябва да цели подобряване на симптомите на сърдечна недостатъчност чрез конвенционално лечение, а също така и чрез прилагане на таргетни терапии. Таргетните терапии (например интравенозен имуноглобулин, пентоксифилин, бромокриптин) са обещаващи, но са необходими допълнителни клинични проучвания преди да бъдат всеобщо възприети. Найдобрата профилактика на ПКМП е навременният ранен и целенасочен скрининг при рискови пациентки.

### Библиография

- Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. Circulation 1971; 44:1053-1061
- Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. Obstet Gynecol. 1999; 4(2):311–315.

3. Tidswell M. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Clin.* 2004; 20:777–788.
4. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35(3):701–705
5. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases(National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283(9):1183-8.
6. Sanderson JE, Adesanya CO, Anjorin FI, Parry EH. Postpartum cardiac failure--heart failure due to volume overload? *Am Heart J* 1979; 97(5):613-21.
7. Fett JD, Christie LG, Carraway RD et al. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80(12):1602-6.
8. Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation.* 2005; 112(23):3577-83.
9. Pearson G, Veille J, Rahimtoola S et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA.* 2000; 283(9): 1183–1188.
10. Ro A, Frishman W. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Rev.* 2006; 14(1):35–42.
11. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, Saravoltz L, Scarabelli TM. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Int J Cardiol.* 2007; 118(3):295–303.
12. Ntusi NB, Mayosi BM. Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2009; 131(2):168–179.
13. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen P, van Veldhuisen DJ et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2010; 121:2169–2175.
14. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(7):969–981.
15. Goulet B, McMillan T, Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the pernium. *Am J Med Sci.* 1937; 194(2):185–199.
16. Melvin KR, Richardson PJ, Olsen EG et al. Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. *N Engl J Med.* 1982; 307(12):731–734.
17. Hayakawa Y, Chandra M, Miao W et al. Inhibition of cardiac myocyte apoptosis improves cardiac function and abolishes mortality in the peripartum cardiomyopathy of Galphac(q) transgenic mice. *Circulation.* 2003; 108:3036–3041.
18. Sliwa K, Forster O, Libhaber E et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J.* 2006; 27:441–446.
19. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 1998; 338:1186–1191
20. Nelson JL. Microchimerism: expanding new horizon in human health or incidental remnant of pregnancy? *Lancet.* 2001; 358:2011–2012.
21. Lapaire O, Hosli I, Zanetti-Daellenbach R et al. Impact of fetal-maternal microchimerism on women's health--a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007; 20(1):1-5.
22. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(8):767-78.
23. Lampert MB, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1995; 130(4):860-70.
24. Bhakta P, Biswas BK, Banerjee B. Peripartum cardiomyopathy: review of the literature. *Yonsei Med J.* 2007; 48(5):731-47.
25. Julian DG, Szekely P. Peripartum cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985; 27:223–240.
26. Fett JD, Sannon H, Thelisma E et al. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104(2):125-7.
27. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(2 Pt 1):333-40.
28. Leurent G, Baruteau AE, Larralde A et al. Contribution of cardiac MRI in the comprehension of peripartum cardiomyopathy pathogenesis. *Cardiol.* 2009; 132(3):e91-3.
29. Bhakta P, Biswas BK, Banerjee B. Peripartum cardiomyopathy: review of the literature. *Yonsei Med J.* 2007; 48(5):731-47.
30. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29:270–276.
31. Thomas JA, Haudek SB, Koroglu T et al. IRAK1 deletion disrupts cardiac Toll/IL-1 signaling and protects against contractile dysfunction. *Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285:H597–H606.
32. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344(22):1651-8
33. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized

- Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 335(15):1107-14.
35. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Obstet Gynecol.* 1997; 176(5):1062-8.
36. Howie PW. Anticoagulants in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol.* 1986; 13(2):349-63
37. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L et al. Prognostic value of echocardiography in peripartumcardiomyopathy. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(6):1303-1308.
38. Elkayam U, Akhter MW, Singh H et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation.* 2005; 111 (16):2050-2055.
39. Williams J, Mozurkewich E, Chilimigras J, Van De Ven C. Critical care in obstetrics: pregnancy-specific conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22(5):825-846.

# Клиничен случай – болест на Castleman

---

Васил Григнев<sup>1</sup>, Елена Иванова<sup>2</sup>

1,2 – Студенти IV курс, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Болест на Castleman (CD), известна също като ангиофоликулярна хиперплазия е рядко лимфопролиферативно заболяване и е описана за първи път от Castleman през 1956 година. През 1970 г. Flendring и Schillings разграничават два основни хистологични вида и един смесен вариант (1). Въз основа на тези характеристики Keller et al през 1972 година ги подкласифицират като хиалинносъдов (HV), плазмоклетъчен (PC) и смесен тип (2). Клинично CD може да бъде или уницентрична, или мултицентрична болест (MCD). Приблизително в 90% от случаите с уницентрична форма на заболяването (UCD) хистологично се позитивира хиалинен – съдов тип. Локализираната форма обикновено има доброкачествен ход и не рецидивира след резекция (2,3,4). MCD в 80% е плазмоклетъчен вариант, като пациентите се презентират с генерализирана периферна лимфаденопатия, хепатосplenомегалия и В-симптоми – треска, нощно изпотяване, загуба на тегло (5). MCD има прогресишен ход с потенциал за злокачествена трансформация (5,6,7,8,9) и е свързан с появата на неходжкинов лимфом (NHL) при липса HIV. Лимфомът на Ходжкин се асоциира с уницентричната форма (10).

## Патогенеза

Съществуват няколко теории за патогенезата на CD. Точната причина за заболяването е неизвестна, но резултатите от множество проучвания посочват ви-

русна инфекция като вероятен етиологичен агент. Клиничната асоциация между MCD и сарком на Капоши се свързва с човешки херпесен вирус тип 8 (HHV 8). HHV 8 се позитивира в HIV + MCD и NHL (11,12). В допълнение HHV 8 притежава вирусен IL-6 ген, който активира човешки IL-6 рецептор (13,14). IL-6 повишава пролиферацията и оцеляването на В-клетки, които имат голяма патогенетична роля в заболяването. Лечение на MCD с моноклонални антитела срещу IL-6 води до спиране на В-симптомите (15). Въпреки многобройните данни за ролята на HHV 8 при пациенти с ХИВ (+) MCD, тези данни не обясняват патогенезата при пациенти, които са HHV 8 отрицателни.

## Характеристики на хиалинносъдовия тип CD

Повечето от пациентите са асимптомни. Въпреки това някои пациенти могат да имат задух, кашлица и повтарящи се инфекции, причинени от притискане на трахеята и бронхите от медиастинална маса (16,17,18,19). Заболяването често се локализира в предния медиастинум. Рядко, лезиите се разполагат в белите дробове. Могат да се появят и повтарящи се плеврални изливи, рядко хилоторакс (26,21,22). Хилоторакс се получава от компресия на ductus thoracicus от лимфни маси и се позитивира с млекоподобен вид плеврална течност и ниво на триглицеридите над 110 mg/dl в нея (23,31,24). Екстраторакални маси обикновено се представят с болки, като въз-

можни локализации са в ретроперитонеума, мезентериума, централната нервна система, орбитата, тазът, маточната шийка, цервикалния отдел и волевите мускули (23).

Диагнозата се потвърждава чрез образни техники и хистологично изследване на лимфоидна тъкан и лимфни възли. При хиалинно-съдовия тип, рентгеновата находка обикновено е лимфоидна маса в медиастинума или проксималния хилус. Лимфните възли могат да имат калцификати. Компютърна томография (КТ) и ядрено-магнитен резонанс (MRI) показват засегнати лимфни възли обикновено с хомогенен контраст. Тимомът и лимфомите не притежават този хомогенен контраст. Вакууларизацията на участящите лимфни възли могат да бъдат открити чрез ангиография. Преди хирургичните процедури, предоперативна емболизация може да се извърши, за да се намали рисъкът от кървене (25,23, 18,19,26,27).

Основното лечение при хиалинно-васкуларен тип CD е хирургичната ексцизия. Пълната хирургична резекция е лечебна, докато парциалните резекции могат да бъдат последвани от рецидиви. В случаи с лоша прогноза лъчетерапията е алтернатива. Пет годишната преживяемост е в 100% при първоначален хиалинно-съдов тип. Сарком на Капоши може да се развие в няколко случаи, особено при мултицентрично засягане. Хиалинно-съдовия вариант рядко се трансформира в злокачествен лимфоми.

### **Характеристики на плазматично-клетъчния тип**

Този тип се характеризира с множество засягания на лимфни възли и лимфни тъкани (26,27,24). Често се ангажират

лимфни възли в екстраторакални региони-мезентериалния или ретроперитонеума. Чрез компютърната томография, мекотъканни маси и калцификати могат да се видят (18,19,26,27,24,28). Пациентите често имат В-симптоми (загуба на тегло, треска, изпотявания, сърбези). Интересен е фактът, че В-симптомите отзивчат след хирургична резекция на лимфните възли.

### **Мултицентрично засягане**

Средната възраст при пациенти с мултицентрично засегане е 56 г. Чести находки са хепатомегалията и генерализираната лимфаденопатия. Лабораторните изследвания могат да разкриват анемия, висока СУЕ, поликлонална хипергамаглобулинемия, гранулоцитоза и плазмоцитоза. Това е клинично по-агресивната форма, като протичането на болестта е с пристъпи и ремисии с вероятна злокачествена трансформация в лимфом.

При пациенти с мултицентрично засягане, стратегията за лечение трябва да се основава на клинично стадиране и оценка на засегнатите региони от тялото. Електрофореза на сеумните протеини, аспирация на костен мозък, СТ на таз, корем, гръден кош и галиева сцинтиграфия са полезни инструменти за диагностика, които да спомогнат за разграничаване на мултицентричната форма от уницентричната (3,29,30,31,33,34,35).

Мултицентричната форма има лоша прогноза въпреки системната терапия. Средната преживяемост е 26 месеца при 50% от пациентите (23). Препоръчва се комбинирано лечение се препоръчва – кортикоステроиди, цитостатики (21). Проучвания с IL-6 рецепторни антитела показват регресия на хипергамаглобулинемията и лимфаденопатията след 3 ме-

сеца (19). Лъчетерапия се провежда в някои случаи, но нейната ефикасност не може да се определи (23).

Хистологичните и клиничните данни на заболяването са неспецифични, поради което се създава диференциално-диагностична трудност при разграничаване от злокачествени, инфекциозни и автоимунни заболявания. Диагнозата може да се направи чрез съвместно щателно проучване на клинициста и патолога.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства, комбинирана химиотерапия (винкристин, циклофосфамид, кармустин), кортикоステроиди, IL-6 моноантитела, лъчетерапия и хирургична резекция са опции на лечение (29).

### Лечение

Пълната хирургична резекция е лечебна в повечето от пациентите с уницентричен CD (33). Рецидивът е рядкост и е свързан с непълно хирургично отстраняване (22). Лъчетерапията може да бъде избор на лечение при частично резецирана уницентрична CD (31,33).

При мултицентричната форма е трудно да се определи оптималната терапия, тъй като е рядка и се проявява с клиничнична хетерогенност.

Проучвани са многобройни лечебни стратегии. Кортикостероидите често се използват при дисеминирана форма. Стероидите могат да осигурят преходна ремисия, но заболяването често се повтаря (3, 34). Трайна ремисия се постига чрез комбинация от терапии, които нормално се използват за лечение на лимфоми (3, 34). Ползите и страничните ефекти трябва да бъдат добре обмислени, особено при пациенти с увредено общо състояние и придружаващи забо-

лявания.

В многоцентрово проучване за безопасността и ефикасността на хуманизирано анти-човешки интерлевкин-6 (IL-6) моноклонално антитяло се установява, че в рамките на 16 седмици последователно лечение, лимфаденопатията и всички възпалителни показатели регресират (33). След края на проучването, пациентите са били с намалена доза кортикостероид. Ефектът се оказал траен и нежеланите реакции били леки и преходни. Популацията в това проучване е ХИВ отрицателна и ННВ 8 положителна, затова наблюдаваните резултати трябва се считат за валидни само в рамките ѝ.

В предишно проучване, рецидиви са се появили скоро след прекратяване на терапията (32). RituXimab също има обещаващи ефекти при лечението на ННВ (-) и ННВ (+) CD. Има доклади, показващи ефикасността на ганцикловир, интерферон алфа и талидомид.

### Клиничен случай

И.П.Н., мъж, на 41 години, постъпва по повод на неболезнена периумбиликална формация, която с постепенно нарастване достигнала размери около 5-6 см за 5 години. Липсват други оплаквания.

От статус: пациент на видима възраст, отговаряща на действителната, заемаш активно положение в леглото. Контактен, адекватен, ориентиран за време, място и собствена личност. Телесно тегло 75 кг, височина 1,72 м, BMI 25,4, телесна температура 36,7. Глава и шия без особености, не се палпират уголемени лимфни възли. Гръден кош в норма, двустрочно везикуларно дишане, без хрипове. Ритмична сърдечна дейност –

70 уд./мин. с ясни тонове, нежен систоличен шум на сърдечения връх и точка на Ерб с пропагация към аксиалата, което се асоциира с диагностицирана митрална инсуфициенция I степен, артериално налягане 130/70 mmHg. Корем – мек, неболезнен, без хепатосplenомегалия, сукусио реналис двустрочно отрицателно. Периумбиликално се палпира неболезнена форма, с големина на мандарина, с мяко-еластична консистенция и гладка повърхност. Не се намират увеличени лимфни възли. Опорно движителен апарат – без отоци.

Лабораторните изследвания – кръвна картина, хемостаза и биохимични показатели са в норма. При нативен КАТ на корем се визуализира компактна лимфна маса периумбиликално с размери 6x7 см, както и уголемени лимфни възли ретроверитонеално и по хода на lig. hepatoduodenale. Жълчен мехур, далак, панкреас, надбъбреци и бъбреци – в норма.

Взет е биопсичен материал от формацията, оментума, черния дроб. Хистологично се верифицира плазмоклетъчен вариант.

В диференциално-диагностичен план, чрез характерен имунохистохимичен панел, бяха изключени следните хистологични възможности: мултицентричен вариант на CD, фоликуларен лимфом, лимфаденопатия при СПИН, маргинално-зонов лимфом.

На пациента бе поставена окончателна диагноза – болест на Кастелман локализирана форма, плазмоклетъчен вариант – и бе насочен за оперативно лечение. След последвалата парциална резекция, пациентът е в отлично здравословно състояние, като до момента е без оплаквания. Не са установени клинични,

лабораторни или инструментални данни за рецидив или малигнена трансформация.

### Обсъждане

Castelman disease (CD) се характеризира с хистологични промени и пролиферация на лимфна тъкан. Хиалинносъдовият тип е най-честата форма (80%) на заболяването и има доброкачествено клинично протичане. Плазмоклетъчният тип и смесената форма засягат дифузно лимфоидната тъкан и се проявяват по-агресивно, с риск от трансформация в лимфом (20,36). Често повечето пациенти са асимптомни в момента на диагностицирането. 10-20% от пациентите се представят със В симптоми (повишена температура, загуба на тегло, хепатосplenомегалия, и т.н.) или дифузно, системно засягане (21,22,25).

Хирургичното лечение е избор при пациенти с уницентрична CD. За пациенти с мултицентрична форма и добър здравен статус, съчетание на химиотерапевтици е най-ефикасната терапия. При пациентите с увредено общо състояние, които не се очаква да преодолеят странничните ефекти на комбинираната химиотерапия, стероиди и единична химиотерапия се считат за палиативно лечение (Rituximab е средство на избор). Но-ви изследвания са необходими за доказаване на дългосрочна ефикасност на антивирусните средства, IL-6 receptor antagonisti и други имуносупресивни терапии.

### Библиография

- Flendrig JA. Benign giant lymphoma: Clinicopathologic correlation study. In: Clark RL, Cumly RW, eds. The Year Book of CancerYearbook Medical Publishers, Chicago 1970:296-9.

2. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph-node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*. 1972; 29:670-683.
3. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol*. 1985; 3:1202-1216.
4. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N et al. Pathogenic significance of interleukin 6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood*. 1989; 74:1360-1367.
5. Peterson, BA, Frizzera, G. Multicentric CD. *Semin Oncol* 1993; 20:636.
6. Kessler E. Multicentric giant lymph node hyperplasia: a report of seven cases. *Cancer* 1985; 56:2446-51.
7. McCarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995; 21:291-310.
8. Bartoli E, Massarelli G, Soggia G, Tanda F. Multicentric giant lymph node hyperplasia: a hyperimmune syndrome with a rapidly progressive course. *Am J Clin Pathol* 1980; 73:423-6.
9. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia: Am J Clin Pathol 1978; 69:86-90.
10. Larroche, C, Cacoub, P, Soulier, J et al. CD and lymphoma: Report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. *Am J Hematol* 2002; 69:119-26.
11. Gessain, A, Sudaka, A, Briere, J et al. Kaposi sarcoma-associated herpes-like virus (human herpesvirus type 8) DNA sequences in multicentric CD: Is there any relevant association in non-human immunodeficiency virus-infected patients? *Blood* 1996; 87:414.
12. Oksenhendler, E, Boulanger, E, Galicier, L et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* 2002; 99(7):2331-6.
13. Burger, R, Neipel, F, Fleckenstein, B, et al. Human herpesvirus type 8 interleukin-6 homologue is functionally active on human myeloma cells. *Blood* 1998; 91:1858.
14. Cannon, JS, Nicholas, J, Orenstein, JM, et al. Heterogeneity of viral IL-6 expression in HHV-8-associated diseases. *J Infect Dis* 1999; 180:824.
15. Bargogie B, Shaughnessy J, Munshi N, et al. Plasma cell myeloma. In: Williams Hematology. 6th ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, Seligsohn U (eds.) Mc Graw Hill, New York, 2000: 1279-82.
16. Hoor TT, Lowe KH, Miller JI, et al. A transitional variant of Castleman's disease presenting as a chylous pleural effusion. *Chest* 1999; 115: 285-8.
17. Meador TL, McLarney JK. CT features of Castleman's Disease of the abdomen and pelvis. *AJR* 2000; 175: 115-8.
18. Iyoda A, Yusa T, Hiroshima K, et al. Castleman's Disease in the posterior mediastinum: Report of a case. *Surg Today* 2000; 30: 473-6.
19. Johkoh T, Müller NL, Ichikado K, et al. Intrathoracic multicentric Castleman Disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998; 209: 477-81.
20. Keven K, Nergizoglu G, Ates K, et al. Remission of Nephrotic syndrome after removal of localized CD. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 1207-11.
21. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman Disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 657-62.
22. Wood GS. Inflammatory Disease simulate lymphomas: Cutaneous Pseudolymphomas. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Lisen AZ, Wolff K, Frankausten K, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). 5 th ed. Mc Graw Hill, New York 2000: 1259-74.
23. Sherman D, Ramsay B, Theodorou A, et al. Reversible plane xanthoma, and peliosis hepatis in giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease): A case report and review of the cutaneous manifestations of giant lymph node hyperplasia. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 105-9.
24. Lanzafame M, Carretta G, Trevenzoli M, et al. Successful treatment of Castleman's Disease with HAART in two HIV-infected patients. *J Infect* 2000; 42: 90-1.
25. Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. Castleman's Disease. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 969-77.
26. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, Brennan. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999; 85(3):706-17.
27. Yalçın AD, Keskin A, Erdogan B, Hekimgil M. Unusual case of multicentric mixed-type Castleman's Disease presenting with exfoliative dermatitis. *International Journal of Dermatology*. 2004; 43(3):202-5.
28. Lemon MA, Weston WL, Huff JC. Childhood paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's tumour. *Br J Dermatol* 1997; 136:115-7.
29. Grossin M, Crickx B, Aitken G et al. Les Localisations sous-cutanées du pseudo-lymphome de Castleman. *Ann Dermatol Venerol*. 1985; 112:497-506.
30. Longo G, Emilia G, Torelli U. Skin changes in POEMS syndrome. *Haematologica* 1999; 84: 86.
31. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y et al. Improvement in Castleman's disease by humanized

- anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood*. 2000 Jan 1; 95(1):56-61.
32. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer*. 2001 Aug 1; 92(3):670-6.
33. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: A clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*. 1985; 16:162.
34. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005 Oct 15; 106(8):2627-32.
35. Grees SP, Macon WR, McCurley TL. Non-Hodgkin Lymphomas. In: Wintz's Clinical Hematology. Lee Gr, Foerster S, Lukens S, Pereskeues F, 23- Grees JP, Rodgers GM (eds.). Mass Publishing, Egypt, 1999: 2447-537.
36. Kubota Y, Noto S, Takakuwa T et al. Skin involvement in giant lymph node hyperplasia (CD). *J Am Acad Dermatology*. 1993; 29:778-80.

# Monocyte-macrophage activation determines outcome of ulcer bleeding

---

*Kalmykova Antonina, Sulaieva Oksana, Kolesnikova Oksana, Radenko Yevgeniy*

Department of Histology, Cytology and Embryology "M. Gorky",  
Donetsk, National Medical University, Ukraine

## **Introduction**

Acute bleeding is a common complication of peptic ulcers and one of the main causes of morbidity, mortality and high medical care expenses. It is well known that there are four major risk factors for peptic ulcers development, namely peptic factors, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), stress and Helicobacter pylori infection [1]. It is unclear why regardless the optimization of endoscopic management and antisecretory therapy among the patients with ulcer bleeding the frequency of rebleeding remains as high as 25-30% [2]. We suggest that failure of hemostasis and ulcer healing is connected to hyperstimulation of acute inflammatory response due to macrophages dysfunction. To test this hypothesis, the leukocytes recruitment in ulcer margin and the state of peripheral blood monocytes as precursors of macrophages were estimated and correlated with the features of hemostasis and outcome in patients with acute gastric ulcers bleeding.

## **Aim**

The main goal of this research was to find out the role of inflammation in the formation of gastric ulcer bleeding and to define key cells patterns and intracellular mechanisms that are responsible for insufficient healing of ulcer and recurrent ulcer bleeding.

## **Material and Methods**

It was a single-center comparative cohort study conducted on 52 patients with a diagnosis of gastric ulcer bleeding enrolled between March 1, 2011 and June 30, 2013 at state hospital №16 (Donetsk, Ukraine). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Donetsk National Medical University. There was no pharmaceutical industry support for this study. Patients considered eligible for enrolment were over 18 years of age, suffered from typical symptoms of acute bleeding from gastric and duodenal ulcers, confirmed by upper gastrointestinal endoscopy. Exclusion criteria were age below 18 or over 75 years, any allergy to established medications, coagulopathy, infarction of myocardium and ischemic stroke during the last 6 months, pregnancy, diabetes mellitus, neoplasia, renal failure, portal hypertension and cirrhosis or use of steroids, proton pump inhibitors or H2-receptor antagonists in the 2 weeks prior to enrolment in the study.

In our analysis, the primary outcome was the active bleeding at the first endoscopic examination. Secondary outcome was the rate of rebleeding during first three days of therapy. According to the outcome, we subdivided all patients into two groups: with sustained hemostasis (1<sup>st</sup> group) and with rebleeding during first three days after admission (2<sup>nd</sup> group). Haemostasis was

considered successful if bleeding had stopped and if the visible bleeding vessels disappeared or were cavitated. Rebleeding was stated if any of the following events occurred: repeated vomiting with fresh blood, hypotensive shock (defined as systolic blood pressure  $\leq$  90 Hg mm or a pulse  $\geq$  110 beats per minute), with melena after stabilization, or decrease in the haemoglobin level.

Morphological assessment of the biopsies was made at the admission to hospital. Biopsies were taken from the marginal zone of ulcers, as well as near intact parts of stomach. While analyzing inflammation, the degree of alteration and infiltration was estimated by the density of the neutrophils, eosinophils, macrophages, plasma cells and lymphocytes. To visualize different cells participating in inflammation, we used monoclonal antibodies to CD68 (macrophages), CD3 (T-lymphocytes), as well as to CD20 (B-lymphocytes). Whole blood for in vitro study was sampled from patients with peptic ulcer bleeding at the time of hospital admission before therapy. The activity of monocytes iNOS was estimated spectrophotometrically before and after incubation with lipopolysaccharide (LPS).

Data were collected and analyzed using MedCalc version 12.3 statistical software (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium) [3].

## Results

Gastric ulcers complicated by bleeding were usually associated with severe alteration, vascular reaction and oedema with diffuse infiltration of lamina propria by leukocytes. Inflammatory infiltration was heterogeneous and included either neutrophils, realizing acute reaction, or

lymphocytes reflecting adaptive immunity reaction. Interestingly, cellular content of inflammatory infiltrates was rather different in patients with ulcer in stomach body and pylorus. While ulcers progression in gastric body was associated with predominance of CD3+ cells infiltration, the biopsy of patients with ulcer in pyloric portion of stomach demonstrated the prevalence of B-lymphocytes. This fact could reflect the differences in mechanisms of mucosa immune reactivity, probably depending on differences in neuro-humoral regulation in different parts of stomach.

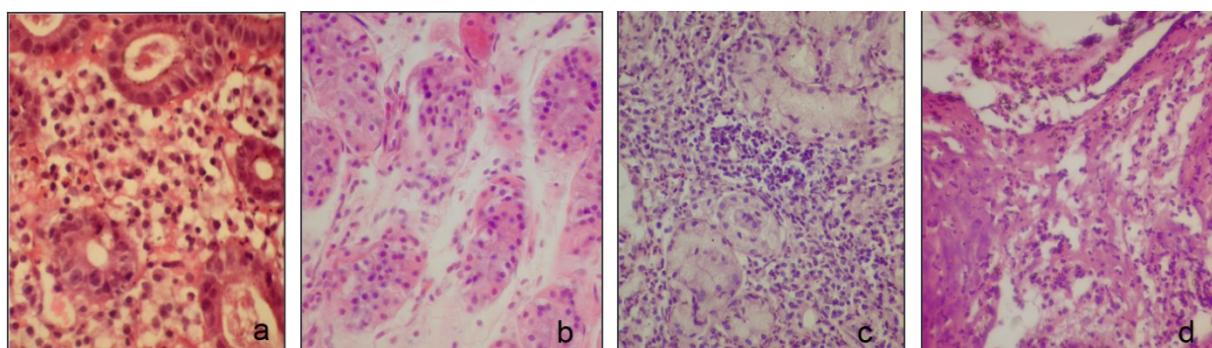
The comparison of morphological changes in ulcer margin and intact gastric mucosa has revealed that the development of ulcer bleeding is associated with acute inflammation, regardless of ulcer location. Difference was in chronic inflammation characteristics, neutrophils and macrophages number. In the 1<sup>st</sup> group, high recruitment of neutrophils in ulcer margin was associated with edema and alteration of covering epithelium (pic. 1 a-b). CD68 positive cells prevailed in subepithelial region (2a-b). However, in the 2<sup>nd</sup> group number of macrophages ( $p < 0,001$ ) and neutrophils was dramatically higher ( $p < 0,01$ ) (pic. 2 c-d), that was accompanied with glands and muscularis mucosae injury (pic. 1 c-d).

In biopsies of the 2<sup>nd</sup> group patients, CD68 positive cells were found not only under epithelium, but also close to gastric glands isthmus, where gastric epithelial stem cells are located. They were also numerous within disrupted muscularis mucosae and near lymphocytes infiltrates. Macrophage number correlated with neutrophils recruitment ( $r = 0,702$ ;  $p < 0,001$ ), intensity of edema ( $r = 0,421$ ;  $p < 0,01$ ) and severity of ulcer margin injury ( $r = 428$ ,  $p < 0,01$ ). Number of macrophages was not related

with endoscopic characteristics of haemostasis estimated according to the Forrest classification, but determined the risk of rebleeding ( $p = 0,027$ ).

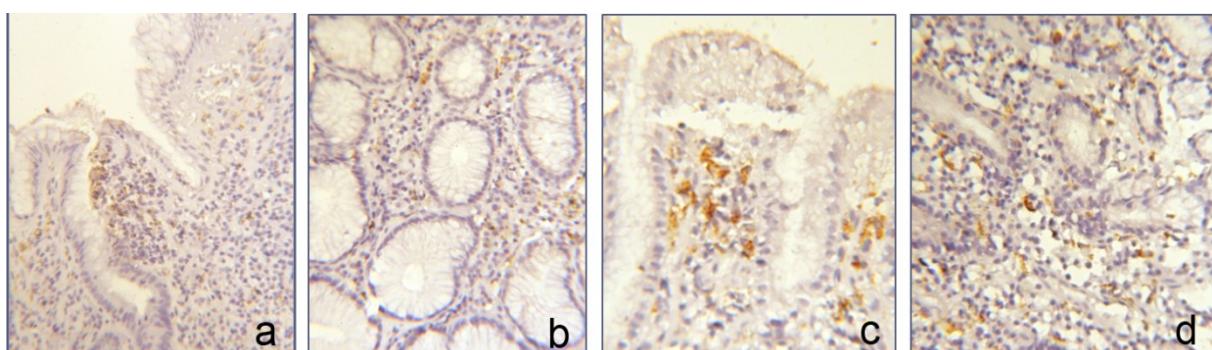
To find out the reasons of these morphological features, we analyzed the state of macrophage precursors, estimating activity of iNOS in monocytes of peripheral blood. Increased number of macrophages in gastric mucosa was associated with enhanced monocytes iNOS activity ( $p < 0,001$ ). This fact can reflect the initiation of proinflammatory activation of peripheral blood mon-

ocytes, associated with their enhanced recruitment and transformation into macrophages in gastric mucosa, while LPS-stimulated activity of the enzyme was restricted. In fact, LPS-stimulated activity of the enzyme in monocytes of patients with ulcer bleeding was significantly lower than in healthy persons ( $p < 0,05$ ). These data reflected the limitation of monocytes respond to classical stimuli, probably, as a result of tolerance to bacterial pathogen stimulation under *H. pylori* colonization and chronic inflammatory process in stomach.



**Figure 1.** Ischemia and inflammation in gastric ulcer margin in patients with acute gastric bleeding.

a-b – biopsies of 1<sup>st</sup> group patients, c-d – 2<sup>nd</sup> group specimens intensive infiltration of periglandular region and damage of muscularis mucosae. H&E staining.



**Figure 2.** Macrophages count (density) in ulcer margin in patients with acute ulcer bleeding. Histological specimens of marginal zone of ulcer under IHC (CD 68).

### Discussion

Despite the classical notion that there are four major risk factors for bleeding in peptic ulcers, namely *Helicobacter pylori* infection, non-steroidal anti-inflammatory

drugs (NSAIDs), stress and gastric acid, and the postulate that reduction or elimination of these risk factors lessens ulcer recurrence and rebleeding rates [1], we examined another hypothesis.

In accordance with the current theories of ulcerogenesis, we suggest that ulcer bleeding and un-sustained clotting depends on the factors involved both in regulation of haemostasis and inflammation. As it was shown previously by assessment of platelet aggregation, rebleeding rate is associated with platelet dysfunction, involving various mechanisms of thrombogenesis [4]. The second important mechanism of ulcer bleeding and rebleeding development is inflammation, which either exacerbates lesion, or affects platelets, modulating their sensitivity to different factors [5].

The results of our research have shown the significant differences in macrophage reaction in patients with ulcer healing and rebleeding that directly related with ulcer healing efficiency. It is well known indeed that system of haemostasis is tightly associated with such fundamental processes as inflammation and healing [4]. Ulcer healing is a genetically programmed repair process, which is induced after injury and accompanied by vascular reaction, inflammation, granulation tissue formation and re-epithelialization. These processes, involving interactions between various cells and matrix, and tissue remodeling, are controlled by the cytokines and growth factors (EGF, PDGF, KGF, HGF, TGF $\beta$ , VEGF, angiopoietins), neurotransmitters and numerous hormones and biologically active factors accumulating in platelets [6]. This multifactorial hierarchy of regulatory signals from cell cycle control to brain-gut axis with involvement of haemostasis system and numerous feedback loops is the key concept in the development of a new strategy of gastroduodenal ulcers treatment [7]. Although many studies have investigated the hemostasis and healing mechanisms, treatment of peptic ulcers

remains one of the problems of current gastroenterology and surgery to be solved. That is why, the approach based on using of own sources of growth factors for stimulation of gastrointestinal healing is considered to be a breakthrough in treatment of peptic ulcers. One of the natural sources of growth factors that regulate angiogenesis, myofibroblasts reaction and epithelialisation of ulcer surface is macrophages [8]. In addition, these cells are well known participants and regulators of acute inflammatory reaction, as they produce the wide spectrum of cytokines, chemokines and other biologically active substances [9]. These Janus resembling cells are considered to be main managers of healing due to their ability to switch inflammation mechanisms to repair; this activity, however, depends on macrophages phenotype. In fact, there are two types of macrophages – M1 and M2 [10]. The first type can be characterized as proinflammatory or immunomodulatory; the second type participate in tissue remodeling. Transformation from M1 to M2 phenotype is a rather difficult process associated with numerous genes expression, metabolic activity changes and rearrangement of molecules exposed on cell surface. As a rule, this predominance of M1 or M2 macrophages is associated with alternative changes in L-arginine metabolism with reciprocal activation either iNOS or arginase 1 [9]. Nitric oxide hyperproduction under iNOS activation in ischemic area is considered to be a cause of nitroxylic stress development and progressive injury. As it was shown in our research, gastric ulcer bleeding was associated with increase of iNOS activity in peripheral monocytes, as well as with an increased number of macrophages in ulcer margin. Since

macrophages number and distribution in gastric mucosa were associated with severity of vascular and mucosa damage and neutrophils infiltration, we conclude that proinflammatory activation of monocytes-macrophage lineage is an important cause of gastric bleeding and one of determinants of rebleeding risk.

However, one question is still open: what factors induce activation of iNOS and proinflammatory phenotype of macrophages formation? The best way to answer it is to analyze the relation between local neuroendocrine control and mucosa immunity, as well as links between hemostasis and inflammation.

### Conclusion

Gastric ulcers progression is related with alternative changes in immune reactivity depending on local regulatory and time-dependent factors. Ulcer bleeding was associated with activation of innate immunity and acute inflammation and correlated with increase in macrophage and neutrophils number in ulcer margin. Macrophages are the main regulators of innate immunity response to ischemic injury caused by ulcer bleeding, determining the progressive damage of

ulcer margin and affecting mechanisms of ulcer healing that leads to recurrent gastric ulcer bleeding.

### References

1. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroentero.* 2012;107(3):345-360.
2. Bratanic A, Puljiz Z, Ljubicic N et al. Predictive Factors of Rebleeding and Mortality Following Endoscopic Hemostasis in Bleeding Peptic Ulcers. *Hepatogastroenterology.* 2012; 60(121).
3. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance.* 2nd ed. Blackwell Publishing 2005.
4. Barinov E, Sulaieva O, Lyakch Yet al. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. // *Clin Exp Gastroenterol.* 2013; 6:139-48.
5. O'Brien M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation. *Top Companion Anim Med.* 2012; 27(2):46-52.
6. Tarnawski AS. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. *Dig Dis Sci.* 2005; 50 Suppl 1:S24-33.
7. Arakawa T, Watanabe T, Tanigawa T, Tominaga K et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. *World J Gastroenterol.* 2012; 18:4811-4822.
8. Koh TJ, Dipietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med.* 2011; 13:e23-e29.
9. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodeling. *J Pathol.* 2013; 229:176-185.
10. Mills CD. M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease. *Crit Rev Immuno.* 2012; 32: 463-488.

# Постерна сесия I

## Клиничен случай на аномалия във формата на временен инцизив

Сирма Ангелова<sup>1</sup>, Николета Маркова<sup>1</sup>, Сияна Великова<sup>2</sup>, Станислава Пенчева<sup>2</sup>,  
Теодора Таргова<sup>3</sup>

Катедра „Детска дентална медицина”<sup>1</sup>, Студенти V курс<sup>2</sup>,

Катедра „Пародонтология и дентална имплантология”<sup>3</sup>,

Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

e-mail: д-р Сирма Ангелова – dsirma\_angelova@abv.bg

### Въведение

Аномалиите в зъбната форма са относително рядко явление (под 3%) констатирано в клиничната практика. Сред тях със специфичните си патоморфологични особености се отличават находките на *fusio dentes* и *dentes geminati*. Като етиологични фактори се интерпретират комплексните взаимодействия между разнообразни генетични модификации и специфики на околната среда /фигура 1/. Засяга се основно временното съзъбие,

доминиращо във фронталния сегмент. Посочените отклонения от дефинитивната норма могат да са причина за състиване на зъбите, атипични трени, развитие на кариозни лезии, пародонтални проблеми и засягане на подлежащия постоянен зъб.

**Целта** на настоящата разработка е представяне на клиничен случай на аномалия във формата на временен зъб с оглед превенция и минимизиране на риска от възможни усложнения.

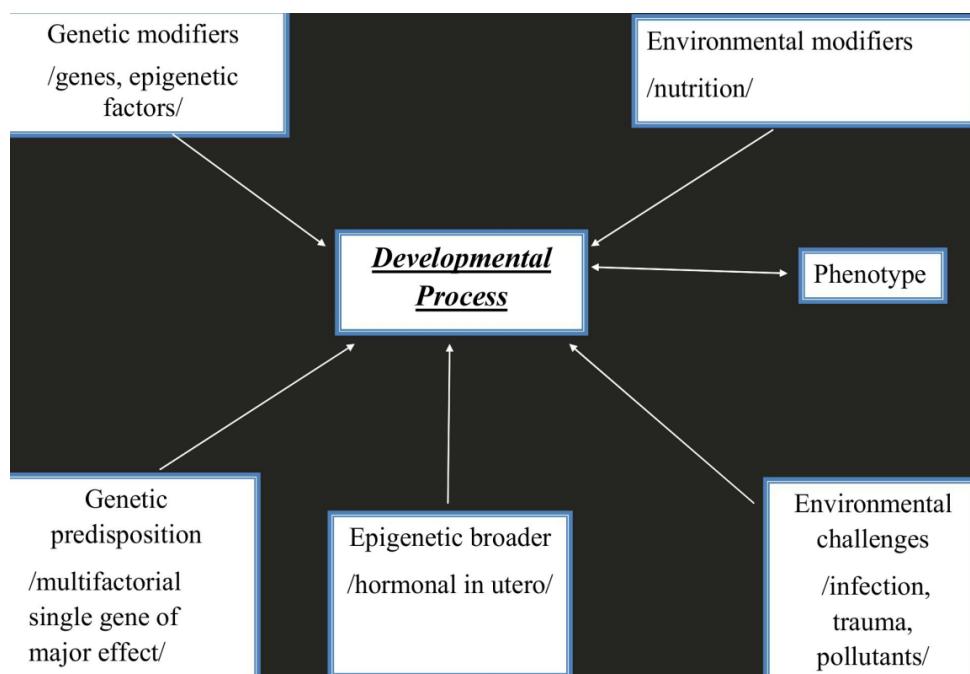


Fig. 1. Summary diagram for etiology of dental anomalies [2].

## **Метод и материали**

Касае се за пациент на 6 години, без особености по отношение на общия соматичен статус. В хода на клиничния оглед се регистрира зъб в долния фронтален участък с атипична форма, а именно с по-широва спрямо нормалните размери клинична корона и отчетлива резка по инцизалния ръб, съчетано с липсващ зъб спрямо нормалния брой в долния ляв сегмент /фотодокументация 1-5/.

В дъното на ясно видимия дефект се установява кариозна лезия. Назначено бе ортопантомографско изследване с оглед визуализиране на зародишите на подлежащите постоянни зъби, морфологията на пулпната камера, вкл. разположение-

то на пулпните рогчета на атипичния зъб. Снет бе орално-хигиенен индекс по Грийн-Вермилион с оцветяваща таблетка и отчитане на резултатите по предварително дефинираните повърхности на репрезентативните зъби според интензитета на оцветяване. Регистриран бе и гингивалният статус чрез индекса на Лъо-Силнес, изследвайки наличие или липса на белези на гингивално възпаление. Изхождайки от дълбочината на кариозния дефект и морфологията на пулпната камера при препарацията беше приложена минимално инвазивна техника и последващо обтуриране с гласиономерен цимент Fuji IX.



**Снимка 1.**



**Снимка 2.**



**Снимка 3.**



**Снимка 4.**



**Снимка 5.**

### Резултати

Базирайки се върху клиничния оглед, акцентиратки върху зъбния статус, нивото на орална хигиена, OHI = 1,16 и числов израз на гингивалния индекс по Лъо-Силнес 0,96, констатираме кариес-нерезистентност на съзъбието на пациента, без данни за клинично експресирано гингивално възпаление. На ортопантомографията се визуализират слети по цялата си дължина зъби в долнен десен фронтален участък и хиподонтия на подлежащ постоянен латерален резец. Наблюдава се персистиране на атипичния зъб спрямо контролатерално разположения. В диференциално-диагностичен аспект се обсъжда състоянието *dentes geminati*. Въз основа на клиничните и пара-клинични изследвания беше поставена диагноза *fusio dentes* (единствено сливане на временни латерален резец и кучешки зъб, придружено с липсващ зародиши на постоянен латерален резец).

### Заключение

Превантивно насоченото клинично мислене и поведение налага необходимостта от своевременно диагностициране и лечение с оглед съхраняване на равновесието на съзъбието в профилактичен, функционален и естетичен аспект.

### Библиография

- Ekambaram M., Cynthia K. Y. Y., King N. M., An unusual case of double teeth with facial and lingual talon cusps, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105:e 63-e 67;
- Brook A., H., Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the etiology of anomalies of dental development, *Archives of Oral Biology* 54 S (2009), S 3- S 17;
- Primožic J., Farcnik F., Ovsenik M., Places in the dental arch that show a greater variability in tooth number, shape and position- a prevalence study, *Archives of Oral Biology* 57 (2012), p 744-748;
- Hanabusa At., Kitagawa Y., Nakamura M., Miyanchi K., Kinoshita H., Matsuura H., Ogasawara T., Sano K., Double tooth and triple tooth accompanied by multiple supernumeraries, *Asian J Oral Maxillofac Surg* 2005; 17(1): 54-58;
- Mochizuki K., Mochizuki M., Kobayashi M., Tsujino K., Ohtawa Y., Yakushiji M., Four fused incisors in the maxillary and mandibular primary

- dentitions, *Pediatric Dental Journal* 2008, 18(1): 64-69;
6. Galluccio G., Castellano M., Monack C., Genetic basis of non-syndromic anomalies of human tooth number, *Archives of Oral Biology* 57 (2012), 918-930;
  7. Khalaf K., Robinson D. L., Elcock C., Smith R. N., Brook A. H., Tooth size in patients with supernumerary teeth and a control group measured by image analysis system, *Archives of Oral Biology* (2005) 50, 243-248;
  8. Sangwida A., Sangwan S., Mathur Sh., Dutta S., Schizodontia in primary dentition: Report of 2 cases, *Indian Journal of Dentistry* 2012, April-June, Volume 3, Number 2; p. 102-105;
  9. Proff P., Fanghanel J., Allegrinis Jr., Bayerlein Th., Gedrange T., Problems of supernumerary teeth, hyperdontia or dentes supernumerari, *Annals of Anatomy* 188 (2006) 163-169;
  10. Bailleul-Forestier I., Berdal A., Vinekier Fr., Ravel T., Fryns J. P., Veloe A., The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 2: Syndromes with significant dental involvement, *European Journal of Medical Genetics* 51 (2008), 383-408.

# Метод за оценка на функционално оформени индивидуални лъжици и отпечатъци при тотално обеззъбяване на добра челюст

*A. Влахова, Ст. Христов, В. Хаджигаев, Хр. Кисов*

Катедра „Протетична дентална медицина”, Факултет по дентална медицина,  
МУ – Пловдив

*e-mail: д-р Ангелина Влахова, д.м. – a\_vlahova@yahoo.com*

## Въведение

Методите за функционално ажустиране се характеризират с фиксиране на функционално оформящ се материал към скъсения ръб на индивидуалната лъжица и моделирането му спрямо клапанната зона с помощта на двигателни тестове.

Лъжицата предварително е ажустирана анатомично-полуфункционално т.е. ръбът ѝ преминава по границата между подвижна и неподвижна лигавица в основата на алвеоларния гребен. Скъсява се с около 2-4 мм. В областта на А-линията е по-дълга с около 1-2 мм. Следва кантиране на ръбовете с функционално оформящ се материал като за целта се използват специални двигателни тестове (1).

Класическите тестове на Б. Боянов са три за горна (опити за сваляне на лъжицата с помощта на горната устна, максимално отваряне на устата, засмукване на пръста на лекувания) и и шест за добра челюст (опити за изтласкане на лъжицата нагоре с помощта на долната устна, болният засмуква пръста на лекувания, максимално неколкократно отваряне на устата, изваждане на езика напред, а след това наляво и надясно, прегъщане) (2).

**Целта** на настоящата публикация е да представи метод за оценка на функцио-

нално оформени индивидуални лъжици и окончателни отпечатъци от тотално обеззъбени долнни челюсти.

## Материали и методи

Разработеният от нас метод започва с изработване на лъжица от фотополимерна плака върху гипсов модел на пациента. Използвахме класическата технология за изработване на такива лъжици (3). Върху работния модел се очертават границите на лъжицата и местата на т. нар. „оклузалните стопове”, осигуряващи равномерна дебелина на отпечатъчния материал. Адаптират се две плаки розов въськ, който се изрязва в областта на оклузалните стопове (Фиг. 1). Следва изолация с вазелин и поставяне и оформяне на фотополимеризиращата плака. Притиска се добре в местата за оклузалните стопове и се оформя дръжка. С върха на моделажното ножче се правят отвори с цел ретенция на отпечатъчния материал (Фиг. 2).

Изработената по този начин индивидуална лъжица се обльчва по 10 мин. от външната и вътрешната страна (Фиг. 3) в апарат за фотополимеризация Luxomat, Duna-Dental. Избрахме тази технология за изработване на индивидуална лъжица с цел изключване на възможността за счупването ѝ по време на неколкократ-

ното снемане на отпечатък и натоварването с калибрирани тежести.

Следва анатомично-полуфункционално ажустиране директно в устата на пациента. Снема се отпечатък с пастообразен кондензационен силикон (Фиг. 4), като степента на адхезия се установява чрез натоварване с помощта на специална опитна постановка (Фиг. 5) с калибрирани тежести (от 10 до 90 гр.), фиксирана върху дръжката (на 6 см от билото върху фронталния участък) (4). Лъжицата се освобождава от отпечатъчния материал и се оформя функционално (Фиг. 6) с термопластичен материал на восъчно-смолиста основа Iso Functional, GC (5) (Фиг. 7), с помощта на шестте класически теста на Б. Боянов.

Следва снемане на отпечатък с кремообразен кондензационен силикон (Фиг. 8) и ново изследване на степента на адхезия с помощта на калибрираните тежести.

Резултатите, получени от двата отпечатъка се сравняват и анализират.



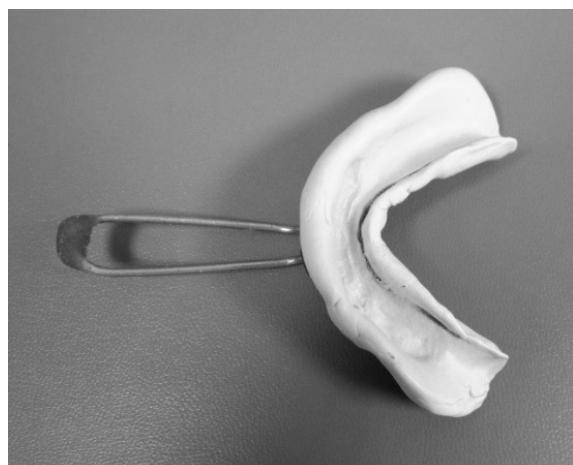
**Фиг. 1.** Восьък, осигуряващ място за отпечатъчния материал.



**Фиг. 2.** Горна фотополимерна лъжица с ретенционни отвори.



**Фиг. 3.** Вътрешна повърхност на горна фотополимерна лъжица.



**Фиг. 4.** Отпечатък с долна фотополимерна лъжица, снет с пастообразен силикон.



**Фиг. 5.** Опитна постановка за натоварване.



**Фиг. 6.** Функционално оформена добра лъжица от фотополимерна плака.



**Фиг. 7.** Iso Functional, GC.



**Фиг. 8.** Долен функционален отпечатък с кремообразен силикон.

## Резултати и обсъждане

Методът позволява оценка и сравнение между функционални отпечатъци от долна тотално обезъбена челюст, снети с неоформена и с оформена индивидуална лъжица, при един и същ пациент.

Опитите ни да използваме горна функционално оформена лъжица се оказаха неуспешни, тъй като свалянето ѝ от устата на пациента беше изключително затруднено поради високата степен на получената адхезия между отпечатъка и протезното поле.

## Изводи

По-високата степен на адхезия на функционално оформения отпечатък предполага по-добро задържане и по-висока стабилност на завършената протеза, въпреки че тези фактори зависят и от редица други условия: нареждане на зъбите; фиксиране на междучелюстните съотношения – височина и централна позиция; анатомични особености на протезното поле – степен на атрофия, туберии, торус, меки тъкани и др.

## Библиография:

1. Попов и кол. Клиника на протетичната стоматология, Медицина и физкултура, София, 1992, 1996, с. 225 – 227.
2. Боянов, Б., В. Курляндский. Протезиране на беззъби челюсти. Медицина и физкултура, София, 1964, с. 199 – 203.
3. Кисов, Хр. Отпечатъчни материали и отпечатъчни методи в неподвижното зъбопротезиране. Индекс, София, 1998, с. 69.
4. Христов, Ст., Л. Грозев, Д. Славчев, В. Дошев. Клинично изследване на адхезив за увеличаване задържането на цели протези „Protefix”. Научни трудове на Съюза на учените в България – Пловдив, серия Г. Медицина, фармация и стоматология, т. VII, ISSN 1311-9427, с. 320 – 322.
5. [http://www.gceurope.com/pid/43/ifu/GC\\_ISO\\_Functional\\_Sticks.pdf](http://www.gceurope.com/pid/43/ifu/GC_ISO_Functional_Sticks.pdf)
6. Кисов, Хр., А. Влахова, Р. Казакова. Ребазиране на добра цяла протеза с помощта на термопластичен отпечатъчен материал Iso Functional. СДК и НУС, 2013, vol. 13, бр. 4, с. 125-128.

# Епидемиология и типизиране на фрактурите на подбедрицата

Алберт Чифлигаров, Станислав Карамитев, Петко Ганев

Катедра по ортопедия и травматология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – Пловдив  
Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив.

e-mail: д-р Алберт Чифлигаров – alchifligarov@abv.bg

## Въведение

Фрактурите на подбедрицата имат голямо социално-икономично значение. Те са най-често срещаните диафизарни счупвания (1) (2) (3). По данните на Бергер в Швеция те са от порядъка на 2 промила или 2/1000 жители. Подобен резултат съобщава проф. Желев (4). През 2012 г. в нашета клиниката по ортопедия и травматология са се обърнали 2934 пациента (5) за съответната помощ, 28 (0,95%) пациента са с диафизарни фрактури на подбедрицата. Средно ползвани болнични дни са от порядъка 8-9 месеца или около 7686 дни неработоспособност със загуба в производството и училищната сфера.

## Цел

Изучаване на честотата и типът фрактури на подбедрицата.

## Задачи

1. Ретроспективен анализ на честотата на фрактурите на подбедрицата преминали през 2012 г. в Клиниката по ортопедия и травматология.

2. Определяне на най-честия тип фрактура на подбедрицата.

## Методи

1. Обработка на медицинската документация на пациентите с фрактури на долн крайник.

2. Статистически анализ на получени-те резултати.

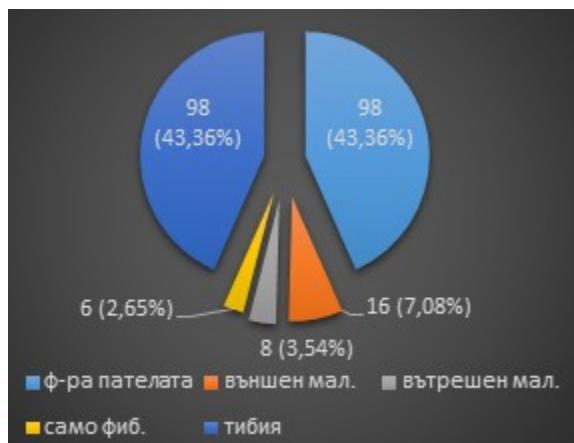
## Резултати и обсъждане

Общ брой на преминалите през клиниката пациенти за 2012 г. е 2934. От тази група 749 (25,56%) пациенти са пострадали в областта на долн крайник. 523 (69,83%) пациента са с фрактура на бедрената кост на различно ниво. 226 (30,17%) случаи на фрактури на дисталната част на долн крайник, т. е. капачка, подбедрица, глезн, стъпало и пръсти. Диаграма 1.

Фрактури на пателата са 98 (43,36%), изолирани фрактури на медиалния малеол – 8 (3,24%), латерален малеол – 16 (7,08%), само фибуларна кост – 6 (2,65%), фрактура на подбедрицата – 98 (43,36%). Диаграма 2.



Диаграма 1. Разпределение на фрактурите на долн крайник.



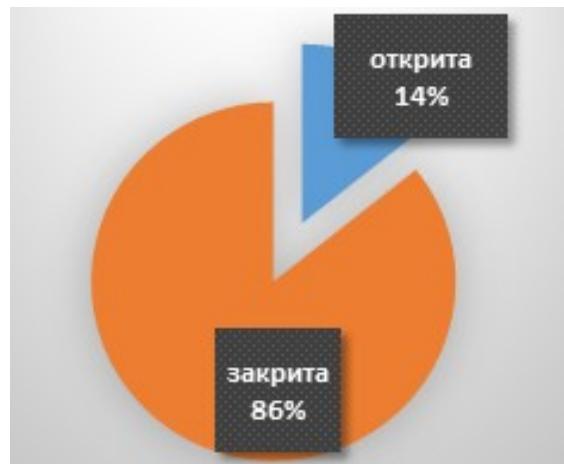
**Диаграма 2.** Разпределение на фрактурите без фрактури на бедро.

По-малка част от пораженията на подбедрицата са открити 14 (14,29%) останалите 84 (87,71%) са закрити без поразяване на кожната повърхност класифицирана по Tscherne степен 0 – Costiluo тип 1. Този тип фрактури не изискват спешна оперативна намеса със остеосинтеза на фрактурата. Диаграма 3.

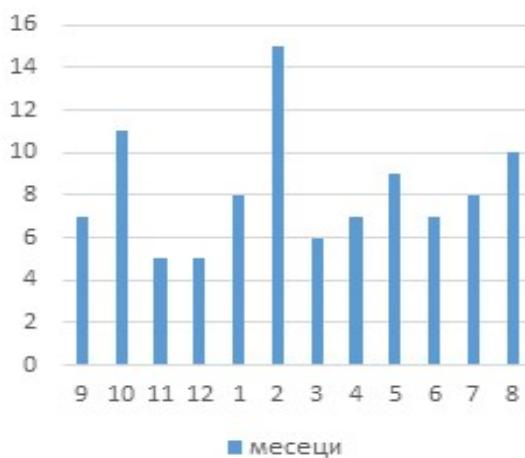
Представяме Ви разпределение на фрактурите по месеци на възникване на травмата. При разделяне на зимен и лятен период се установява равномерно разпределение на възникналите травми 50 срещу 48 пострадали. Въпреки това най-голямото количество случаи се определят в месеците октомври, февруари, август. Диаграма 4.

В резултат на анализа се потвърждава мнението, че най-честият механизъм на травмата на подбедрицата е усукване (24 (85,71%), при директен механизъм 4 (14,29%)) – хода на фрактурната линия напречна. Диаграма 5. Дъгокосите фрактури на тибията са в по-големия брой от случаите с ъгъл на линията на счупването над 30 гр. (18(75%)). Брус Брауер (6) разделя фрактурите на подбедрицата на 6 зони. Принципа на разделяне на съответни участъци е съотношение между

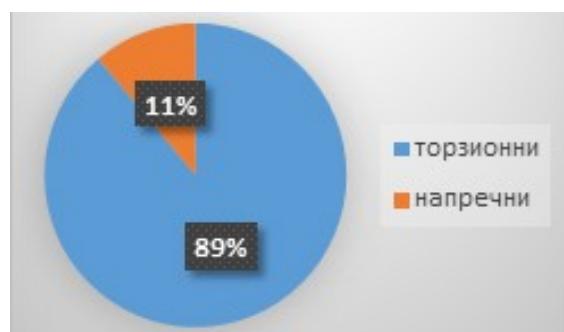
кортикален и спонгеозен слой. Благодарение на това секториране определя видът на най-подходяща остеосинтеза. Фиг. 1.



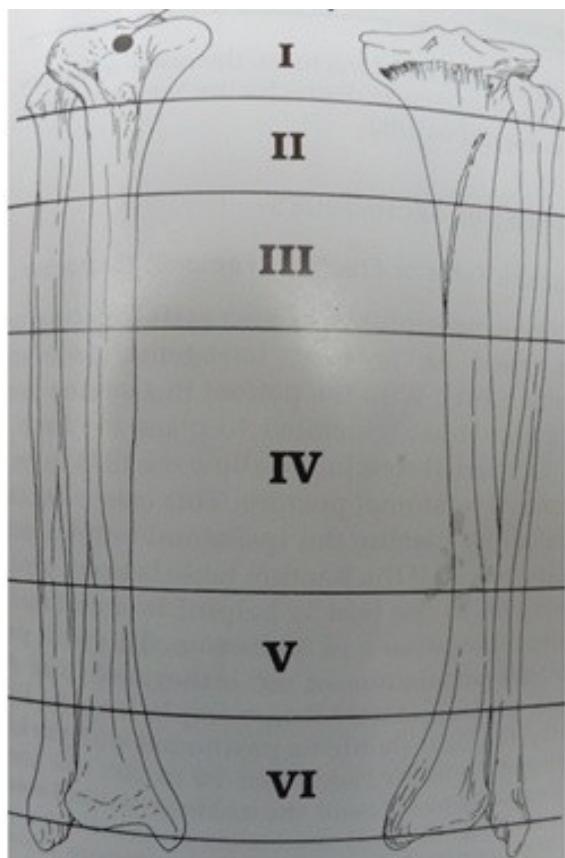
**Диаграма 3.** Разпределение на открити и закрити фрактури.



**Диаграма 4.** Разпределение на фрактурите по време на възникване на травмата.



**Диаграма 5.** Разпределение по ход на фрактурна линия.



**Фиг. 1.** Зониране на фактурите на подбедрицата по Browner.

I – „Тибиялна глава”: включва тънък кортекс, спонгеозна кост, периартикуларно пространство;

II – преходна зона: преходна костна с удебеляване на кортекса, зона в която преминават хранещи съдове, прикрепване на голяма част от мускулите на подбедрицата, дебела междуостна преграда;

III – проксималната част на диафизата на подбедрицата: зона в която преминава хранещия съд на тибиялната кост, преобладава кортикална структура;

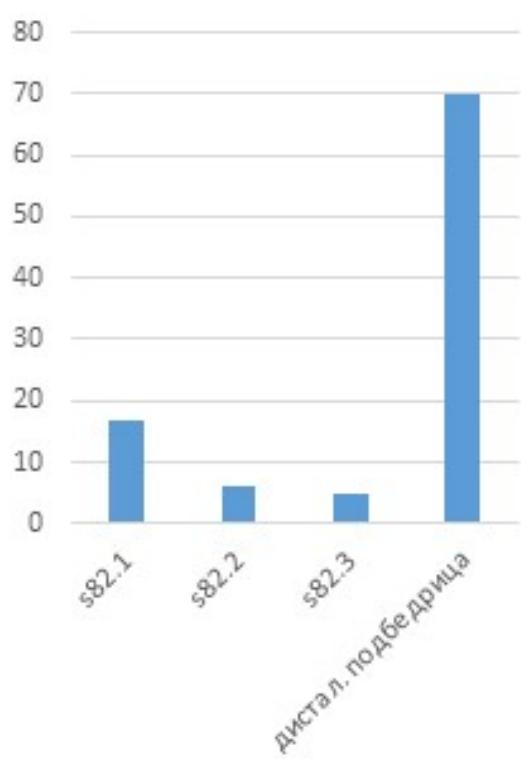
IV – дисталната част на диафизата на подбедрицата обикновено размерът на канала в тази зона при възрастни е и около 10.5 mm, кортикална структура, единични хранещи съдове;

V – дистална мета-диафизарна част преходна зона където преобладаващата кортикална структура преминава в спонгиозна: тънък кортекс, преминаващи съдове;

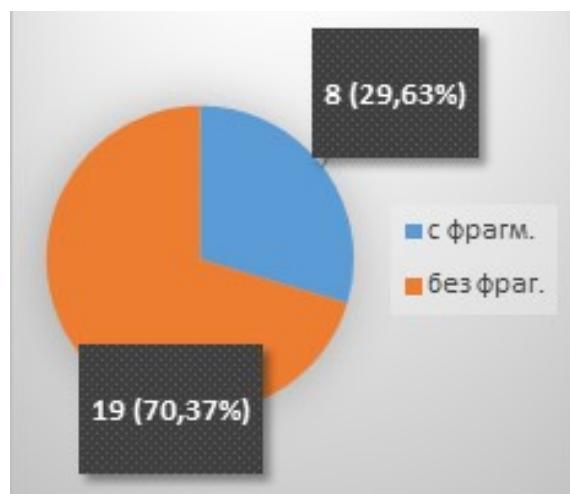
VI – плафон – периартикуларна част, тънък кортекс, спонгеозна кост;

На диаграма 6. е представено разпределението на фактурите по зони МКБ 10 отговарящи на S82.1 проксимална диафизарна по класификацията на Брауер отговаря на зони 1–2, S82.2 – диафиза на подбедрицата – зона 3, S82.3 – дистални фактури – номер 4, S82.7 – фактури в областта на преходната зона, тибиялния плафон или бималиоларни асоциирана с 5–6 зони. Както е показано на диаграмата ниска дистална фактура е най-честото място на счупване тибията. В тази дистална област на подбедрицата честотата на бималиоларните фактури е по-голяма. Диаграма 7. Торзионните дългокоси счупвания също така са чести. Под термина дългокоси фактури се разбира когато дължината на линията на счупване е по голяма от напречника на костта или ъгълът който сключва фактурната линия с напречната линия на оста на тибиялната кост е над 30 гр. Високо енергийни травми на подбедрицата са по редки като механизъм, в резултат на което честотата на фактури с фрагмент е ниска. Диаграма 8 потвърждава тезата за по-голямата честота на прости фактури. Трябва да бъдем внимателни към счупванията на подбедрицата с вътреставен фактурен лъч, който се случват в 11,11% (3 пациента).

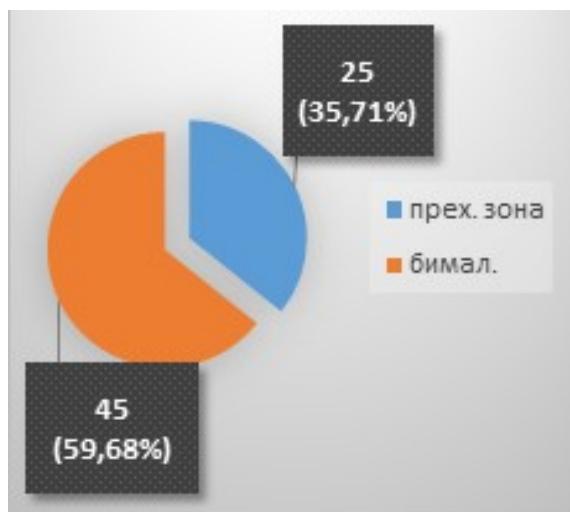
Половото разпределение на пострадалите е 6 (21,43%) жени и 22 (78,57%) мъже на възраст между 40 и 50 години (диаграма 9, 10).



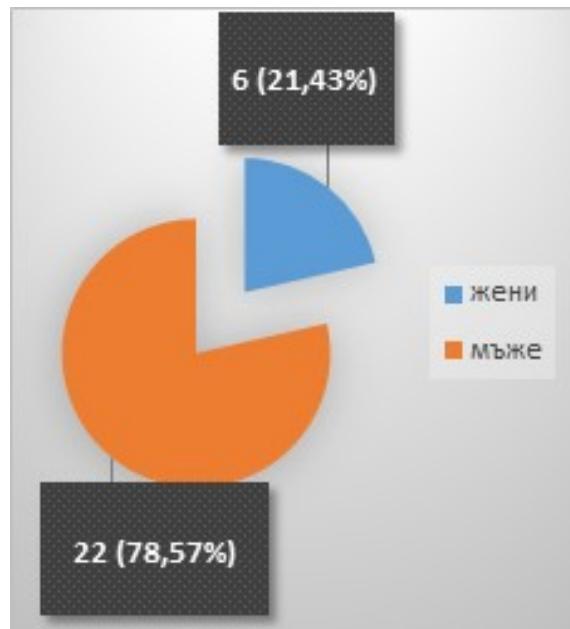
**Диаграма 6.** Разпределение по МКБ.



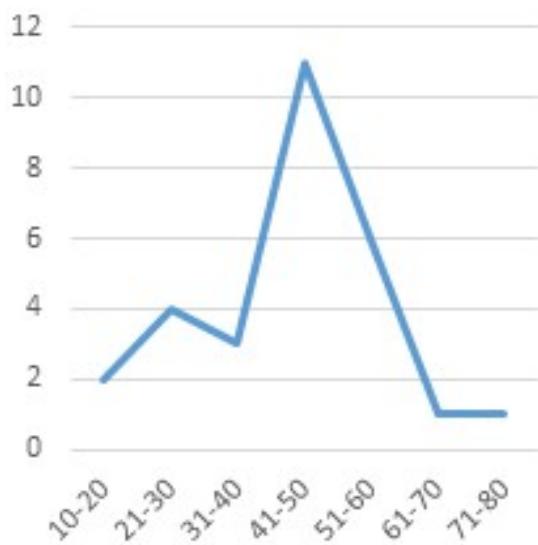
**Диаграма 8.** Разпределение на дву и полифрагментни фрактури.



**Диаграма 7.** Разпределение на фрактурите в областта на дистална подбедрица и глезен.



**Диаграма 9.** Полово разпределение на фрактурите.



**Диаграма 10.** Разпределение на фрактурите по възраст.

В резултат на проведеното изследване може да се формира профил на пациента с тибиялна фрактура. Пациент е мъж в умерено тежко общо състояние, на възраст от 40-50 години, неподвижен, на транспортна количка, пострадал при стъпване от ниско с елемент на усукване, не може да носи тежестта на тялото си. Травматичната деформация е в дисталната част на подбедрицата в рамките 10-15 см проксимално от глезнената става. Няма травма или пунктиформена рана на кожната повърхност, което не налага оперативна интервенция по спешност и дава възможност за предварителна подготовка на общото състояние и корекция на съпътстващата патология. Винтообразен фрактурен план, без фрагменти в зона 5, разширяване на метафизарната част 19 (67,86%) от 28 пациента. 1 от всеки 8 пациента е с фрактурна линия разпространяваща се към ставната цепка което комплицира както

поставянето на остеосинтезното средство, така и забавя процесите на зарастващето на костта.

### Изводи

Фрактурите на подбедрицата имат голямо социално-икономическото значение. Всеки 4-ти пациент влезнал в кабинета по ортопедия и травматология е с фрактура на долн крайник. Около 1/3 от тях поражението е от коляното дистално, като половината са с травматично счупване на подбедрицата. 71% с локализация на поражението в областта на глезнена и около 10-15 см проксимално. При клинична изява на травматична деформация в областта на глезнена и около него 35,71% от пациентите са с фрактура на дистална подбедрица. 3% от всички преминали болни подложени на оперативно лечение в клиниката по ортопедия и травматология за една календарна година са с фрактури на тибията. Загубени са над 7686 дни работоспособност.

### Библиография

- Е. Таков ПТ. Фрактурите диагностика и лечение. 1st ed. София: ВЕНЕЛ; 1996.
- MW C. Fractures of tibia and fibula. Operative Orthopaedics. Philadelphia; 1988.
- KL C. The frequency of occurrence, impact and cost of musculoskeletal conditions in the USA. Chicago: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1984.
- Желев Ж. Качества и показания на комбинираната фиксация на дългите тръбести кости. Проблеми на ортопедия и травматология. 1986; т. V(6).
- травматология. Клиника по Ортопедия и травматология. Архивни данни Пловдив: УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД; 2012.
- Browner B. The science and practice of intramedullary nailing. second edition ed. Philadelphia,USA: Williams and Wilkins; 1996.

# Съвременен метод на лечение на фрактурите на подбедрицата

Алберт Чифлигаров, Станислав Карамитев, Петко Ганев

Катедра по ортопедия и травматология УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, Пловдив  
Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив

e-mail: д-р Алберт Чифлигаров – alchifligarov@abv.bg

## Въведение

Фрактурите на подбедрицата са едни от най-често срещаните поражения на опорно-двигателния апарат. Честотата на тази патология в България (0,95%) е значително по-висока, в сравнение с международната статистика, например Швеция (0,2%)(1,2)

## Цел

Целта на настоящия доклад е да се посочат показанията, подходящата оперативна техника за лечение фрактурите на подбедрицата, както и възможните усложнения.

## Материал и методи

За период от една година (2012 год.) в Клиниката по ортопедия и травматология на УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив е извършена оперативна интервенция на подбедрицата при 28 пациента (3). Анализираха се показанията и приложената техника за лечение, на база наличната медицинска документация. Механизмът на получаване на травмата се определя като ниско енергиен, при който е налице – нараняване чрез усукване; непряка травма; фрактура на фибулата на различно ниво; поразяване на тъканите по Шерне 0 или 1 степен. Снимка 1. При високо енергийния модел имаме пряко въздействие на увреждащите сили; фрактура на фибулата на същото ниво,

както при тибиалната кост; тежко нараняване на меките тъкани 2-3 степен по Шерне; открити фрактури. Снимка 2. (1)

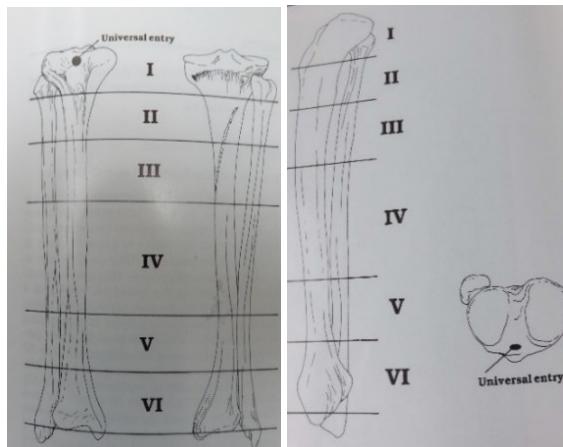


Снимка 1. Ниско енергиен механизъм.



Снимка 2. Високо енергиен механизъм.

Анамнестично причината за получаване на травмата е усукване на подбедрицата. Клиниката на фактурата е типична. Рентгенографията потвърждава констатираните поражения и първично поставената диагноза. След анализиране на графите се класифицира нивото на фактурата. Снимка 3.(4)



**Снимка 3.** Зониране по Брауер.

Показанията за приложение на интрамедуларна остеосинтеза при тези фактурите са: 1. Неуспешно приложен консервативен метод на лечение; 2. Мекотъкана повреда, която не позволява прилагането на неоперативна имобилизационна техника; 3. Сегментарна фрактура; 4. Политравма; 5. Фрактура на тибията, двустранно; 6. Обезитас; (3)

Техническото изпълнение на оперативната интервенция бе заимствано от препоръките на Асоциацията на Остеосинтезните средства. Спазваме следната последователност от действия, а именно:

1. Позициониране на пациента на операционната маса;
2. Налагане на подсигуряващ турникет, който обикновено не се използва;
3. Подбор на оптимален оперативен достъп. В практиката медиалният-парапателарен е най-често използвания, частично приличащ на дисталната част от достъпа по Кохер от предно-вътрешен

(5,6). След перфорацията и проникването в медуларния канал, отвърстието се римерира до размер отговарящ на поставяния пирон или с 0,5-1 mm по-голям диаметър. (7) По този начин внедряването на остеосинтезното средство е без усилие, в лека външна ротация. При контакт на фрагментите под 50% и коса посока на фактурната линия застопоряването се извърша с два проксимални и два дистални винта. В случаите, когато счупването е в близост до метафизарните разширявания на костта – прилагаме двуплановодистално заключване, а проксимално допълнителни стабилизиращи винтове.

След оперативно се налага гипсова имобилизация на ботушна шина за две седмици. На пациента се разрешава да ходи с две патерици без да натоварва оперирания долен крайник. Стъпване с натоварване се разрешава след 6-8 седмици. Динамизиране на остеосинтезата се извършва след 8-9 месец при напречните фактури. Премахване на интрамедуларната остеосинтеза се извършва след пълно зарастване на счупването. (8) Формиране на калуса се оценява чрез контролни рентгенографии на база единна точкова система. Налична е зависимост между рентгенографския образ и биомеханичната здравина на калуса. (9)

**Таблица 1.** Ро-графична оценка на костното срастване по RUST

Точки	калус	Фактурна линия
1	няма	видима
2	наличен	видима
3	наличен	няма линия

Минимален брой точки 4 максимален 12 точки. (RUST) (10,11) Снимка. 4, 5. Извършва се и оценка на наличните сле-

доперативни усложненията. От тях, основно се срещат несрастване, счупване на заключващите винтове, рефрактури след премахване на остеосинтезата, псевдоартрози, съдови и неврологични поражения. При налично несрастванена фрактурата се наблюдава липса на признания за калусообразуване над 6 месеца, разширяване на фрактурната празнина, заглаждане краищата на фрагментите, както и патологична подвижност в областта на псевдоартрозата.



**Снимка 4.** Постоперативна Ro-графия RUST 4 т.



**Снимка 5.** 18-та седмица RUST 10 т.

### Резултати

В нашата серия наблюдавахме 28 фрактури на подбедрицата, от тях при 22 (78,57%) пациента приложихме оперативен метод на лечение. От диагностичните рентгенографии, при двадесет пациента (71,43%), се установи кос ход

на фрактурната линия със съпътстваща фрактура на тибията. На всички пациенти се постави заключващ интрамедуларентибиален пирон. Извърши се стандартно заключаване на пирона с два проксимални и два дистални винта, като при 16 (57,14%) пациента се наложи двуплановодистално застопоряване на тибиялния пирон. Задължителното предоперативно планиране, което извършваме ни определя размера на пирона. Прилагаме медиален парапателарен достъп без римериране на тибиялния канал за пласиране на остеосинтезния материал в него. От поставените пирони, двадесет бяха с размер 9 mm в диаметър, а при двама пациенти се пласираха пирони с 8 mm дебелина. От описаните в литературата усложнения, в серията ни именно при двамата (7,14%) пациента с 8 mm пирон се получи дебриколаж на интрамедуларната остеосинтеза. Анализирахме причината и установихме, че при тези пирони застопоряващите винтове са с малък диаметър и при натоварване на крайника се получава счупване. При всички пациенти се появи дискомфорт в областта на входното място, коетоpersistираше в различна степен до изваждане на пирона. Не сме наблюдавали пациенти с възпалителни реакции или реакции към метала. При един (3,57%) болен се диагностицира хипертрофична псевдоартроза, която консервативно се лекува и на 16 месец се постигна пълно костно срастване.

Проксимални фрактури на подбедрицата, подходящи за заключваща интрамедуларна остеосинтеза (ЗИМОС), се срещат по-рядко. Опасността от прокурватумфиксация е резултат от техническа грешка и може да се коригира, когато се знае за съществуващо подобно усложнение.

ние и се спазват указанията за поставяне на пирона. Валгус позицията на фрагментите е също в резултат от неточно и недобро поставяне на импланта. За наша радост не сме наблюдавали усложненията, описани по-горе. Вероятността от тяхното настъпване е описано в световната литература.

### **Обсъждане**

В резултат на натрупания опит установихме, че спазването на оперативния протокол и индикации за поставяне на ЗИМОС е важен фактор за успешно лечение на този тип фрактури. Резултатите в нашето проучване не се различават от тези описани в световната литература. Прилагането на неримерирана техника за лечение не влияе съществено върху хода на репаративните процеси. Поставяне на заключващи пирони с размери под 9 mm е нежелателно, поради риск от фрактура на застопоряващите винтове. Необходимо е по-чест контрол на възстановителните процеси, чрез рентгенографии в две проекции, особено след започване на татварването на крайника, т.е. след втория месец. Ние не препоръчваме извършване на стандартнадинамизация на остеосинтезата поради факта, че повечето фрактури са с кос ход на фрактурната линия. Препоръчваме поставяне на двуплановодисталнозаключване при ниво на счупване 5 към 6 зона и стабилизиращи винтове при проксимални фрактури от латерално, зад тялото на пирона. Гипсовата имобилизация с ботушна шина за 14 дни е добро решение за създаване на покой на меките тъкани, целяща тяхното възстановяване. Подългата имобилизация не носи полза, а допринася за настъпване на ставни контрактури, в резултат на обездвижване.

Натоварване на крайника е препоръчително да започне след 6-8 месеца. Премахване на ЗИМОС препоръчваме само при наличие на рентгенологични данни за пълно зарастване на фрактурата, тъй като тогава костта е в състояние самостоятелно да поеме тежестта на тялото. Фазите на ремоделиране на костния калус започват след като се премахне ЗИМОС и се включи в действие закона на Юлиус Уолф. Тогава костните гредички от хаотично разположени, започват да се преориентират спрямо оста на натоварване.

### **Заключение**

На оперираните от нас пациенти, при двадесет и двама (78,55%) се приложи ЗИМОС, поради естеството на фрактура. Това прави този метод на лечение все по-често използваем. Познаване на показанията, оперативната техника и следоперативното поведение е от особено значение. Извършване динамизация на поставения заключващ тибионарен пирон към 8-9 месец, считаме че не води до оптимизиране на процесите на костното заздравяване. Рутинното прилагане крие риск от фрактура на застопоряващите винтове и нарушаване на постигнатата репозиция и фиксация. Това е важно, особено при фрактури в областта на метафизарната част на костта. Не препоръчваме поставяне на ЗИМОС с размер по-малък от 9 mm поради факта, че не са установени безспорни предимства на неримерираната пред римерираната техника. Примедуларен канал с размер около 8 mm в диаметър, препоръчваме римериране и поставете ЗИМОС с размер 9 mm. Изваждане на металната остеосинтеза трябва да се осъществи само след убедителни рентгенологични данни за липса на фрактур-

на линия в две проекции, предно-задна и латерална.

### **Библиография**

1. Желев Ж. Качества и показания на комбинираната фиксация на дългите тръбести кости. Проблеми на ортопедия и травматология. 1986; т. V(6).
2. Crazer K. The frequency of occurrence, impact and cost of musculoskeletal conditions in the USA. Chicago: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1984.
3. травматология. Клиника по Ортопедия и травматология. Архивни данни Пловдив: УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД; 2012.
4. Browner B. The science and practice of intramedullary nailing. second edition ed. Philadelphia,USA: Williams and Wilkins; 1996.
5. Colton L, Hall JA. Atlas of Orthopaedic Surgical Approaches. 1st ed. Great Britain: University Press;
- 1991.
6. Холевич Я. Бойчева Оперативна ортопедия и травматология София: Медицина и Физкултура; 1983.
7. Chapman M. Fractures of tibia and fibula. Operative Orthopaedics. Philadelphia; 1988.
8. Таков Е, Тивчев П. Фрактурите диагностика и лечение. 1st ed. София: ВЕНЕЛ; 1996.
9. Sano, Hirotaka M, Uhthoff HK,M. Correlation of radiographic measurements with biomechanical test results. Journal of Orthopaedic Trauma. 2010 march;(24).
10. Kooistra B, Dijkman B, Busse J. The radiographic union scale in tibial fractures: reability and validity. Journal of Orthopaedic Trauma. 2010 march;(24).
11. Zsolt JB, Reumann KM. Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries. Joirnal Orthopeadic Trauma. 2012; Trauma Surgery 3.

# Страницни ефекти от лечение на ревматоиден артрит с кортизонови препарати (клиничен случай)

Елизар Цветков, Костадин Костадинов, Данчо Гурдев

Катедра „Пропедвтика на вътрешните болести”, Медицински факултет, МУ – Пловдив

e-mail: Елизар Цветков – elizar\_tsvetkov@abv.bg

## Въведение

Стероидните противовъзпалителни средства намират широко приложение при лекуването на редица автоимунни заболявания. Страницните ефекти на глюокортикоидите могат да се избегнат чрез ограничаване на приема до веднъж дневно, но дали това се отнася и за дългогодишната им употреба, в някои случаи дори десетилетия?

## Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит (РА) е хронично възпалително заболяване с неизвестна етиология характеризиращо се със симетричен, периферен полиартрит. Той е най-честата форма на хроничничен инфалматорен артрит и често причинява увреждане на ставите и физическа инвалидност. Понеже е системно заболяване, РА може да окаже разнообразни извънставни манифестации, включително умора, подкожни възели, ангажиране на белия дроб, перикардит, периферна невропатия, васкулит и хематологична патология.

## Лечение на РА с Глюокортикоиди

Глюокортикоидите могат да послужат по няколко начина за контролиране на активността на РА. Първо, те могат да се прилагат в ниски до средни дози за постигане на бърз контрол на заболяването преди започването на ефекта от тер-

апията с лекарствени средства за справяне с РА (Methotrexate, Sulfasalazine, TNF- $\alpha$  инхибитори и др.), което обикновено отнема няколко седмици дори месеци. Второ, 1-2 седмична интензивна терапия с глюокортикоиди може да бъде предписана за справяне с обострянията на заболяването, с доза и продължителност съобразени с тежестта на симптоматиката предизвикана от РА. Хроничното прилагане на ниски дози (5-10 мг/ден) преднизон (или негови еквиваленти) могат също да се прилагат при пациенти не реагиращи положително на гореописаната терапия. Нискодозовото лечение с преднизон е показано при проспективни проучвания да забавя рентгенографското прогресиране на заболяването на ставите; въпреки това, преимуществата на този подход трябва внимателно да се преценят спрямо рисковете. Смята се за по-правилен подхода, при който се минимизира хроничната употреба на ниско дози преднизон, най-вече поради риска от остеопороза и други дълготрайни усложнения, но дори и при тези съображения в много случаи съответната терапия е неизбежна. Все пак, ако пациентът страда от активно възпаление на една или няколко стави, клинициста може да предприеме вътреставно инжекционно приложение на среднодействащ глюокортикоид като

triamicinolone acetonide. Този подход може да позволи бърз контрол на възпалението на ограничен брой засегнати стави. Нужно е изключително внимание за изключване на ставна инфекция, която често може да бъде със сходна симптоматика, като при обострен РА.

Остеопорозата се нарежда като един от най-важните странични ефекти от хроничната употреба на преднизон. Според Американския Колеж на Ревматологите първичната превенция на глюкокортикоидно-индуцираната остеопороза трябва да се извърши с бисфосфонат при всеки пациент получаващ 5 mg/ден или повече преднизон за период по-голям от 3 месеца. Въпреки, че е известно, че употребата на преднизон би могла да увеличи риска от стомашна язва, особено в комбинация с нестероидни противовъзпалителни средства, няма налични препоръки от водещите институции за профилактика на стомашната язва при съответната ситуация.

### Цел

Изследване и оценяване на страничните ефекти от дългогодишно лечение на ревматоиден артрит с кортизонови препарати. Преценка на вероятността нежаланите реакции на пациентата да са пряко свързани с провежданото лечение със съответните стероидни противовъзпалителни средства. Възможности за профилактика и терапия на настъпилите усложнения и неприятни въздействия върху организма в следствие употребата на кортикоステроиди.

### Материал (пациенти) и методи

Представен е клиничен случай на 81-годишна пациентка диагностицирана с ревматоиден артрит на 26-годишна

възраст и активно лекувана с кортизоно-ви препарати повече от 50-години. Към настоящия момент приема Prednisone 5 mg дневно. При снемането на анамнезата, огледа, извършените физикални, инструментални и лабораторни изследвания се установява наличието на множество патоанатомични, патофизиологични и патобиохимични отклонения с голяма вероятност дължащи своята етиология и на провежданото лечение с кортикоステроиди.

Представен е клиничен случай на 81-годишна жена болна от ревматоиден артрит и лекувана с глюкокортикоиди. Родена в град Лом през 1932 г., работи 26 години като медицински фелдшер. Вдовица с едно дете родено на 28-годишна възраст.

Заболяването започва през май месец 1958 г. Първите оплаквания са подувания на показалците на двете ръце, с обездвижване сутрин, тогава пациентката е на 26 г. възраст. Свързва го с прилаганата техника на парафино лечение на болните и честия и допир на ръцете с горещия парафин. Първоначално предлага, че това е била причината за заболяването, но в последствие се поставя диагноза инфекционен полиартрит. Не съобщава за предишни подобни оплаквания, въпреки физическата работа на полето. За първи път търси медицинска помощ в МВР Болница София – вътрешно отделение още същата година, не се потдава на прилаганото тогава амбулаторно лечение, което включва: Aspirin във високи дози per os. Aspirin 5 g дневно (10 таблетки от 500 mg), но тогава получава оплаквания от шум в ушите и лечението е преустановено, без повлияне на състоянието. Вече са подуват и остналите пръсти на ръцете, а в послед-

тивие и стъпалата, което възпрепятства движението. Взима симптоматично лекарствени средства без особен ефект. Започва лечение с Diploplex, предписано във ВМИ в София през 1960 постъпва за хоспитализация за 2 месеца, без подобрене на състоянието. След липсата на резултат от лечението се започва терапия с Cortansil по схема с постепенно намаляване на дозата. Изписана е с подобрене, от вътрешната клиника на проф. Пухлев, липса на сутрешна скованост, намлен отток, по-ниска болезненост и подобрена подвижност особено от страна на краката. Не съобщава за ранни странични прояви от лечението с глюкокортикоиди.

Междуреноно започва и златолечение по схема. Инжекционно мускулно Solganal B oleosum, маслен разтвор на златото в различни обеми и концентрации. Понася добре лечението и не е прекъсва това с Dehydrocortisone (заменил Cortansil). Съобщава за временно подобрене вследствие на златолечението. Терапията продължава около 20 г., но започва да се появяват оттоци по глезнените стави и лекувания лекар прекъсва лечението – Д-р Косев, Втора Градска Болница Пловдив 1985 г.

Междуреноно опитва лечение с хининови препарати (Resochin), но без ефект, както и други способи. Ежегодно провежда калолечение в лечебната база на гр. Поморие, което оказва положителен ефект върху състоянието ѝ. Прекъсва лечението с Dehydrocortisone, по време на бременността си, не съобщава за проблеми свързани с бременността, ражда по естествен път здраво момиче, 3050г. Разказва за единствен, случай, когато е пропусната кортизоновия прием вечерта и получила сериозни оплаквания

на следващия ден, схваната до пълна невъзможност да се движи. След приема на лекарството бързо се възстановява. Вече 54 г. приема Dehydrocortisone per os (Prednisone) 5 mg дневно. Въпреки прилаганото лечение, заболяването продължава да прогресира: измененията в ставите, ограничаване на движението. Болковия симптом е ефективно подтиснат от лечението, както и сутрешната скованост с някои изключения (нуждае се от легко раздвижване, за да постигне пълен обем на възможните предвид състоянието и движения).

В следствие на проведената оценка на наличните данни за пациента се установяват: нарушения в електролитите, сърдечносъдови реакции, мускулоскелетни реакции, стомашно-чревни реакции, кожни реакции, обменни реакции, неврологични реакции, ендокринна реакции, очни реакции и др.

Към момента на огледа на пациента се установява: Артритис Ревматоидес IV стадий, рентгено позитивен, напреднали ставни деформации, костна и фиброзна анкилоза, луксации. Уврежданията довеждат до 100% инвалидност и налагат чужда помощ, настоящото състояние е актуално по своя характер от 1992 г. (решение на ТЕЛК). Настъпилите органни и структурни нарушения се дължат, на три основни етиологични фактора: възрастов, основното заоболяване ревматоиден артрит и лечението с глюкокортикоиди. Главните характеристики на ГКС са: Влияят върху метаболизма, водни и електролитния баланс на организма; Имат противовъзпалителен (антиексудативен и антипролиферативен) имуносупресивен и антиалергичен ефект; Имат обратен – отрицателен ефект върху предния дял на хипофизата

и хипоталамуса.

Синдромът на Cushing представлява заболяване, което може да бъде предизвикано и от екзогенни фактори – Медикаментозно предизвикан синдром на Cushing.

Причините за възникването му се дължат главно на прием на кортикоステроиди за продължителен период от време – 54 г. Стероидите с гликокортикоидна активност са достъпни в различни форми. Приема на синтетичните деривати Prednisone 5 mg, има потенциал за сериозни странични ефекти.

Клинично-медикаментозно предизвикан синдром на Cushing се проявява с разнообразна клинична картина и по изразена при орално администриране на ГКС. Някои от проявите на синдрома настъпват бързо в рамките на часове като психични промени – основно изразяващи се в честа смяна на настроението, повишенна емоционалност, безсъние, повышен апетит, макар че изброените прояви биха могли да се дължат на наследствено обослувен темперамент и множеството съществуващи заболявания. За появя на характерния телесен вид са необходими седмици, дори месеци, слабо изразен в началните години на лечение при пациентката. В клиничната картина на медикаментозно предизвикания Cushing синдром преобладават характерното затлъстяване над кръста с тънки ръце и крака, заобленото и зачервено лице – facies lunata, което е добре изразено в настоящия клиничен случай, но по данни на пациента през последните 20-30 г. от лечението.

Срещат се кожни изменения като телеангиектазии, кожни инфекции – епидермофития и онихомикоза на долните крайници, изтъняване на кожата, трудно

заздравяващи рани (най-добре изразени по кожата на подбедриците). Без окапвания на косата и патология по ноктите на горните крайници. Мускулните и костни промени включват болки в гърба, кости, формиране на по-слабо изразена мастна гърбица, изтъняване на костите и мускулна слабост. Повишено окосмяване по лицето и без оплаквания от менструални нарушения изразяващи се в нередован или липсващ цикъл. Настъпване на менопауза на 53 г. възраст.

Пациентката са предразположена към бавно зарастване на раните, инфекции и атеросклероза. От страна на ССС, най-тревожна е тежката хипертензия 3-та степен, но трябва да се отбележе нейния отключващ фактор, смъртта на майката на пациентката през 1975 г. вече повече от 10 г. след началото на лечението с ГКС. ХБН е по-скоро следствие на хипертензията, тъй като нейното начало е 1992 г.

Пациентката е оперирана през 2003 г. поради катараракта на дясното око, но предвид нарпредналата ѝ възраст бихме могли да предположим, че това е основната причина.

След възникване на парестезии по горен десен крайник през 1991 г. пациентката е диагностицирана с напреднала форма на остеопороза, предизвикваща множество фрактури в цervикалния отдел на гръбначния стълб, водещи до радикулитет със съответната симптоматика. Започва се инжекционна терапия с калций съдържащи медикаменти. През 2000 г. лечение с Miacalcic nasal spray 200 UI.

През 2003 г. петърпява травма – падане върху седалищната област от височина 0,5 m водеща до счупване на телата на Th12, L1 и L4. В следствие на настъпилите механични притискания върху

гръбначния мозък възниква бурна вегетативна реакция, болкова симптоматика и вестибулопатия. Предвид известните в литературата усложнения от ГКС лечение свързани с индуцирането на остеопорозата и самия РА като фактор намаляващ костната плътност, можем да оценим състоянието на пациента като задоволително.

Вследствие десетилетната терапия с Prednizone 5 mg/ден, довежда до атрофия на надбъбречните жлези. С цел превенция на тази атрофия пациентът получавал терапия с АСТН i.m. до 38 г. възраст, но поради развиване на алергичен шок към съответното лекарствено средство, лечението е преустановено. През 1994 г. постъпва за лечение в болнично заведение поради остръ панкреатит, поради неправилната терапия е оставена без кортизонов препарат в продължение на 4-5 дни. Започва бурна симптоматика от треперение, халюцинации, панически страхове, нистагъм, но при въвеждане венозно на 40 mg. Methylprednisolone възстановяването настъпва за по-малко от 1 мин. Гореописаните реакции са вследствие на кортизоновата зависимост на пациентката една от най-ясно различимите НЛР на ГКС препарати.

Стомашната язва е честа странична реакция на кортизоновите препарати, но пациентката никога не е била диагностицирана с такава, оплаванията свързани със стомаха са за атрофичен гастрит.

Други по-важни придружаващи заболявания може би дължащи своята етиология на ревматоидния артрит и/или лечението с ГКС са: синдром на Сюрген-с най-често сухота в устата, хроничен колит, хроничен холецистит, чернодробна стеатоза, хроничен атрофичен панкреатит, хроничен пиелонефрит, трудно въз-

становяване след инфекциозни заболявания, остеомиелит на дясната метатарзална кост, хроничен конюктивит дължащ се на *Staphylococcus epidermidis*, хроничен синузит, емфизем, ХОББ, рядко преболедуване от пневмонии, перикарден излив, дислипидемия – хиперхолестеролемия, задръжка на течности и натрий, ниски нива на калий, хронична бъбречна недостатъчност, нормоцитно нормохрона анемия, исхемична болест на сърцето (псоловен стент 2005 г.) ритъмни нарушения, брадикардия. Нормални нива на глюкоза и без съмнения за намалена глюкозна толерантност.

Трудно би могло да се установи степента на влияние на дългогодишния прием на кортизонови препарати върху организма и да се разграничи от действието на съществащите заболявания, а и от въздействието на основното заболяване – ревматоиден артрит. Въпреки това предвид наличната литература, може да се твърди основната роля на картикостеродите за много от уврежданията. Вземайки под внимание статистическите данни сочещи, че продължителността на живота при болни с ревматоиден артрит е с около 7 години по-къса от средната очаквана продължителност на живота, лечението с ГКС е оказало благотворен ефект върху заболяването, но значително занизило качеството на живот.

## Библиография

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition
2. Kumar, Abbas, Fausto. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Elsevier-Saunders; New York, 2005.
3. Merrin, PK; Alexander, WD (1990). "Cushing's syndrome induced by medroxyprogesterone". BMJ (Clinical research ed.)
4. Brian K Alldredge; Koda-Kimble, Mary Anne; Young, Lloyd Y.; Wayne A Kradjan; B. Joseph Guglielmo (2009). Applied therapeutics: the clinical

use of drugs. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins  
5. WHO (1994). "Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group". World Health Organization technical report series  
6. Kim DH, Vaccaro AR (2006). "Osteoporotic

compression fractures of the spine; current options and considerations for treatment". The spine journal: official journal of the North American Spine Society  
7. Ив. Ламбев и Н. Бояджиева; Фармакология, учебник за студенти по хуманна медицина, първо издание

# Микробиологични изолати от хоспитализирани пациенти и болнична среда в Лицево-челюстна хирургия

---

Велина Стоева<sup>1</sup>, Ани Кеворкян<sup>1</sup>, Ирина Станимирова<sup>2</sup>, Мери Христамян<sup>3</sup>,  
Ралица Райчева<sup>4</sup>, Христиана Бацелова<sup>1</sup>

Ментори: проф. д-р Й. Стоилова, дмн; доц. д-р Хр. Лалабонова, дм; д-р В. Христамян

<sup>1</sup>Катедра „Епидемиология и МБС”, ФОЗ, <sup>2</sup>Катедра „Микробиология и имунология”, ФФ

<sup>3</sup>Студент от V курс, ФДМ, <sup>4</sup>Катедра „Социална медицина и обществено здраве”, ФОЗ  
Медицински университет – Пловдив

e-mail: velina1111@mail.bg

## Въведение

Епидемиологичните и микробиологичните изследвания на инфекции, свързани с дентално обслужване са голямо предизвикателство, в полза на пациенти и дентален персонал, особено за имуно-компрометираните (1,2,3).

**Инфекциите могат да се групират в 3 категории (4,5,6,7):** локализирани инфекции, инфекции по съседство и инфекции на отдалечени места.

**Локализирани инфекции са:** дентоалвеоларни, периодонтални, инфекции на слюнчени жлези или тонзили и целулит от тъканно нараняване.

- дентоалвеоларни (одонтогенни инфекции) на кариозни зъби с резултативна инфекция на пулпата и периапикалендентален абсцес;

- периодонтални инфекции на гингивата, периодонталния лигамент и други тъкани, поддържащи зъба: гингивити и остръ некротичен улцерозен гингивит (ANUG);

- паротити и сиалоаденити.

## Инфекции по съседство са:

- остеомиелит на максилата и мандибулата;

- инфекции на дълбоките лицеви области;

- нома (некротична инфекция на бузата);

- инфекция на задния медиастинум;  
- анаеробни инфекции на белия дроб.

**Инфекции на отдалечени места са:** абсцес на мозъка и черния дроб, септичен артрит.

Оралната кухина на човека е гостоприемник на повече от 700 бактериални видове, от които по-малко от половината все още не са идентифицирани (8). Бактериологията на слюнката съдържа предимно аероби или факултивни анаероби, за разлика от гингивалната течност, която има приблизително 100 пъти повече микроорганизми на грам/тъкан и 70% от тези микроорганизми са анаероби (табл. 1.) (9,10,11). Възрастта е рисков фактор за развитие на инфекции, свързани с медицинско и дентално обслужване. Броят и разнообразието на бактериите, откривани в устната кухина нараства с увеличаване на възрастта. Интерес представляват проучвания при малки деца, които показват, че няколко анаероба присъстват в устата преди пробива на първите зъби. По-големите деца имат флора като на възрастен с постоянно съзъбие (12).

**Табл. 1.** Нормална флора в устната кухина

Слюнка	Гингиви с нарушена цялост и плаки		
<i>Streptococci</i>	<i>Streptococci</i>	<i>Bacterionema matruchotii</i>	
<i>S. salivarius</i>	<i>S. sanguis</i>	<i>Bacteroides species</i>	
<i>S. faecalis</i>	<i>S. mutans</i>	<i>Porphyromonas species</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>S. milleri</i>	<i>Prevotella species</i>	
<i>Veillonellae</i>	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Capnocytophaga</i>	
<i>Neisseria</i>	<i>Veillonellae</i>	<i>Eikenella corrodens</i>	
<i>Branhamella</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
<i>Candida albicans</i>	<i>Branhamella</i>	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	
<i>Herpes simplex</i>	<i>Actinomyces</i>	<i>Treponema</i>	
<i>Entamoeba gingivalis</i>	<i>A. naeslundii</i>	<i>T. macrodentium</i>	
<i>Trichomonas tenax</i>	<i>A. odontolyticus</i>	<i>T. denticola</i>	
	<i>A. viscosus</i>	<i>T. orale</i>	
	<i>A. israellii</i>		

### Цел

Да се анализират микробиологични изолати от хоспитализирани пациенти и от обекти във външната среда на денталната практика, за да се определи типа на инфекциите, фенотипа на антибиотичната резистентност, риска от нозокомиално предаване и посочат проблемите за решаване.

### Материал и методи

Анализирани са микробиологични изолати от раневи секрети при 142 хоспитализирани пациенти през 2013 г. и 45 проби от външна среда в денталната практика (от Лицево-челюстна хирургия (ЛЧХ) УМБАЛ „Свети Георги” – 26 и от индивидуални дентални практики – 19). Използвани са рутинни епидемиологични, микробиологични и статистически методи.

### Резултати и обсъждане

#### ➤ Епидемиологичен, микробиологичен и клиничен профил на инфекции, свързани с дентално обслужване в ЛЧХ

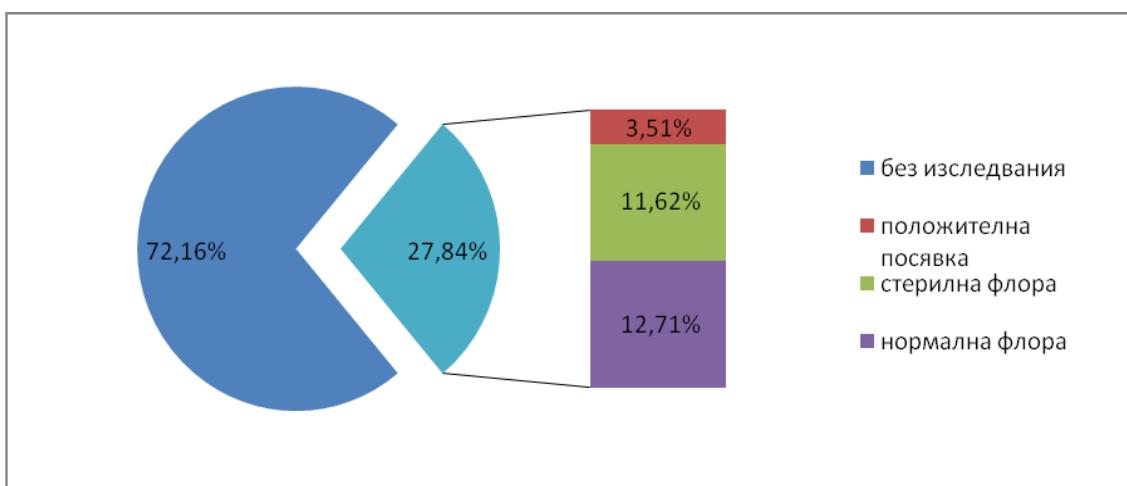
От общо 1836 хоспитализирани пациента с възпалителни заболявания са 510 (27,77%).

Микробиологични изследвания са извършени едва при 142 (27,84%) от 510 пациенти с възпалителни заболявания (фиг. 1). Една от причините е, че рутинната микробиологична диагностика в денталната практика доказва аеробната флора, а клиничната практика обикновено прилага емпирична анаеробна терапия във връзка с преобладаващите анаеробни микроорганизми (13).

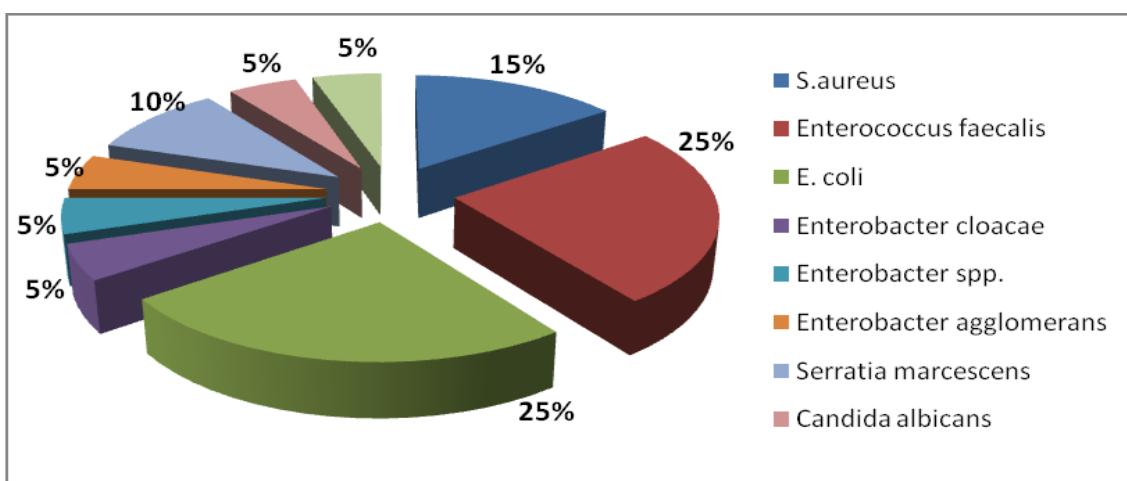
Нормална флора и стерилни посевки се установиха в почти равни относителни дялове – 12,71% и 11,62% съответно. При 12,67% (18/142) пациента се установиха общо 20 изолата: *S. aureus* (3),

*Enterococcus faecalis* (5), *E. coli* (5), *Enterobacter cloacae* (1), *Enterobacter spp.* (1), *Enterobacter agglomerans* (1), *Serratia marcescens* (2), *Candida albicans* (1), *Acinetobacter spp.* (1) (фиг. 2). Моноизолати се доказва при 16 пациенти. С близки относителни дялове са представени Грам(-) и Грам(+) микроорганиз-

ми – 55% и 40% съответно. По вид с най-високи и равни дялове от 25% се изолирала *Enterococcus faecalis* и *E. coli*. Установените микроорганизми при пациентите с възпалителни заболявания се различават по вид от представената по-горе нормална флора. Резултатите насочват към екзогенен произход на инфекцията.



**Фиг. 1.** Разпределение на хоспитализираните пациенти според резултата от микробиологичното изследване.



**Фиг. 2.** Разпределение на хоспитализираните пациенти според вида на микробиологичните изолати.

Инфекции, възникнали в резултат на рискови дентални манипулации и операции бяха дефинирани при 8 от хоспитализираните пациенти (табл. 2). Средната възраст на тези пациентите е 62,87 г., като шест от тях са имунокомпромети-

рани – с диагностицирани онкологични заболявания. Всички пациенти са лекувани с цефтриаксон. Известно е, че нозокомиалните инфекции са регистрирани във всички типове отделения, болнични структури и болни, като факторите които

благоприятстват развитието на инфекцията могат да бъдат обособени в три големи групи (13):

1. Фактори от външната (болничната) среда – обичайно нямат водеща роля, но тяхното значение не може да бъде пренебрегнато. Такива са: въздуха и по специално въздуха в операционните зали, водата и архитектурния дизайн на здравното заведение.

2. Фактори от страна на пациента – възраст, общо здравно състояние, видове процедури и интервенции. В зависимост от това рисъкът за възникване на ВБИ се определя като: минимален, среден или висок.

- Пациенти с минимален рисък: нямат значимо подлежащо заболяване (съпътстваща болест), имат интактна имунна система, и не подлежат на инвазивна манипулация.

- Пациенти със среден рисък: повъзрастни пациенти, които са по-предразположени към инфициране по редица причини като коморбидност, понижение на имунитета, непълноценно хране (недохранване).

- Пациенти с висок рисък: пациенти, претърпели органна трансплантиация, с онкологични заболявания или инфицирани с HIV. С висок рисък са също пациентите с множествена травма и с изгаряния, както и тези които са оперирани или понесли инвазивна интервенция (ендотрахеална интубация, поставяне на централен венозен катетър).

3. Ятрогенни фактори – три са основните ятрогенни фактори, свързани с развитието на нозокомиална инфекция: операции, употреба на антибиотици и ползвани медицински изделия и оборудване.

При дискутиралите от нас пациенти се наблюдават почти всички представени

по-горе рискови фактори, благоприятстващи развитието на инфекция свързана с медицинското обслужване. *Голямо проспективно кохортно проучване, обхванало 168 пациенти с карциноми в оралната област установява от една страна, че прилаганите радиотерапия/ химиотерапия увеличават преживяемостта, но от друга страна водят до сериозни странични реакции като неутропения, развитие на мукозит и др. В резултат нараства предразположените към бактериални-гъбични инфекции с преобладаване на Грам-положителните бактерии (14).*

➤ **Резултати от микробиологичните и епидемиологични изследвания на обекти от външната среда в ЛЧХ и индивидуални дентални практики**

Наблюдението във външната дентална среда ни дава възможност за микробиологичен мониторинг в денталния кабинет. От една страна пациентите са източници на микроорганизмовдентален аерозол (натоварени с микроби и ендотоксини бионаерозоли), който се генерира по време на оралната профилактика/ лечение, използваните високооборотни турбини и дори водно-въздушната спринцовка. От друга страна денталният персонал контаминира денталният юнит и други обекти при неспазване на стандартните мерки за превенция и контрол на инфекциите, свързани с денталното обслужване (1). Увеличеният брой на пациентите с оро-назална колонизация с *methicillin-resistant S. aureus (MRSA)* е повод за нарастващо беспокойство и в денталната практика (16). Микробното замърсяване на външната среда при използването на определена дентална техника е в пряка връзка с въздушно-капковия механизъм на предаване на инфекции (17-22).

От изследваните в нашето проучване общо 45 преби от 13 вида обекти с най-висок дял 33 (73,33%) са стерилните и 12 (26,67%) са положителните преби. Микроорганизми се изолират от 8 (61,53%) обекта (табл. 3), като от дентален юнит са 6 (50,00%) от положителните пробите, и от работно облекло и дръжка на метална кутия за инструменти – по 2 положителни преби или 16,66%.

Установеното от нас наличие на микроорганизми в близост до денталния

юнит е в паралел с други проучвания (16,17). Същите автори намират по-висока микробна концентрация в отдалечените пространства, защото високооборотните инструменти дават по-висока ъглова скорост и траектория. Това са насоки за проучвания, които предстоят. На този първи етап от нашето изследване върху външната дентална среда, микробната контаминация в денталните кабинети е в състояние на не критично натрупване.

**Табл. 2.** Микробиологични, епидемиологични и клинични данни за инфекции свързани с денталната хирургична практика при хоспитализирани пациенти

Пациент с ИС-ДО	Възраст (год.)	Приемна диагноза	Ден на постъпване	Поява на ИСДО	МБ изследване	МБ изолат	Антибиотична резистентност	ИСДО	АБ терапия
1. Д.П.	58	Carcinoma fundi cavioris et lingula	26.2.2013	4.3.2013	7.3.2013	<i>Serratiamarcescens</i>	R- Ампицилин, Пиперацилин, Цефалотин, Цефотаксим, Цефтазидин, Аугментин, Цефепим	Инфекция на хирургично-то място	Цефтриаксон
2. Д.Т.	72	Carcinoma atrii superior	26.3.2013	4.4.2013	7.4.2013	стерилна		Инфекция на хирургично-то място	Цефтриаксон
3. В.М.	45	Fractura maxillae pars alveolaris	15.4.2013	21.4.201 3	24.4.201 3	стерилна		Инфекция на хирургично-то място	Цефтриаксон
4. Г.С.	50	Adamantinomamandibulae	17.4.2013	1.5.2013	3.5.2013	стерилна		Инфекция на хирургично-то място	Цефтриаксон
5. М.Н.	68	Carcinoma mand.sinistra	8.5.2013	14.5.201 3	17.5.201 3	<i>E.coli</i>	R- Ампицилин, Цефалотин	Инфекция на хирургично-то място	Цефтриаксон
6. Ц.С.	57	Carcinoma mand.dextra	20.6.2013	26.6.201 3	29.6.201 3	<i>Enterobacteragglomerans</i>	R- Ампицилин, Пиперацилин, Цефокситин, Цефотаксим, Цефтазидим, Аугментин, Цефепим, Сулперазон, Тазоцин	Инфекция на хирургично-то място	Цефтриаксон
7. В.М.	75	Phlegmonahemifacieidextra Diabetes mellitus	8.2.2013	29.2.201 3	3.3.2013	<i>Enterococcus faecalis</i>	R- Тетрациклин, Еритромицин, Ципрофлоксацин, Рифампин	Остеомиелит на мандибулата (инфекция по съseedство)	Цефтриаксон, Клиндамицин, Метронидазол
8. Г.Ч.	78	Abscessus submandibularis dex. MDS RAEB-1	10.3.2013	11.3.201 3	15.3.201 3	<i>S. aureus</i>		Ендогенна инфекция	Цефтриаксон

**Табл. 3.** Разпределение на изследвани обекти от външната дентална среда според микробиологичните резултати

Обекти	n проби	От тях	
		стерили (n)	положителни (n)
Масичка на дентален юнит	11	8	3
Плювалник	5	3	2
Водно-въздушна спринцовка	3	2	1
Дръжка на рефлектор	5	5	0
Плотна работна количка	4	4	0
Дръжка на лекарствен шкаф	4	3	1
Дръжка на врата	1	1	0
Фаянс над работния плот	1	1	0
Работно облекло	3	1	2
Мивка	3	2	1
Калъфка	1	0	1
Биофилм от чешма	1	0	1
Дръжка на метална кутия за инструменти	3	1	2
<b>Общо:</b>	<b>45</b>	<b>33 (73,33%)</b>	<b>12 (26,67%)</b>

С най-висок дял 16 (72,73%) са изолирани Грам (+) микроорганизми, представители на резидентната орална флора. Същите се допускат като нормални контаминанти на външната среда предимно от пациентите. Подобни данни представят и други изследователи (16,17). Останалите 6 (27,27%) микроорганизма са от групата на Грам (-) (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), етиологично свързвани с нозокомиални инфекции (табл. 4). Нашето изследване посочва масичката на денталния юнит като най-контаминирана с относителен

дял 31,82%, като изолатите включват Грам (+) и Грам (-) бактерии.

Анализът на резултатите от изследваните обекти според изолати в монокултура и в асоциация (табл. 5) посочва два пъти по-висок брой на тези в асоциация, предимно от масичката и плювалника на денталния юнит. Интерес представлява изследването на масичката на денталния юнит в индивидуална дентална практика: след приключване на обслужването на пациенти се изолира *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, които отсъстват във взетите проби предимните/лечението.

**Табл. 4.** Разпределение на изолираните микроорганизми по вид и обекти

Обекти	Микро-биологични изолати (n)	От тях				
		<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	CNS (-)	<i>S. viridans</i>	<i>S. citreus</i>
Масичка на дентален юнит	7	2	1	2	1	1
Плювалник	4	1	0	1	1	1
Водно-въздушна спринцовка	1	0	0	1	0	0
Работно облекло	2	0	0	1	0	1
Мивка	1	0	0	1	0	0
Кальфка	2	0	0	1	0	1
Биофилм от чешма	1	1	0	0	0	0
Дръжка на метална кутия за инструменти	4	1	0	1	1	1
<b>n (%):</b>	<b>22 (100%)</b>	<b>5 (22,73%)</b>	<b>1 (4,54%)</b>	<b>8 (36,36%)</b>	<b>3 (13,64%)</b>	<b>5 (22,73%)</b>

**Табл. 5.** Разпределение на изследваните обекти според характеристиката на изолати (в монокултура и в асоциация)

Обекти	Положителни пробы n	От тях с:	
		Моно-изолати	Изолати в асоциация
Масичка на дентален юнит	3	0	3
Плювалник	2	0	2
Водно-въздушна спринцовка	1	1	0
Работно облекло	2	1	1
Мивка	1	0	1
Кальфка	1	1	0
Биофилм от чешма	1	1	0
Дръжка на метална кутия за инструменти	1	0	1
<b>Общо:</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>8</b>

### Изводи

Епидемиологичното проучване има предимството да посочи **проблемите**, свързани с превенцията и контрола на инфекциите в денталната практика:

1) противоречие в съотношението висок относителен дял на хоспитализира-

ните с възпалителни заболявания спрямо много нисък на етиологично доказаните;

2) мултирезистентните щамове имат потенциал за нозокомиално предаване;

3) добрата медицинска практика изисква прецизиране на методите за правилно вземане на раневи секрети и из-

готвяне на препоръки;

4) изследванията на обекти от външната среда целят да се оформи дизайн за контрол на инфекциите в денталната практика, в отговор на дискусиите и неяснотите в литературата по темата.

## Библиография

1. Наредба № 39 от 26 август 2010 г. на Министерство на здравеопазването за утвърждаване на медицински стандарт по профилактика и контрол на вътреболничните инфекции. Обн. ДВ. бр.69 от 3 Септември 2010 г.
2. Стоилова Й. Оценка и превенция на риска от инфекции в денталната практика. Нозокомиални инфекции. 2011; 8 (1-2):34-42.
3. Aizawa Fumie, K. Mitsuo, Y. Takashi, I. Shikanji et al. Awareness and Behavior for Prevention of Nosocomial Infection of the Medical Staff in the Dental Hospital, Iwate Medical University School of Dentistry. Japanese Journal of Dental Practice Administration. 2004; 39, 2:116-126.
4. Атанасов Д. Неотложна и спешна стоматология, Ormed Press, София 2003.
5. Salam Hani A. An Overview of Odontogenic Infections When to Refer? [http://www.smile-mag.com/art\\_files/An\\_Overview\\_of\\_Odontogenic\\_Infections.pdf](http://www.smile-mag.com/art_files/An_Overview_of_Odontogenic_Infections.pdf)
6. Chow AW. Infections of the oral cavity, neck and head. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. (Eds), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2009.
7. Sanjay S. Classification of oral and paraoral disorders (A companion to textbook of oral pathology). Jaypee Brothers Medical Publishers(P) Ltd; 2006 (ISBN 81-8061-8277).
8. Jørn A. Aas, Bruce J. Paster, Lauren N. Stokes, Floyd E. Dewhirst. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. J Clin Microbiol. Nov 2005; 43(11): 5721–5732.
9. Mackiowak PA. The normal microbial flora. N Engl J Med 1983;307:83.
10. Schuster GS, ed. Oral microbiology and infectious disease, 3rd ed. St. Louis: CV Mosby, 1990.
11. Chen CK, Wilson ME. Eikenellacorrodens in human oral and non-oral infections: a review. J Periodontol 1992;63:941.
12. Carlsson J, Grahnén H, Jonsson G. Lactobacilli and Streptococci in the Mouth of Children. Caries Res 1975;9:333–339.
13. Клинична епидемиология. под редакцията на Й. Стоилова, Пловдив, 2013
14. Panghal M., V. Kaushal, S. Kadayan, J P Yadav. Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols. *BMC Oral Health* 2012, **12**:22
15. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998 Feb; 25(2):134-44.
16. Guida M, Gallé F, Di Onofrio V, Nastro RA, Battista M, Liguori R, Battista F, Liguori G. Environmental microbial contamination in dental setting: a local experience. *J Prev Med Hyg.* 2012 Dec;53(4):207-12.
17. RautemaaR., A. Nordberg, K. Wuolijoki-Saaristo. Bacterial aerosols in dental practice ea potential hospital infection problem? *Journal of Hospital Infection*, 2006, (1), 76-81.
18. Lu, D. P, R. F. Zambito. Aerosols and cross-infection in dental practice—a historic view. 1981, *Gen. Dent.* 2:136–143.
19. Shivakumar KM, GM Prashant, GS Madhu Shankari et al. Assessment of atmospheric microbial contamination in a mobile dental unit. 2007, vol.18, 4: 177-180.
20. Larato D C, P F Ruskin, A. Martin and R. Delanko Effect of a dental air turbine drill on the bacterial counts in air. *J. Prosthet. Dent.* 1966, 16:758–765.
21. Williams J F, A M Johnston, B Johnson et al. Microbial contamination of dental unit waterlines: prevalence,intensity and microbiological characteristics. *J. Am. Dent. Assoc.* 1993, 124:59-65.
22. Al Maghlouth A, Al Yousef Y, Al Bagieh N. Qualitative and quantitative analysis of bacterial aerosols. *J Contemp Dent Pract* 2004;5:91e100.

# Тофи в областта на ръцете и ходилата при хронична подагра – компликация, влошаваща качеството на живот при засегнатите пациенти

П. Селимов<sup>1</sup>, Р. Каракилова<sup>2</sup>, И. Яков<sup>1</sup>, М. Генева<sup>1</sup>, А. Баталов<sup>1</sup>, В. Попова<sup>2</sup>,  
С. Терзийска<sup>2</sup>, Л. Стоянова<sup>1</sup>, М. Карагъозов<sup>1</sup>, Д. Гурдев<sup>3</sup>, Е. Цветков<sup>3</sup>, К. Костадинов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> УМБАЛ „Св. Георги”, Клиника по ревматология

<sup>2</sup> МБАЛ „Каспела”, Клиника по ревматология

<sup>3</sup> Студенти по медицина III курс

## Въведение

Подаграта е метаболитно заболяване, развиващо се на базата на нарушение в обмяна на пурините, вследствие на което настъпва хиперурикемия и се отлагат кристали от мононатриеви урати в предилекционни тъкани. Развива се подагрозен артрит, подагрозна нефропатия, появяват се тофи. Развитието на подаграта показва определена фазова последователност – асимптоматична хиперурикемия, остръ подагрозен артрит, междуупристилен период и хронична подагра. Именно в стадия на хронична подагра се формират тофи, които представляват депа от мононатриеви урати и се отлагат в различни структури на организма. Под формата на възловидни образувания, тофите често се локализират по гърба на ръцете и стъпалата.

Подаграта е позната от древността, като още Хипократ описва това заболяване. Интересен фактът, че в мумии от преди хиляди години, открити в Египет, Нубия и Аризона са запазени тофи и бъбречна уратна калкулоза. За пръв път тофите са описани от Galenius, а през 1798-1799 година Wollaston и Pearson установяват съдържанието на пикочна киселина в тофите. Понятието тофа произлиза от латински език и означава камък.

В клиничното протичане на подаграта се наблюдава фазовост – асимптоматична хиперурикемия, остръ подагрозен артрит, междуупристилен период и хронична подагра – стадий, в който се бележи появата на тофи. Разположени в близост до ставите на ръцете и стъпалата, тофите могат да бъдат пречка за реализирането на пълния двигателен обем в съответната ставна равнина.

Нормалната функция на ръцете и стъпалата се гарантира от нормалната като обем амплитуда на влизашите в състава им стави. Дефицит в двигателния обем на една става, може да бъде резултат на патологични процеси в структурата на самата става – травматични, дегенеративни, възпалителни и т.н., както и от процеси, увреждащи структури извън ставата – мускули, нерви, цикатрикси или склеротични промени по кожата и т.н. При изследване на пациенти, при които е установено наличието на тофи в областта на ръцете и стъпалата, се установява, че наличието им може да играе роля на самостоятелен фактор, редуциращ нормалния двигателен капацитет на прилежащите в близост стави.

**Целта** на настоящето проучване се фокусира върху въздействието, което тофите, като компликация в стадий на хронична подагра и локализирани в об-

ластта на ставите на ръцете и ходилата, могат да окажат върху тяхната биомеханика и по този начин да засегнат в различна степен функцията на ръката и ходилото като цяло, в резултат на което да се влоши качеството на живот на изследваните болни.

### **Материал и методи**

Наблюдението включва пациенти, провели курс на лечение в Ревматологична клиника УМБАЛ „Свети Георги”, Ревматологична клиника МБАЛ „Каспела”, а също и консултирани в ревматологична амбулатория. Включени са 10 пациенти с доказана подагра и наличие на тофи в областта на ръцете и стъпалата, 10 пациенти с хиперурикемия, 5 пациенти с Ревматоиден артрит и налични подкожни възли, 10 пациенти с Остеоартрозна болест и наличие на възли на Heberden и Bouchard. При всички тях е направен физикален преглед и са проучени параклиничните и образните им резултати. Резултатите са обработени чрез статистическа програма SPSS 19, при достоверност  $p < 0,05$ .

Видът на възловатите структури при наблюдаваните пациенти се определя чрез анализ на физикалните, морфологичните, параклиничните и образните характеристики. Посредством физикален преглед обективно се установява степента на редукция на двигателния обем на прилежащите в близост стави, а анамnestично се уточнява степента на функционалния дефицит субективно, възможността за извършване на обичайни ежедневни битови дейности и дейности, свързани със самообслужването на пациентите, необходимостта от чужда помощ за извършването им.

### **Резултати и обсъждане**

При установяване на възлести структури в посочените по-горе зони, най-напред е необходимо тяхното идентифициране. Първа стъпка в изясняване характера на тези образувания включва физикалния преглед. В своята еволюция тофите се образуват незабелязано, но при тяхното възпаление възниква силна болка. Макроскопски тофата е бледожълта, а големината и варира значително, като може да нарасне до тази на орех и дори ябълка. При своята појава има мековата консистенция, показваща понякога и флутоация, в динамика се втвърдява, но при възпаление отново може да омекне. Възможно е спонтанна фистулизация, при което изтича кашообразна материя, оприличавана на бяла тебеширена паста. По-късно фистулния ход се затваря с образуване на цикатрикс. Типична локализация на тези възлести структури е ушната мида, в областта на лакътя, около ставите на ръцете и стъпалата. Порядко се разполагат по коленете, клепачите, носа, склерите, челото, около олекранона и др. Ангажирали ръката, тофите най-често се локализират около малките стави, по меките тъкани на пръстите и по гърба на ръката, а в областта на ходилото се локализират по гърба му, в основата на първи пръст, петата и ахилесовото сухожилие.

Ревматоидните възли са твърди, неболезнени, единични или множествени, подвижни или сраснали с подлежащия период. Най-често се разполагат по екстензорната повърхност на предмишницата, около лакетната става, около ставите на пръстите, по хода на ахилесовото сухожилие и др.



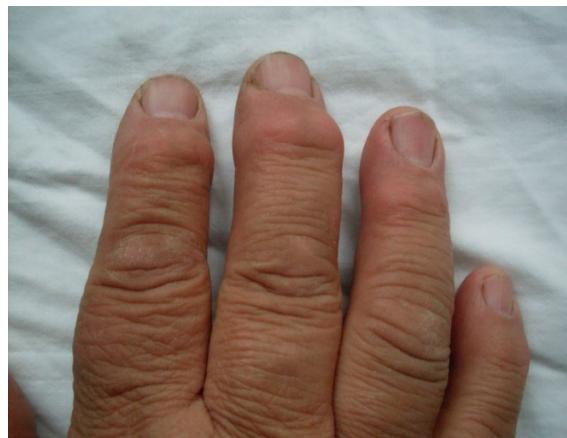
**Фиг. 1.** Тофи.



**Фиг. 2.** Възли при Ревматоиден артрит.

Възлите на Heberden при Остеоартроза се разполагат до дорзалната повърхност на дисталните интерфалангеални стави на ръцете, като най-често са два, симетрично разположени в страни от залавното място на прилягащото към фалангата сухожилие. Ангажират най-често втория и третия пръст. Могат да изявят слаба болка или са безболезнени. В продължение на месеци и години нарастват незабележимо, като е възможна и бърза еволюция, съпроводена с болка, зачервяване, подуване. В областта на

проксималните интерфалангеални стави се разполагат възлите на Bouchard. При палпация имат костна консистенция.



**Фиг. 3.** Възли на Heberden.

Достъпен, лесно приложим и безвреден метод за анализиране и ограничаване на възлестите структури и ултрасонографията. Типичния ехографски образ на подагроподобните тофи дава възможност за ограничаване от другите възлести структури. Поради своята безвредност, възможността от динамично проследяване изследването се прилага изключително често в рутинната практика.



**Фиг. 4.** Ехографски образ на тофа.

При извършване на рентгеново изследване се установява, че плътността на тофите е като тази на меките тъкани.

Тофите могат да причинят и разрушаване на подлежащата кост. При натрупване на калций в тофата, нейната плътност нараства.



**Фиг. 5.** Рентгенографии на стъпала и ръце при болни с подагра и наличие на тофи.

Като част от клиниката на хроничната подагра, при наличието на тофи се анализира нивото на пикочната киселина. Хиперурикемия обаче може да се констатира и при други заболявания и състояния – при хемопатии, гладуване, псориазис, саркоидоза, болест на Paget и др.

Отдиференцирането на тофата от останалите възлести се уточнява категорично при изследване на материал, получен чрез инцизия, тънкоигленна аспирационна биопсия. С помощта на поляризационна микроскопия се открива се централно струпване на игловидни мо-

нонатриеви уратни кристали, заобиколено от хронична възпалителна реакция от гигантски клетки и макрофаги. Наличието на тофи е патогномонична находка за заболяването подагра.

Освен описаните възли, в областта на ръцете и стъпалата могат да се открият и редица образувания с различна генеза – при Системния лупус еритематодес и при редица васкулити могат да се установят подкожни възли, при Дерматомиозит – възли на Готрон, мекотъкни калцификати при Склеродермия, мукоидни кисти, неоплазми и др.

След изясняване характера на конкретните възли се уточнява степента на въздействие върху биомеханиката на разположените в съседство става.

Наблюдението показват съизмеримо по-голям функционален дефицит на ставния апарат на ръцете и стъпалата при пациенти с наличие на тофи в близост с тях. Наличието на тофи по дорзалната екстензорната повърхност на пръстите на ръцете в близост до проксималните и дисталните интерфалангейални стави, ограничава в значителна степен флексията на пръстите. Това силно ограничава и дори прави невъзможно извршването на захват, с което се редуцира възможността за всянакъв вид стереотипни ежедневни дейности – обличане, тоалет, домакински дейности. Дори при хоспитализация същите пациенти се нуждаят от чужда помощ. Нормалната хватателна функция на ръката се осъществява при запазена нормална амплитуда на движение на ставния апарат като за норма в областта на дисталните интерфалангейални стави се приема флексия от 80 градуса, за проксималните интерфалангейални – флексия от 120 градуса, за метакарпофалангейалните – флексия 90

и екстензия от 0 до 30 градуса. При наличие на описаните възлести структури в тези зони и при сравнителна оценка се отчита значително по-висока степен на скъсена амплитуда на флексия при тези от включените в наблюдението пациенти, при които се установяват значително авансирало като големина тофи. При отделни пациенти с тофи в областта на проксималните интерфалангеални стави при нормална флексия повече от 90 градуса се отчита ограничена ъглометрия от порядъка на 30-40 градуса. Ограничение в ставната функция на ръката се установява в значителна степен и при Ревматоидния артрит, където обаче причината е развиваща се ставна анкилоза. Редуцирана подвижност се открива и при Остеоартроза вследствие дегенеративни ставни промени. В междупристъпния период на подагра дори и при липса на болка, наличието на тофи в посочените по-горе области като самостоятелен фактор ограничава флексията на разположените в близост стави, като затруднява и редуцира хватателната функция. Тофите в областта на ходилата, подложени на механично триене от носените обувки, причиняват възпаление и болка. Нарушава се върху нормалната подвижност на ставите на ходилото.

### **Изводи**

Тофите, като усложнение в стадий на хронична подагра и локализирани в близост до ставите на ръцете и ходилата, ограничават нормалния им двигателен

обем и влошават качеството на живот на болните с подагра в междупристъпния период. Профилактиката на факторите, които водят до прогресия на заболяването и благоприятстват развитието на тофи, би намалила неблагоприятното въздействие, което те оказват върху качеството на живот на болните. Необходими са и повече наблюдения, анализиращи мястото на хирургичната намеса при наличие на авансирало тофи. Възловидни образувания се срещат при различни ревматологични заболявания, което изисква щателен преглед на пациента, анализ на физикалните и параклинични изследвания.

### **Библиография**

1. К. Кънев. Хиперурикемия и подагра. 1988
2. Р.Рашков; Й. Шейтанов. Практическо ръководство по Ревматология. 2002
3. А. Баталов, А. Атанасов, Ст. Кузманова, С. Цветкова. Ултрасонография на колянната става за откриване на вътреставни тофи при подагра. Ревматология, 4, 1998, 52-56
4. Й. Шейтанов, И. Шейтанов. Ревматоиден артрит. 2002
5. Й. Шейтанов. Остеоартроза. 1996
6. Д. Голдберг, Б. Амор, А. Шевро. Ревматология. От анатомията към диагнозата. 1994
7. Purohit MB, Purohit TM, Tandon RK. FNAC of gouty tophi-a case report. Indian J Pathol Microbiol. 2006;49:42-3.
8. McCarty DJ. Gout without hyperuricemia. JAMA. 1994; 271:302-3
9. Sah SP, Rani S, Mahto R. Fine needle aspiration of gouty tophi: a report of two cases. Acta Cytol. 2002;46:784-5.
10. Rege J, Shet T, Naik L. Fine needle aspiration of tophi for crystal identification in problematic cases of gout.A report of two cases. Acta Cytol. 2000;44:433-6.

# Саркоидоза на уретера – методи на лечение и усложнения /клиничен случай/

Даниела Красимирова<sup>1</sup>, Марияна Ангелова<sup>1</sup>, Петър Чанков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – Варна, студент V курс

<sup>2</sup>Медицински университет – Варна, УНС по урология

e-mail: Даниела Красимирова – snoopy\_lee@abv.bg

## Въведение

Саркоидозата (sarco – плът, месо; eidos – подобно; osis – състояние) е многосистемно заболяване с неизвестна етиология. Тя е с честота от 1 до 40 случая на 100 000 от популацията при средна възраст 40 години.<sup>(2)</sup> Саркоидозата може да засегне всеки орган или всяка група лимфни възли в тялото, но най-често в патологичният процес са въвлечени респираторната система и лимфните възли. Поразяването на отделителната система се наблюдава много рядко, особено с първично засягане на уретера и представлява диагностично и терапевтично предизвикателство.<sup>(1)</sup>

Първичната саркоидоза на бъбреците е с честота 7-22% от докладваните случаи, а тази на уретера, уретрата, тестиса, епидидима и простатата е в под 1% от всички случаи на саркоидоза. (табл. 1)

**Табл. 1.** Първична органна локализация на саркоидозата<sup>(2)</sup>.

Органи и системи	Пациенти, %
Респираторна система	90-100
Кожа и кожни придатъци	25
Зрителна система	25
Нервна система	10
Храносмилателна система	40-70
Сърдечно-съдова система	5-10
<b>Отделителна система</b>	<b>1-20</b>
Опорно-двигателна система	10-15

Клиничната манифестация на саркоидозата на уретера е като на обем заемаш процес. Тя се характеризира с обструкция на съответните уринарни пътища. Може да се прояви с болка локализирана по хода на уретера при уриниране и хидронефроза. Изявата на симптомите зависи от това колко е напреднала саркоидозата и каква част от уретера обхваща патологичния процес.<sup>(7)</sup>

В диференциално-диагностично отношение влизат: първични и метастатични тумори на уретера, камъни в уретера (най-често негативни), туберкулоза, бруцелоза, васкулити, вродени заболявания.<sup>(8)</sup>

Първичната рамка, която се следва, за да се достигне до диагнозата някоя от рядко проявляващите се форми на саркоидоза, включва известни клинични проявления и образни и лабораторни констелации. За поставянето на диагнозата саркоидоза на уретера е необходимо извършване на следните групи изследвания:

- 1) Седимент, ПКК, азотни тела.
- 2) Ехоскопия.
- 3) Обзорна рентгенография на бъбреци, уретери и пикочен мехур.
- 4) Венозна урография, цистоскопия, уретерореноскопия.
- 5) КТ на коремни органи и малък таз.

За да се потвърди асоциацията със саркоидоза и да се отхвърли алтернатив-

на диагноза от ДД план са необходими също така биопсия с хистологична оценка.<sup>(3)</sup> По правило саркоидозата се характеризира със следната хистологична находка: саркоиден гранулом, който е изграден от епителоидни клетки тип Лангханс и необилно количество лимфоцити, както и телца на Шауман (Schaumann), представляващи калциеви включения.<sup>(6)</sup> Хистологично саркоидозата се изявява с процес на фиброза, който води до стеснение, което налага в ДД – план налага да се мисли именно за ТБС или обем – заемаш процес (напр. карцином, който обхваща уретера).

Диагнозата се потвърждава, когато клинико-радиологичните находки са подкрепени от хистологични данни за неказеифициращи епителоидноклетъчни грануломи и локални саркоидни реакции.<sup>(5)</sup>

Лечението при този тип патология на уретера може да бъде консервативно и оперативно (лечението на обструкцията). „Златен стандарт” при медикаментозното лечение на саркоидозата е системно приложение на глюкокортикоиди. Други лекарствени средства (най-често цитостатики) се използват само при контраиндикации за приемане на КС или при недостатъчен ефект от тях. Оперативното лечение върху уретера включва голяма група техники от конвенционалната и лапароскопска хирургия. Всяка от тях е на избор, в зависимост от степента на засягане на дадения пикочопровод, тежестта на обструкция, статус и придвижаващи заболявания на пациента и очаквани усложнения.

Опасността от компликации е налице, при всяка една оперативна техника върху уретера. Това налага стремеж към търсене на различни подходи за намаля-

ване на ранните и късни усложнения, които настъпват от страна на бъбреците и уринарния тракт.

### **Клиничен случай**

Касае се за жена на 69 год. с анамнеза за левостранна нефректомия по повод пионефроза от неясен произход (1967 г.) и хистологично доказана първична саркоидоза на десен уретер (2008 г.), дисталната част, на който е премахната през юни 2008 г. с последваща уретерокутанеостомия. Пациентката е развила късно усложнение от оперативната интервенция – стеноза на уретерокутанеостомата, вследствие исхемия на участък от нея, и хидронефроза.

През 2011 г. постъпва в клиниката по спешност със силни болки в дясната лумбална област, придружени с повръщане и фебрилитет до 39 С. Липса на урина от уретерната интубация. Извършени са уретерореноскопия в дясно и дилатация на стомата.

През 2012 г. отново е намалено отделянето на урина от уретерокутанеостомата. Извършена е уретерореноскопия в дясно с ендопротециране. На последваща ехоскопията единственият десен бъбрец е с уголемени размери, фокално стеснен на места паренхим, хидронефроза III степен и хидроуретер. Два месеца по-късно пациентката постъпва за пореден път с остри болки в дясното и фебрилитет до 38 С. Уретерокутанеостомата не отделя урина. На ехоскопията бъбрецът е с данни за хидронефроза III степен и за хиперехогенно съдържимо в долната пиелокаликсна група. Поставена е перкутанна нефростома в дясно, от която изтича гноевидна урина.

В началото на 2013 г. при поредно постъпване в клиниката по урология е

установена стриктура на уретера и отделяне на мътна урина от уретерокутанестомата. Направена е дилатация на дясната уретеростома.

През май същата година пациентката постъпва в клиника по нефрология и дализа по повод фебрилитет до 39 С, мътна урина от пикочния мехур и болезненост над симфизата. Ехографски десният бъбре е с уголемени размери 135/70/60 mm с неравни и налобени външни очертания. В горна трета на бъбрека се доказва голяма течна колекция – дилатирана ПКС (хронично), липсващ паренхим в описаната зона и наличие на конкремент в горна колекторна система. От лабораторните данни се установява високостепенна азотемия, анемичен синдром, хиперкалиемия, декомпенсирана метаболитна ацидоза и активна уроинфекция в единствен бъбре. Заключение: ХБН IV степен. На фона на тази клинична картина пациентката остава на хрониодиализно лечение, като по отношение на анемичния синдром и вторичния хиперпаратиреоидизъм ще бъде проведено паралелно медикаментозно лечение.

### Обсъждане

Диагнозата саркоидоза е поставена хистологично след оперативното лечение по повод стеноза на дисталната част на десен уретер. Поради това не е провеждано предоперативно лечение с кортикостероиди.

За хирургия върху уретера в развитите центрове на избор са лапароскопските операции. Лапароскопската хирургия претърпя бурно развитие през последните две десетилетия. Предимствата и пред отворените операции са в малките кожни разрези, редукция на силата и продължителността на следоперативната болка,

краткия болничен престой и бързото възстановяване на пациента.<sup>(4)</sup>

Оперативна интервенция на избор при представената пациентка е дефинитивна уретерокутанестомия. При възрастни хора тази процедура е изключително полезна, в случай че се търси бърз начин на деривация на урината. Дефинитивната уретерокутанестомия е подходяща и при пациенти с обструкция на уретера и тежки придружаващи заболявания и с повишен оперативен риск, както и при болни противопоказани за друг метод на уринна деривация.<sup>(4)</sup>

При извършената уретерокутанестомия уретерът на пациентката е прекаран през мястото на оформена кожна стома, фиксиран е към кожата и протезиран с пластмасов катетър. След няколко дни сондата е прерязана на 3-4 см от стомата и въведена през отвора на запления върху коремната стена уриниран колектор.

Най-честите усложнения след една уретерокутанестомия /наблюдавани и при представения клиничен случай/ са исхемия на дисталния участък на уретера с последваща стеноза на уретера или стриктури на стомата. На фона на така настъпилите компликации при пациентката бяха направени две дилатации на уретера и поставяне на ендопротеза /ендопротезирането се извърши след навлизане в десния уретер през кожна стома и поставяне на водач, по който се въведе уретерална ендопротеза/. Пациентката даде усложнения и от страна на единствения бъбре. Това наложи поставяне и на нефростома, а по-късно поради задълбочаващата се бъбречна недостатъчност се премина на хрониодиализа.

## **Заключение**

Клиничният случай демонстрира пациентка със саркоидоза на уретера. През периода на наблюдение от пет години след първоначалната уретерокутанеостомията се регистрираха множество усложнения, което наложи повторните хирургични интервенции. Тези компликации възникват въпреки първоначално ефективното оперативно лечение. От една страна появата им е свързана с очакваните за една уретерокутанеостомия усложнения, а от друга изява им се свързва и с персистиращата през този пет годишен период уринарна инфекция и задълбочаваща се хидронефроза, както и лошият къмплайънс от страна на пациентката.

Наличните оперативни техники и методи за хирургия върху уретера, и в час-

тност използваните при саркоидоза на уретера, са ефективни, но все още няма възможност, която да предлага избягването на настъпващите на по-късен етап тежки усложнения, характерни за пациенти с подобен тип патология, както при представения клиничен случай.

## **Библиография**

1. Kalia, V., K. Vishal, Ureteric sarcoidosis – a rare entity, Punjal India
2. Eknayan, Garabed, Renal involvement in sarcoidosis, chapter 8, System diseases and the kidney
3. Moller, md, Rare manifestations of sarcoidosis, Division of pulmonary and critical care medicine, The Johns Hopkins University, Baltimore, 233-250p.
4. П. Панчев, Т. Патрашков, Оперативна урология, Арко 2006, глава II Хирургия на уретера
5. Кърстев З., Вътрешни болести том 1, София
6. Велев, Г. Обща патология, София 1999
7. Linda S. Efferen, MD, Sarcoidosis: A primer, American college of chest physicians
8. Gupta, Anjali, Renal sarcoidosis

# Диагностика и комплексно лечение на акутен медиастинит от одонтогенен произход – доклад на клиничен случай и преглед на литературата

Славея Коджаниколова,<sup>1</sup> Дарин Белев,<sup>1</sup> Николина Митева,<sup>1</sup>  
Ментор: Николай Узунов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>студент V курс, Факултет по дентална медицина, МУ – Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ „Св. Георги” ЕАД – Пловдив

e-mail: Славея Коджаниколова – kodzhanikolova@gmail.com

## Въведение

Десцендирацият некротизиращ медиастинит (ДНМ) е рядко срещана, живото-застрашаваща форма на медиастинит. Представлява тежка инфекция на съединителна тъкан и органите в медиастинума. Характеризира с фулминантно протичане и висок леталитет (1,2). Най-често се развива като усложнение на одонтогенни инфекции, перитонзиларни и ретрофарингеални абсцеси (1-3). Рядката честота и неспецифичното начало на това заболяване са причина за късното му откриване и прилагане на адекватна терапия, което утежнява състоянието на болния до заплаха за неговият живот (1,2). Основна роля за поставяне на диагнозата има цервико-торакалната компютърна томография (КТ), която се позитивира още в ранните фази на заболяването. Лечението на ДНМ е комплексно и включва широки инцизии, дебридизация, дренаж на всички абсцедирали области и интензивна медикаментозна терапия. В изложението е представен случай на оствър десцендиращ медиастинит с емпием на лявата плевра от одонтогенен произход с кратък обзор на литературните данни по отношение на диагностиката, класификацията и лечението на ДНМ.

## Литературен обзор

Десцендирацият некротизиращ медиастинит (ДНМ) най-често се развива като усложнение на одонтогенни инфекции, перитонзиларни и ретрофарингеални абсцеси (1-3). Главният механизъм за проникване на инфекцията е разпространението на острите възпалителни процеси по съседство през съединителното-тъканните пространства на пода на устната кухина и шията (6). Този механизъм е застъпен и в представеният клиничен случай. В някои случаи, поради синергичното действие на аеробните и анаеробни бактерии, процесът може да напредне през претрахеалното, периваскуларното и ретровисцералното пространство, достигайки медиастинума. Фактори, които спомагат за десцендирание на острите възпалителни процеси през цервикомедиастиналните пространства са гравитацията и отрицателното интраторакално налягане (1-4).

ДНМ най-често се проявява със симптомите на дълбока шийна инфекция, субстернална и плеврална болка, дисфагия, диспнея, признаки на плеврален и перикарден излив и септичен шок (1,2,10). Съобщават се случаи, при които заболяването имитира оствър миокарден

инфаркт с елевация на ST сегмента и повищени нива на troponin-I (8). Заболяването може да възникне от 12 часа до 2 седмици след поява на шийната инфекция и може да прогресира, въпреки дренажа на засегнатите области и антибактериалната терапия.

**Табл. 1.** Често изолирани микроорганизми при одонтогенен ДНМ.

<b>Аеробни м.о.</b>	Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus piogenes, Microaerophilic streptococcus, Enterococcus spp., Haemophilus spp., Enterobacteriaceae, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas spp., Proteus spp., Corynebacterium xerosis
<b>Анааеробни м.о.</b>	Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., Bacteroides spp., Pigmented Prevotella, Porphyromonas spp., Fusobacterium spp.
<b>Други м.о.</b>	Mycoplasma spp., Nontuberculous mycobacterium
<b>Гъби</b>	Nocardia spp., Aspergillus spp., Candida spp., Histoplasma spp.

Диагностичните критерии за поставянето на диагнозата ДНМ са били уточнени от Estrera et al. през 1983 г. (4). Те включват – 1. Клинична изява на тежка инфекция; 2. Характерни рентгенологични находки като медиастинално разширение, медиастинален емфизем, течна колекция с мехурчета или абсцеси с хидроаерично ниво; 3. Документирана некротизираща инфекция на медиастинума по време на операцията, при изследване post mortem или съчетано; 4. Установена взаимовръзка между орофарингеалната инфекция и развитието на некротизиращия процес в медиастинума.

КТ на гръденния кош и шията е важно изследване при пациенти, които се лекуват от дълбока шийна инфекция (9). При нея се визуализира добре разпространението на инфекционния процес над или под нивото на карината, което се счита от много автори за решаващо при планиране на хирургичното лечение (1,2,4,9,15,17). Въз основа на КТ находки, Hasegawa et al. класифицират ДНМ в

При одонтогенния ДНМ се установява предимно смесена аеробна и анааеробна инфекция (Табл. 1) с произход от оралната микрофлора, чието синергично действие води до повищена вирулентност и агресивно протичане на възпалителния процес (1-5,7,9-16).

3 типа според разпространението в медиастинума (17): Тип 1 – инфекция, локализирана в горния медиастинум и над бифуркацията на трахеята; Тип 2А – инфекция, разпростирана до долният преден медиастинум; Тип 2В – инфекция, обхващаща долният преден и заден медиастинум. Последователни КТ изследвания се използват за проследяване на следоперативните резултати. Посредством тях могат да се локализират недренирани и рекурентни абсцеси (12,13,18).

Четирите основни компонента при лечение на ДНМ са щателната шийна и медиастинална дебридирана и дренаж, плеврален и перикардиален дренаж, системни широкоспектърни антибиотици и поддръжане на виталните функции.

Съществуват различни подходи за медиастинален дренаж, според степента на неговото ангажиране. Някои автори приемат нивото на карината или Th4 за добра граница на разпространение на

инфекцията, където трансцервикалния достъп може да осигури ефективен дренаж на медиастинума (1,2,4,15,17,19). Комбинирането на трансцервикален със субксифоиден дренаж или с едностранина или двустранна предна медиастинотомия, както и самостоятелен трансцервикален дренаж (само при тип 1 ДНМ), осигуряват ограничена хирургична експозиция на медиастинума с възможност за неадекватен дренаж. В анализа публикуван от Corsten et al. през 1997 г., авторите заключват, че „медиастинума не може да бъде адекватно дрениран с ограничен хирургичен достъп чрез субксифоидна или предна медиастинотомия” (8). Wheateley et al. съобщават, че трансцервикалният дренаж на медиастинума не е осигурил цялостен и адекватен дренаж при 26 (79%) от 33 пациента с ДНМ (14). Според някои автори медианната стернотомия и инцизиите по Clamshell, крият голям риск от стернална ранева инфекция, увреда на вътрегръдените артерии и парализа на n.phrenicus. Gorlitzer et al. предлагат вакуум – асистиран способ, който спомага да се избегне инфекцията (27). При стернотомията се осигурява ограничен достъп до задния медиастинум. Освен това, при нея е необходимо постигането на едностранина белодробна вентилация (23-24), което често е неосъществимо, тъй като повечето пациенти с ДНМ са с придружаваща респираторна дисфункция. Тя е показана при тип 2А ДНМ. Според литературните данни, при Тип 2В ДНМ, торакотомията с пълна дебридирана на целия медиастинум е най-добрият хирургичен подход. Според някои автори операцията винаги трябва да започва с цервикален дренаж. При комбиниран цервикомедиастинален и трансторакален дренаж, Foroulis et al.,

посочват 23,5% смъртност (Табл. 2). Съобщава се, че торакоскопският достъп до предният или задният медиастинум, позволява пълно дрениране, дори при значителна медиастинална контаминация. Този метод може да осигури алтернативен подход при лечение на Тип 2А и 2В, тъй като е по-малко агресивен. Според повечето публикации необходимостта от повторни хирургични намеси е в диапазона 33%-100%, особено след трансцервикален дренаж (Табл. 2) (30,35). Независимо от подхода, ранната дебридирана на цялата шийна и медиастинална област е от първостепенно значение. Антимикробните средства, които се прилагат при лечението на ДНМ, според изолираната флора са представени в табл. 3. Системната антибиотична терапия трябва да бъде провеждана за период не по-кратък от 4–6 седмици.

### Клиничен случай

В клиниката по Лицево-челюстна хирургия към УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – Пловдив постъпи мъж на 44 години с флегмон на пода на устната кухина и шията (ИЗ №69142-3387/2012 г.). Болният бе в смутено общо състояние с признания на интоксикация, тахикардия (фреквенция 110 удара в минута), тахипнея, артериално налягане 140/90 mmHg, субфебрилитет ( $37,4^{\circ}$  C). При екстраваралното изследване се установи дифузен, силно изразен, болезнен, твърд оток на всички ложи на пода на устната кухина и шията двустранно и по-слабо изразен, умерено болезнен оток в двете супраклавикуларни ямки. Интраорално се установи тризмус II към III степен, силно изразен, болезнен оток на езика и подезичната област. Пациентът е с частично обезъбена горна и долната челюст,

силно влошена орална хигиена с наличие на обилно количество зъбна плака и множество кариозни лезии на твърдите зъбни тъкани. Лабораторните изследвания на периферната кръв показаха:

WBC –  $16,2 \times 10^9/l$ , RBC –  $4,61 \times 10^{12}/l$ , HGB – 145 g/l, HCT – 0,41%, AST – 39 U/l, ALT – 34U/l, UREA – 15,6 mmol/l, CREAT – 214  $\mu\text{mol}/l$ , Blood gluc. – 7,89 mmol/l.

**Табл. 2.** Ниво на смъртност и реинтервенции при ДНМ според публикации от 1997 до 2011 година. (\* = не е приложимо)

Автор	Година на публикация	Брой случаи	Процент на ре-интервенции	Процент на смъртност
Corsten et al.	1997	8	75%	12,5%
Marty-Ané et al.	1999	12	33,3%	16,5%
Sancho et al.	1999	7	0%	14%
Freeman et al.	2000	10	59%	0%
Papalia et al.	2001	13	46,15%	23%
Iwata et al.	2005	10	10%	20%
Sandner et al.	2006	6	0%	33,3%
Misthos et al.	2007	27	100%	33,3%
Roccia et al.	2007	23	39,13%	30,4%
Cho et al.	2008	8	*	37,5%
Chen et al.	2008	18	38,9%	16,7%
Lin et al.	2009	9	0%	22%
Uwa et al.	2009	5	100%	0%
Ridder et al.	2009	45	73,3%	11,1%
Foroulis et al.	2011	7	*	23,5%

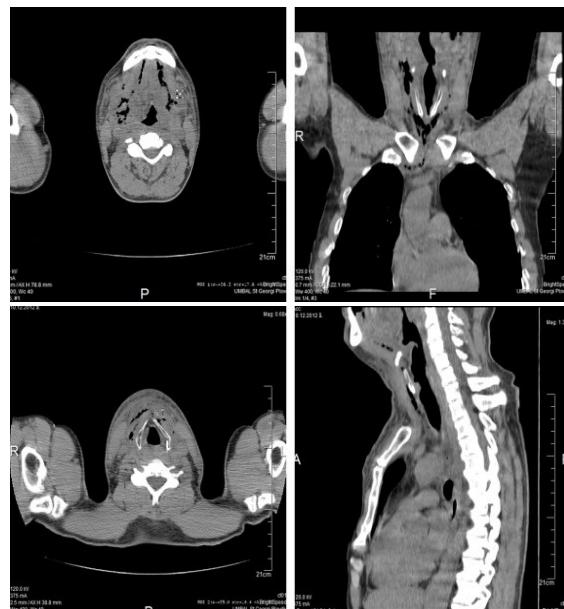
**Табл. 3.** Антимикробни средства за избор според изолираната флора.

Изолирани м.о.	Антимикробна терапия	
	Средства за първи избор	Адитивни средства
Грам(+) анаероби, MRSA	Vancomycin, Linezolid	
Анаероби, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S.aureus</i>	Clindamycin, Metronidazole + Карбапенеми (Imipenem, Meropenem, Ertapenem), Tigecycline, Penicillin (Amoxicillin, Ampicillin, Ticarcillin, Piperacillin), $\beta$ - лактамазен инхибитор (Clavulanic acid, sulbactam, tazobactam)	
Грам(-) аероби		Аминогликозиди, Квинолони, Цефалоспорини 3-то поколение

В режим на спешност се започна форсирана антибактериална терапия, извършиха се инцизии и дренаж на субмандибуларното и сублингвалното пространство. Извършената КТ показва данни за орофарингеален възпалителен процес, стесняващ трахеята с инфильтрация на мастната тъкан на медиастинума и малки течни фокуси с въздушни колекции до нивото на карината. (Фиг. 1 и Фиг. 2). Пациентът се прие в Специална хирургия. Проведоха се трахеостомия, медиастинотомия и VATS с щателна дебридирана и дренаж на абсцедираните медиастинални отдели.

Десет дни след хоспитализацията, пациентът е с фебрилитет и данни за левостранен плеврален излив (Фиг. 3). Извърши се VATS с плеврален дренаж. Контролната лицева пулмография даде убедителни данни за разгънат ляв бял дроб. При микробиологичните изследвания на трахеален секрет и плеврален ексудат се изолираха съответно *E. coli* и *Staphilococcus coagulase negative*.

Постепенно секрецията от лявата гръден половина се преустанови, дренът бе свален и пациентът се преведе в лицеово-челюстна хирургия с данни за тризмус II степен, затруднение в гълтането и уплътнени тъкани на двете подезични пространства с наличие на флуктуация. Извърши се инцизия на sulcus mandibulolingualis двустранно и се евакуира осъдено задържаната гнойна колекция. След 44 дни на хоспитализация, пациентът се изписа с подобреие, без субективни оплаквания, приемаш храна през устата.



**Фиг. 1.** Постоперативна КТ – флегмон на пода на устната кухина, ангажиращ тъканите предимно вдясно, който стеснява трахеята.



**Фиг. 2.** Постоперативна КТ-инфилтрация на мастната тъкан в медиастинума с течни огнища и въздушни колекции до нивото на бифуркацията.



**Фиг. 3.** Плеврален излив вляво.

## **Заключение**

Въпреки че се среща рядко, ДНМ е съпроводен с високо ниво на смъртност 12,5%-37,5%. Това се дължи на неговото фулминантно протичане и развитието на тежки функционални нарушения. Представеният случай потвърждава, че ранната диагностика и своевременното лечение на одонтогенните възпалителни процеси предотвратяват възникването на тежки усложнения с потенциално летален изход.

## **Библиография**

- 1 Liptay MJ, Fry WA, Shields TW. Acute and chronic mediastinal infections. In: Shields General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000; 2093-104.
- 2 Van Natta TL, Iannettoni MD. Acute necrotizing mediastinitis. In: Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone 2008; 1521-8.
- 3 Ely WE, Stump TE, Hudspeth AS, et al. Thoracic complications of the dental surgical procedures: hazards of the dental drill. Am J Med 1983; 95: 456-65.
- 4 Estrera AS, Landay MJ, Grisham JM, et al. Descending necrotizing mediastinitis. Surg Gynecol Obstet 1983; 157: 545-52.
- 5 Pinto A, Scaglione M, Scuderi MG, et al. Infections of the neck leading to descending necrotizing mediastinitis: Role of multidetector row computed tomography. Eur J Radiol 2008; 65: 389-94.
- 6 Moncada R, Warpeha R, Pickleman J, et al. Mediastinitis from odontogenic and deep cervical infection. Anatomic pathways of propagation. Chest 1978; 73(4):497-500.
- 7 Brook I, Frazier EH. Microbiology of Mediastinitis. Jama Internal Medicine; 156(3): 333-336, 1996
- 8 Chang H, Yang Y, Yin W, et al. Descending Necrotizing mediastinitis mimicking acute ST segment elevation myocardial infarction. Acta Cardiol Sin 2010; 26:123-6
- 9 Scaglione M, Pinto A, Romano S, et al. Determining optimum management of descending necrotizing mediastinitis with CT: experience with 32 cases. Emergency Radiol 2005; 11: 275-80.
- 10 Marty-Ané CH, Berthet JP, Alric P, et al. Management of descending necrotizing mediastinitis: An aggressive treatment for an aggressive disease. Ann Thorac Surg 1999; 68: 212-7.
- 11 Corsten MJ, Shamji FM, Odell PF, et al. Optimal treatment of descending necrotizing mediastinitis. Thorax 1997; 52: 702-8.
- 12 Papalia E, Rena O, Oliaro A, et al. Descending necrotizing mediastinitis: surgical management. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20: 739-42.
- 13 Freeman RK, Vallieres E, Verrier ED, et al. Descending necrotizing mediastinitis: an analysis of the effects of serial surgical debridement on patient mortality. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 260-7.
- 14 Wheatley MJ, Stirling MC, Kirsh MM, et al. Descending necrotizing mediastinitis: transcervical drainage is not enough. Annals of Thoracic Surgery 1990; 49(5):780-784,
- 15 Sancho LMM, Minamoto H, Fernandez A, et al. Descending necrotizing mediastinitis: a retrospective surgical experience. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16: 200-5.
- 16 Iwata T, Sekine Y, Shibuya K, et al. Early open thoracotomy and mediastinopleural irrigation for severe descending necrotizing mediastinitis. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 384-8.
- 17 Hasegawa T, Endo S, Sohara Y. Classification of descending necrotizing mediastinitis. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1295-302.
- 18 Baumgartner FJ, Omari BO, Klein SR. Appropriate exposure and drainage for descending necrotizing mediastinitis. Ann Thorac Surg 1997; 64: 883-92.
- 19 Brunelli A, Sabbatini A, Fianchini A. Descending necrotizing mediastinitis: cervicotomy or thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 485-6.
- 20 Singhal P, Kejriwal N, Lin Z, et al. Optimal surgical management of descending necrotizing mediastinitis: our experience and review of the literature. Heart Lung Circ 2008; 17: 124-8.
- 21 Stella F, Petrella F. Transternal, transpericardial approach for acute descending mediastinitis. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129:212-4.
- 22 Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, et al. Surgical treatment of virulent descending necrotizing mediastinitis. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2004; 10: 34-8.
- 23 Roberts JR, Smythe WR, Weber RW, et al. Thoracoscopic management of descending necrotizing mediastinitis. Chest 1997; 112: 850-4.
- 24 Min H-K, Choi YS, Shim YM, et al. Descending necrotizing mediastinitis: A minimally invasive approach using video assisted thoracoscopic surgery. Ann Thorac Surg 2004; 77: 306-10.
- 25 Ris H-B, Banic A, Furrer M, et al. Descending necrotizing mediastinitis: surgical treatment via Clamshell approach. Ann Thorac Surg 1996; 62: 1650-4.
- 26 Ridder GJ, Maier W, Kinzer S, et al. Descending necrotizing mediastinitis contemporary trends in

- etiology, diagnosis management and outcome. Ann Surg 2010;251(3): 529-34.
- 27 Gorlitzer M, Grabenwoeger M, Meinhart J, et al. Descending necrotizing mediastinitis treated with rapid sternotomy followed by vacuum-assisted therapy. Ann Thorac Surg 2007; 83: 393-6.
- 28 Cho JS, Kim YD, IH, et al. Treatment of mediastinitis using videoassisted thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34: 520-4.
- 29 Endo S, Hasegawa T, Sato Y, et al. Is video-assisted thoracoscopic surgery an optimal approach for descending necrotizing mediastinitis. Ann Thorac Surg 2005; 79: 749-56.
- 30 Roccia F, Pecorari GC, Oliaro A, et al. Ten years of descending necrotizing mediastinitis: Management of 23 cases. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 1716-24.
- 31 Misthos P, Katsarakis S, Kakaris S, et al. Descending necrotizing mediastinitis: Analysis of survival and surgical treatment modalities. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 635-9.
- 32 Chen K-C, Chen J-S, Kuo S-W, et al. Descending necrotizing mediastinitis: A 10-year surgical experience in a single institution. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 136: 191-8.
- 33 Sandner A, Borgermann J, Kosling S, et al. Descending necrotizing mediastinitis due to deep neck infections. Incidence and management. HNO 2006; 54: 861-7.
- 34 Lin CX, Ding X, Ma YK, et al. Infections of the head and neck leading to descending necrotizing mediastinitis: management of 9 cases. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2009; 44: 619-20.
- 35 Uwa N, Terada T, Saeki N, et al. Clinical features of 5 patients with descending necrotizing mediastinitis originating from deep neck infection. Auris Nasus Larynx 2010; 37(4): 530-4.
- 36 Foroulis CN, Sileli MN. Descending Necrotizing Mediastinitis: Review of the Literature and Controversies in Management. The Open Surgery Journal 2011; 5,12-18

# Начален опит с ендопротезирането на раменната става

---

*Станислав Карамитев, Алберт Чифлигаров*

Катедра по ортопедия и травматология УМБАЛ „Свети Георги” – Пловдив  
Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

*e-mail: д-р Станислав Карамитев, дм – dokstanly@yahoo.com*

## **Въведение**

Ендопротезирането на раменната става е въведено през 1893 год. от френския хирург Pean, който използва гума и пластина за заместване на проксималната част на хumerуса при младеж с туберкулозен артрит (1). По-късно през 1955 год. Neer прави първи съобщения за заместване главата на хумеруса с метално устройство при болни с луксационни фрактури. Воден от добрите ранни резултати, той започва да прилага хемиартропластика (ХАП) при пациенти с дегенеративни промени на раменната става. През 1970 г. Neer съобщава за първите добри резултати прилагайки този вид протеза (2, 3). Основните индикации налагащи приложението и са: мултифрагментарни фрактури на проксималния хумерус, чийто репозиция и опит за остеосинтеза са свързани с неуспех, опасността от аваскуларна некроза на главата, както и при пациенти с напреднала остеопороза. В практиката предимно се прилагат хумерална хемиартропластика, totally ендопротезиране и реверсно раменно ендопротезиране.

**Целта** на настоящето съобщение е да се представи началния ни опит с раменното ендопротезиране.

## **Материал и методи**

В Клиниката по ортопедия и травматология на УМБАЛ „Св. Георги” ЕАД –

Пловдив, за период от девет години (дек. 2004 – дек. 2013 год.) е извършено ендопротезиране на раменна става при четирима пациента. На всички тях е направена хемиартропластика на засегнатата става. Оперирани са трима мъже и една жена. Възрастта на болните е от 54 до 75 години, средно 65 години. При двама ендопротезирането се наложи в резултат на раздробено полифрагменто счупване на проксималния хумерус (фиг. 1, 3), при един вследствие фрактура на хумералната глава (фиг. 4, 5), а при четвъртия пациент поради остеокластом (фиг. 6, 9), обхващащ проксималната трета на раменната кост.

След подробно снета анамнеза и клиничен преглед на болните е извършена добра предоперативна планировка, прилагайки методите на образна диагностика. Задължително е извършена фасова и аксиална проекция на засегнатата раменна става (4,5,6). С оглед точното определяне броя на фрагментите, тяхната дислокация и степента на раздробяване е използвана компютърна аксиална томография с 3D реконструкция (7) (фиг. 2, 7). Този метод намира голямо приложение и за точното определяне верзията на гленоида и ретроверзията на хумералната глава (8). Въз основа на направените образни изследвания са използвани шаблони за определяне подходящия размер на протезата. Оперативната интервенция е

извършена в планов порядък. Ендопротезата поставена от нас е Beznoska, цялостна протеза с циментно закрепване. Импланта има четири размера на главата и две дължини на стеблото. Тези с хумерална глава 38 mm и 40 mm, имат дължина на стеблото 155 mm, докато тези с глави 42 mm и 44 mm, имат дължина на стеблото 165 mm.

При всички пациенти е приложен делтоидо-пекторален достъп за достигане до раменната става (9) (фиг. 8). Първото задължително условие е индентификацията на двата туберкула и главата на раменната кост. Главичните фрагменти трябва да бъдат внимателно отстранени и съхранени, ако по-късно се наложи да се използват за костен материал. Сухожилието на дългата глава на бицепса, което се проектира в сulkus бицепиталис хумери, също трябва да се идентифицира и пази при работа. Най-важните фактори при извършване на хемиартропластика при фрактури на проксималния хумерус са:

- 1) постигане на подходяща височина на раменната главата;
- 2) постигане на правилна версия;
- 3) добро фиксиране на двата туберкула.

Фиксацията на двата туберкула и тяхното зарастване е трудно, ако стеблото не е поставено в правилната версия и на подходящата височина. Boileau и кол. съобщават, че удължаване на хумеруса с повече от 10 mm, скъсяването му с повече от 15 mm, или ретроверзия от 40° или повече имат неблагоприятно въздействие върху Constant-Murray скалата за оценка (10).

По отношение на първия фактор за успешна ХАП, върха на раменната глава трябва да бъде около 10 mm над горната част на големия туберкул. Протезата

трябва да бъде така поставена, че свободно пръста на ръката да минава в субакромиалното пространство. Раменната главата трябва да бъде пред гленоидалната ямка, когато ръката е в неутрална ротация.

По отношение на втория фактор, ретроверзията повече от 40° довежда до повишен стрес върху големия туберкул и от възможността за сепарация и несрастване на фрагмента (10).

След като се определи подходящата височина и версията на протезата, се започва нейното фиксиране с костен цимент. Парче от глава се използва са запушване на хумералния канал в дисталната част с оглед предотвратяване изтичане на цимент към дисталната трета на хумеруса. Ако импланта има дупки, желателно е те да не се покриват с цимент, за да може към тях да се пришият меките тъкани.

Някои от протезите са с тънка метафизарна част, докато други са с по-дебела. Тези с тънка част изискват прилагането на костен гraft в проксималната част, за да може да се извърши латерализация към туберкула, и по този начин да настъпи последваща консолидация. По-дебелите в проксималната част стебла не изискват използването на гraft, но пък при тях може да се наложи отстраняване на част от костта за доброто пласиране на протезата. Задължително условие е протезата да бъде с подходящ размер на главата.

При фиксацията на двата туберкула е добре да се използват дебели нерезорбируеми конци. Първо се фиксира големия туберкул към протезата в неутрална ротация на ръката, а след това малкия. Преди редукцията се поставят костните гraftове от хумералната глава в прост-

ранството под всеки от туберкулите и най накрая се извършва редукция на ставата (11).

Изключително важно за добрия постоперативен резултат са рехабилитационните мероприятия. За период от шест седмици ръката е в митела, като същевременно е в положение на вътрешна ротация. Ранните пасивни движения са разрешени, както и леки активни движения на ръката в лакътната, гривнената става и пръстите. След този период се започва с активни движения в ставата.

Пациентите трябва да се информират, че максималното възстановяване продължава от 6 до 12 месеца.

### Резултати

Оперираните от нас болни са проследени функционално и рентгенографски. За оценка на функционалните резултати е използвана скалата на Constant–Murey (12). На базата на нея получихме отличен резултат при двама болни, а при другите двама – добър резултат. При тези пациенти, в резултат на обездвижването и не съдействие от тяхна страна в процеса на рехабилитация, се получи ограничение в абдукцията на ръката. От направените рентгенографии следоперативно и в хода на проследяването, не сме установили белези на „импийджмънт“ синдром, както и данни за разхлабване на ендопротезата. Нямаме случаи на инфекция на поставената изкуствена раменна става.

### Обсъждане

Прилагането на хемиартропластика не може и не трябва да се счита за универсален метод на лечение при костна патология в областта на раменната става. Тя представлява един метод на избор при четири фрагментните, повечето

3-фрагментни фрактури на проксималния хumerус, раздробените фрактури-луксации, изолирана фрактура на хумералната главата, импактирана фрактура на главата, засягаща повече от 40% от ставната повърхност. Редица автори описват това протезиране като технически трудна процедура, водеща до редица усложнения от порядъка на 14,7%. Това са разхлабване на протезата (асептично/септично), перипротезни фрактури, инфекция, раменна нестабилност, увреди на роторния маншон, ектопична осификация (13).

### Заключение

Прилагането на хемиартропластика е метод на избор при пациенти с тежки раздробени фрактури на проксималния хумерус, при които опитите за открита репозиция и вътрешна фиксация са обречени на провал. Постигането на добър краен резултат е свързан, както с познания и опит по отношение на интервенцията и имплантиране на протезата, така и с адекватната рехабилитация, водеща до възстановяване на мекотъканните структури и функцията на горния крайник.

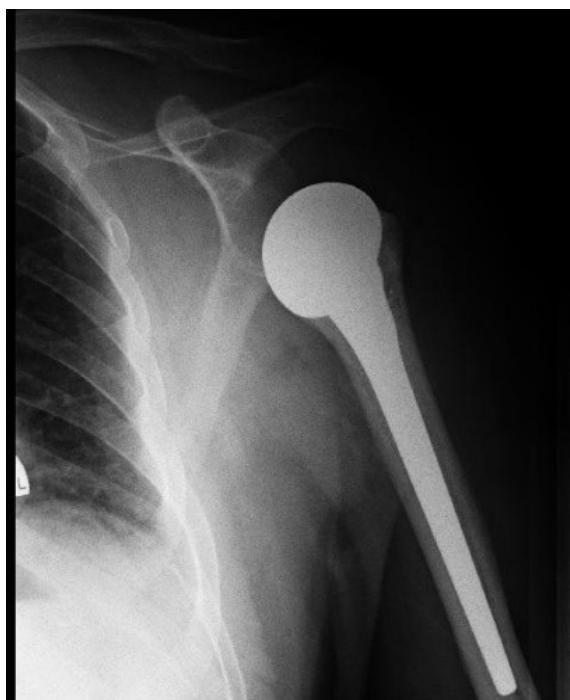
### Клинични случаи:



**Фиг. 1.** ♂ 58 г. раздробена фрактура на проксималния хумерус.



**Фиг. 2.** КАТ с 3Д реконструкция – брой, дислокация и степен на раздробяване.



**Фиг. 3.** Постоперативен резултат.



**Фиг. 5.** Постоперативен резултат.



**Фиг. 4.** ♀ 78 г. раздробена фрактура главата.



**Фиг. 6.** ♂ 63 год. с остеокластом.



**Фиг. 7.** КАТ с 3D реконструкция.



**Фиг. 8.** Делтоидо-пекторален достъп.



**Фиг. 9.** Интраоперативен резултат.

#### Библиография

1. Lugli T. Artificial shouder joint by Pean (1893): the facts of an exceptional intervention and the prosthetic method. *Clin Orthop Relat Res* 1978; 133:215-218.
2. Neer CS. Displaced proximal humeral fractures. II. Treatment of three-part and four-part displacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1970 Sep; 52(6):1090-103.
3. Neer CS. Displaced proximal humeral fractures. Classification and evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 1970 Sep; 52(6):1077-89.
4. Kralinger F, Schwaiger R, Wambacher M, et al. Outcome after primary hemiarthroplasty for fracture of the head of the humerus. A retrospective multicentre study of 167 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Mar;86(2):217-9.
5. Jain N, Pietrobon R, Hocker S, et al. The relationship between surgeon and hospital volume and outcomes for shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Mar;86- A(3):496-505.
6. Hasan SS, Leith JM, Smith KL, Matsen FA. The distribution of shoulder replacement among surgeons and hospitals is significantly different than that of hip or knee replacement. *J Shoulder Elbow Surg.* 2003 Mar-Apr;12(2):164-9.
7. Dines DM, Tuckman D, Dines J. Hemiarthroplasty for complex four-part fracture of the proximal humerus: technical considerations and surgical technique. *Univ Pennsyl Orthop J.* 2002;15:29-36.
8. Hernigou P, Duparc F, Hernigou A. Determining humeral retroversion with computed tomography. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Oct;84-A(10):1753-62.
9. Vladimirov B., Dzherov D. Operative approaches in the region of the shouder joint;

- Boychev's Operative Orthopaedics and Trauma, 1983; I:135-136
10. Boileau P, Krishnan SG, Tinsi L, et al. Tuberosity malposition and migration: reasons for poor outcomes after hemiarthroplasty for displaced fractures of the proximal humerus. *J Shoulder Elbow Surg.* 2002 Sep-Oct;11 (5):401-12.
11. Loebenberg MI, Jones DA, Zuckerman JD. The effect of greater tuberosity placement on active range of motion after hemiarthroplasty for acute fractures of the proximal humerus. *Bull Hosp Jt Dis.* 2005;62 (3-4):90-3.
12. Noyes MP, Kleinhenz B, Markert RJ, Crosby LA. Functional and radiographic long-term outcomes of hemiarthroplasty for proximal humeral fractures. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Apr; 20(3):372-7.
13. Plausinis D, Kwon YW, Zuckerman JD. Complications of humeral head replacement for proximal humeral fractures. *Instr Course Lect.* 2005;54:371-80.

# Диференциално-диагностични трудности в колопротологията – клиничен случай

Пенчев Д.<sup>1</sup>, Владова Л.<sup>1</sup>, Генчева Д.<sup>2</sup>, Защев М.<sup>3</sup>, Горнев Р.<sup>3</sup>

1. Медицински университет – София, 2. Медицински университет – Пловдив

3. Медицински факултет – Софийски университет

## Въведение

В много случаи в колопротологията се срещат диференциално-диагностични трудности, свързани с определнянето на точната диагноза. Често в тази диференциална диагноза попадат колоректалния карцином (КРК), болестта на Крон и дивертикулозата<sup>1</sup>. В диференциално-диагностичен план трябва да бъдат взети също и ХУКХ, исхемичен колит, спастичен колит, както и различни урологични и гинекологични заболявания<sup>2</sup>. Отдиференцирането между дивертикулоза и карцином обикновено не е трудно, но изключването на присъствието и на двете може да се окаже невъзможно, освен чрез резекция<sup>3</sup>. Отдиференцирането с болестта на Крон е по-трудно, особено при пациенти над 40 години, когато двете често съществуват съвместно. Типичните промени при дивертикулоза, при изследване с въздушно-контрастна барияева клизма, включват спазъм на дебелото черво, сегментални „зиг-заг“ деформации на сигмата и множествени дивертикули, които рядко достигат до горните части на дебелото черво<sup>4</sup>. Присъствието на дивертикул в област на стеснение подкрепя диагнозата дивертикулоза, но по никакъж начин не изключва наличието и на карцином. Компютърната томография се използва често за доказване на колоректален карцином или дивертикулоза<sup>5</sup>. Дивертикулозата и болестта на Крон, засягаща дебелото черво, атакуват сходни области при възрастни пациенти

и е доказано, че в комбинация водят до по-лоша прогноза<sup>6</sup>. Обхващането на дивертикула от болестта на Крон, като резултат може да доведе до увеличаване на случаите на дивертикулит. Клиничните, радиологичните и ендоскопските данни често не са категорични за отличаването им. Диагнозата най-често се поставя само след микроскопско изследване на резецирания участък. Възможно е дивертикулозата да причини възпалителни промени, наподобяващи хистологично болестта на Крон, но тя не притежава клиничните характеристики на хронична възпалителна чревна болест<sup>7</sup>.

## Клиничен случай

**Представяне:** Касае се за пациент на 55 години с постоянни коремни болки с различна локализация, най-често супрапубично и по хода на колон сигмоидеум, съпроводени с редукция на тегло, тежест, подуване и трудности в изхождането. 1. 03.09.2012 – Диагноза: множествена дивертикулоза на колон сигмоидеум. 2. 22.09.2012 – Проведена коремна ехография и гастроскопско изследване с диагноза: хроничен гастрит и холелитиаза. 3. 07.11.2012 – Приет със субилеус. Контрастна иригография с резултат – полиповидно изменена структура на червото и стеснен участък с неравни и резки очертания в областа на дисталната част на сигмата, с дължина 3,9 см и ширина 0,5 см. За този период е проведено симптоматично лечение с лаксативи и

спазмолитици и не са установени лабораторни промени, с изключение на гранична левкоцитоза – 9.6<sup>9</sup>/L при последното пролежаване.

**Анамнеза:** На 12.11.2012 постъпва с механичен субилеус и същите оплаквания в нашата клиника. Отрича фамилна анамнеза и минали заболявания, вредни навици – тютюнопушене. Придружаващи заболявания: гастрит, холелитиаза и деснострранна ингвинална херния.

**Обективно състояние:** Мек и еластичен корем, болезнен в лява ингвинална област и супрапубично. Взима участие в

дишането, Блумберг – отрицателен. Доловя се преодоляваща перисталтика. Установява се репонираща се деснострранна ингвинална херния. Пациентът е вувредено общо състояние. Сърдечна честота – 80/мин, R/R – 140/80 mm/hg. Чисто везикуларно дишане, сукусио реналис – отрицателно. Нашата работна диагноза първоначално беше колоректален карцином.

**Лабораторни данни:** От лабораторията се установяват завишени левкоцити и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). На таблица 1.

**Таблица 1.** Лабораторни данни

ПАРАКЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ:															
ДАТА	СУЕ	Нб	Er	Hct	Leu	Trb	ВК	ВС	PT	aPTT	INR	Fibrinogen			
	61	150	5.13	0.43	15	440	"	"	79 %		1.17	6.81			
	116	4.32	0.34	7.8	372	116	"	"	%						
ДАТА	glucosa	urea	creatintn	TB	DB	Na	K	TP	alb	asat	alat	amy	AF	LDH	CPC
	5	4.7	71.4			144	4.3	82	39	14	17				
	5.3	5.9	50	7.8	2.7	144	3.6	54	27	13	12	28	127	151	233

**Образна диагностика:** Контролна рентгенова снимка на гръден кош – без патологични отклонения (фигура 1).



**Фиг. 1.**

Рентгенографията на корем и малък таз е с данни за дилатация на дебелото черво, проксимално от колон сигмоидеум. След проведена коремна ехография се установява холелитиаза. От последно проведената колоноскопия: данни за множествени дивертикули в областта на колон сигмоидеум. След неуспешно проведена пълна колоноскопия, поради наличие на стеснение в областа на колон сигмоидеум, е направена контрастна ирингография: на предоставеното ни контрастно изследване, впечатление ни прави наличието на множествени добавни полиповидни сенки, трудно проникваща контрастна материя (иритираност на червото) и хаустрация на колон десцендент (несиметрична и нехармонична). Това още повече ни насочи към неопластичен процес (фигура 2).



**Фиг. 2.** Анализ на контрасно изледване проведено на 07.11.2012.

Преминахме към опит за повторно колоноскопско изледване, което този път бе успешно. Стигнахме до сегмента на стеснение, където се установиха следните промени в чревната лигавица:

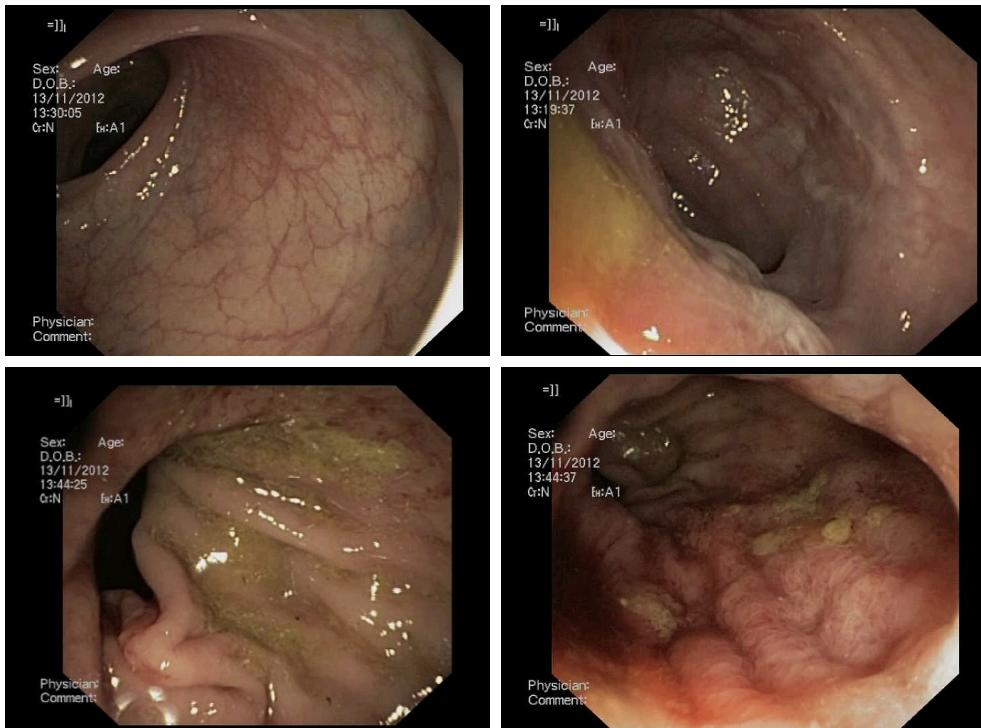
1. Хиперемираност.
2. Множество налепи и слуз.
3. Туморна формация с неправилна

форма и стеснение на лumenata.

4. Множествени язвени промени с хиперемия и промяна в мукозата.

5. Калдъръмена настилка.

Бяха взети множество биопсии, с крайно заключение: обсервацио Морбус Крон (фигура 3).



**Фиг. 3.** Образна диагностика.

След получаване на биопсичния отговор бе отхвърлена диагнозата болест на Крон и поради влошаване на състоянието на пациента и появя на механичен илеус се премина към оперативно лечение, след предоперативна подготовка на болния.

**Оперативна находка:** Механичен илеус, тазов ретровезикален абсцес, туморна формация в средна част на колон сигмоидеум с твърда консистенция и размери около 5 см.

**Оперативен протокол:** 1. Лапаротомия медиана; 2. Експлорацио абдомини с гефрир на тумурната формация с резултат – лейомиосарком; 3. Дясна хемиколиектомия с последваща илеотрансверзална латеро-латерална анастомоза; 4. Предна резекция на ректум с инструментална десцендо анастомоза; 5. Резекции парциалис везице уретралис ет сутура; 6. Лаваж, дренаж и послойно затваряне на коремната кухина.

**Хистопатологична диагноза:** Материал с размери – 14x9x9 см, деформиран дебелочревен сегмент, силно задебелен, с множество сраствания. Перивазален възпалителен инфильтрат и оток на лигавицата. Дивертикули с руптура в областта на серозата, с оформяне на абсцеси, с преобладаващо хроничен характер и множество кръвоизливи. Периабсцесен неспецифичен продуктивен перитонит с фиброзиране.

#### **Изход и проследяване на заболяването:**

- Изписан в добро състояние без пред-, интра-, и постоперативни усложнения.
- Възстановен пасаж до 24 h след операцията, с махнат катетър на 10 ден.
- С подобреие и препоръки за проследяване и специфичен хранителен режим и начин на живот.

#### **Обсъждане**

Касае се за пациент на 55 години, с оплаквания от постоянни коремни болки с различна локализация, най-често по хода на колон сигмоидеум, съпроводени с редукция на тегло, тежест, подуване и трудности в изхожданията. Неспецифичните лабораторни показатели и образнодиагностични резултати създадоха предпоставка за диференциално-диагностична трудност при подхода и стратегията за неговото лечение. Оперативните намеси при болеста на КРОН в острата фаза са противопоказни, поради опасността от дисеминиране на процеса. Лечебният подход към злокачествените заболявания от своя страна е основно оперативен. Затрудненията в диагностиката създадоха множество трудности във взимането на решение за избор на терапевтичен подход. След окончателната диагноза се разбра, че се касае за пациент с хронична дивертикулоза с оформяне на тумороподобни сраствания, множество кръвоизливи и абсцеси в мукозата, с перфорация на един или няколко дивертикула в съседни структури, с ограничаване на процеса, посредством формиране на абсцесна кухина.

#### **Изводи**

1. Маркерите за възпалителен процес не винаги корелират с тежестта му<sup>8</sup>.
2. КРК и КРОН са основни диференциално-диагностични лидери в колопроктологията<sup>1</sup>.
3. Образната диагностика понякога не може да ни даде пълна информация, а е възможно и да ни подведе.
4. Неспецифичното протичане на малкотазовият абсцес, с липса на образно-диагностични и лабораторни индикации е рядко, но не невъзможно.

5. При съмнение за Крон или КРК, за пациента винаги е хубаво да се окаже, че грешим.

### **Библиография**

1. Chintapalli K. Diverticulitis versus colon cancer: differentiation with helical CT findings. Radiology. 1999;210:429–35.
2. Robert W., Beart J. Coloproctology: Diagnosis and Outpatient Management Mayo Clinic Proceedings. 1986; 61 (2):159.
3. Pontari M., McMillen M., Garvey R., Ballantyne G. Diagnosis and treatment of enterovesical fistulae. AmSurg1992;58:258–63
4. Schmidt G., Lennard J. Morson B. et all. Crohn's disease of the colon and its distinction from diverticulitis.WGO Practice Guidelines Diverticular disease 2010.
5. Bartram C. Imaging in Coloproctology. Clinica Radiology. 1999; 54(7):413-414.
6. Basseri R., Basseri B., Vassilaki M. et all. Colorectal cancer screening and surveillance In Crohn's colitis.Journal of Crohn's and Colitis.2012; 6(8):824-829.
7. Magro F., Langner C., Driessens A. et all. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis.2013; 7(10): 827-851
8. Henry K., Sherman R., Roche L.Colorectal cancer stage at diagnosis and area socioeconomic characteristics in New Jersey. 2009;15(2):505-513

# Следоперативен адхезионен илеус – собствено наблюдение

Валентин Иванов<sup>1</sup>, Петър Мириянов<sup>1</sup>, Гергина Петева<sup>1</sup>, Атанас Богоев<sup>1</sup>, Александър Ботушанов<sup>1</sup>, Венцислав Радков<sup>1</sup>, Мелита Енчева<sup>1</sup>, Пламен Гочев<sup>1</sup>, Иван Новаков<sup>2</sup>  
Научен ръководител: доц. Иван Новаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Студенти по медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Специална хирургия”, УМБАЛ „Свети Георги” – Пловдив

## Въведение

Една от причините за релапаротомия е адхезионният илеус, резултат на сраствания между чревните гънки. Адхезионният илеус е една от тежките форми на механичния илеус<sup>1</sup>. Тази форма на чревна непроходимост се развива след перитонит или лапаротомия, по повод на различни заболявания, при които са възникнали сраствания между чревни гънки и/или между тях и париеталния перитонеум<sup>2</sup>. Срастванията, след организация и ретракция, могат да причинят странгуляция на една или повече чревни гънки, която да доведе до последващо клапно запушване на червото<sup>3</sup>.

## Материал и методи

Представен е случай на изразени адхезии в перитонеалната кухина, предизвикали чревна непроходимост при шестдесет и пет годишен пациент.

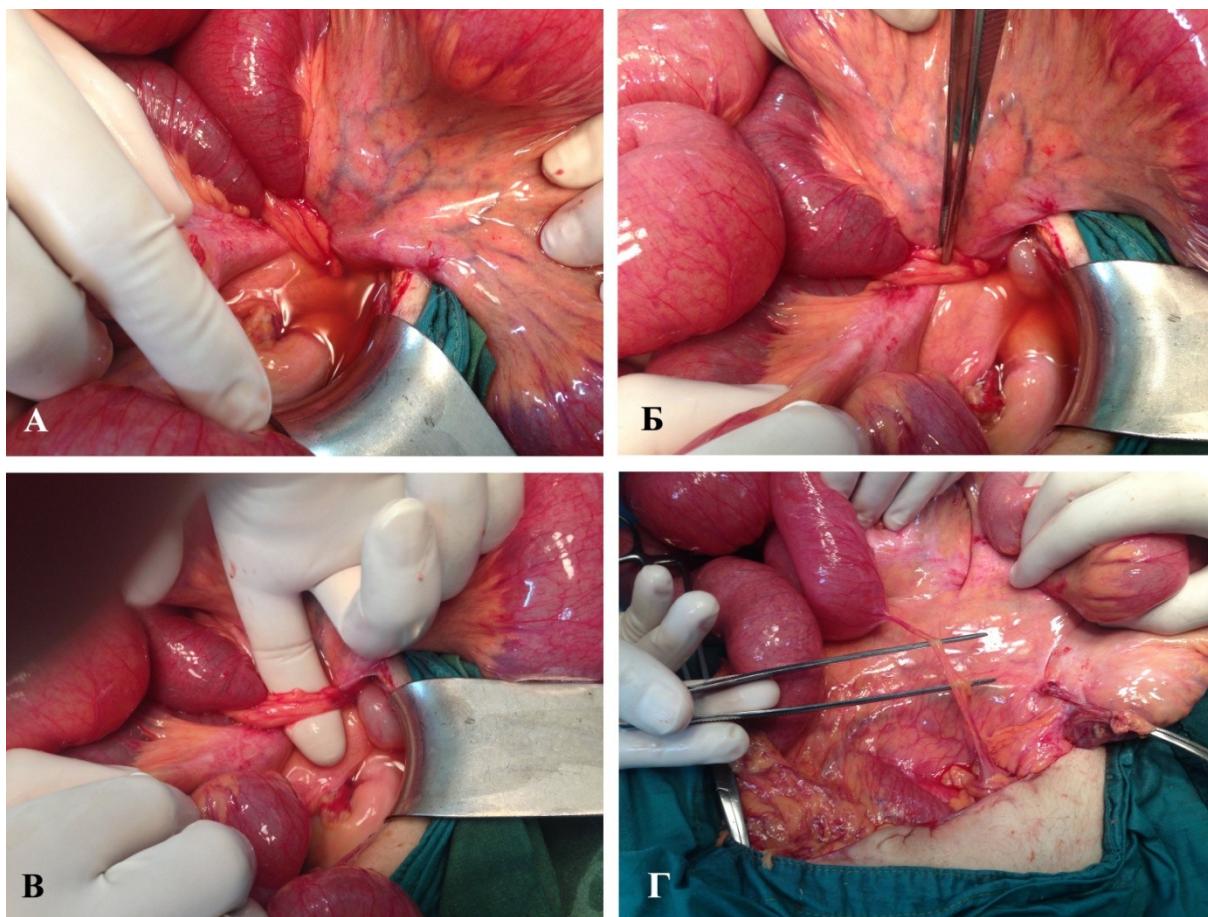
## Резултати

Състоянието на чревна непроходимост е възникнало на 17. ден след оперативна интервенция, по повод на перфориран дуоденален улкус. При релапаротомията са установени съеденителнотъканни бридове, засягащи терминалния илеум, които са довели до състоянието на илеус.

## Описание на случая

Касае се за пациент на 65 г., който постъпва за втори път в Клиниката по „Специална хирургия” към УМБАЛ „Свети Георги” – гр. Пловдив, 17 дни след лапаротомия по повод на перфориран дуоденален улкус. При анамнезата е съобщено за силни коликообразни болки в целия корем, констипация, гадене, повръщане и метеоризъм. Физикално се палпират раздути чревни гънки и болка при натиск. При перкусия се установява тимпаничен перкуторен тон, а аускулаторно-плъскаща и куркаща перисталтика, която периодично преминава в абсолютна тишина. След нативно рентгенологично изследване се визуализират хидроаерични „нива”, а след контрастно изследване е локализирана областта на запушването – ileum terminale.

Интраоперативно диагнозата е потвърдена след откриване на съеденителнотъканни бридове, притискащи крайната част на тънкото черво. Вследствие на тях, приводящите гънки са хиперемирани, оточни и раздути. В хода на оперативната интервенция са отстранени адхезиите, изведена е илеостома и след 3 месеца е възстановен нормалният чревен пасаж.



**Фиг. 1.** А/, Б/, В/ Прекъсване на брида; Г/ Сраствания между omentum majus и ileum.



**Фиг. 2.** Илеостома, 3 месеца след оперативната инервация.

### Обсъждане

Усложнение с достатъчна значимост по отношение виталната прогноза в следоперативния период се явява адхезионният следоперативен илеус. Този тип

чревна непроходимост представлява комбинация от механичен и паралитичен илеус<sup>4</sup>. В хода на заболяването съществува реален витален риск от перфорация, в резултат на която възниква перитонит.

Адхезионният илеус е остро заболяване, което налага незабавно лечение. В случая адекватното и навременно лечение в Клиниката по специална хирургия, УМБАЛ „Свети Георги“ – гр. Пловдив предотвратява настъпването на тежки усложнения, застрашаващи живота на болния.

### Заключение

Представеният случай определя в достатъчна степен мястото на адхезивната болест като водеща причина за релапаротомия.

## **Библиография**

1. Литтманн И.; Оперативна хирургия; Издателство Академии наук венгрии; Будапешт, 1982
- Яръмов, Н.; Хирургични болести; 2 изд.; София, 2011.
2. Василев Н., Цанков Н.; Грешки, опасности и усложнения в коремната хирургия; София, 1983.
3. Луканов А., Стоянов А., Петкова Л.; Специална хирургия; София, 1967.
4. Яръмов, Н.; Хирургични болести; 2 изд.; София, 2011.

# Рядък случай на Ларгенхансова хистиоцитоза при 39-годишен мъж

Стела Димитрова<sup>1</sup>, Лиана Герчева<sup>2</sup> – ментор

<sup>1</sup>Стажант-лекар, МУ „Проф. д-р Параксев Стоянов” – Варна

<sup>2</sup>Клиника по хематология, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна (ментор)

e-mail: Стела Димитрова – stelladimitrova@abv.bg

## Въведение

Хистиоцитоза X или Ларгенхансовата хистиоцитоза е заболяване, което включва три припокриващи се състояния: еозинофилен гранулом (предимно със засягане на костната система или белите дробове), болест на Hand-Schüller-Christian (с мултиорганно засягане и най-типично черепната база) и болест на Letterer-Siwe (с най-тежко протичане и засягане предимно на органи в коремната кухина) (1). От трите еозинофилният гранулом протича локализирано, най-леко и с най-добра прогноза (2). Лангерхансовата хистиоцитоза е заболяване, засягащо предимно деца и протича рядко при възрастни (3). При 75% от пациентите се диагностицира преди 10-годишна възраст, а при 90% – преди 30-годишна възраст (4). Лангерхансовата хистиоцитоза се характеризира с пролиферация на моноцито-макрофагалната система (5). Тя е предимно клонално неопластично нарушение с разнообразно биологично поведение и неизвестна етиология (6). Клиничната картина е разнообразна, но заболяването засяга обикновено главата и врата (60% от случаите), включвайки костни лезии, увеличени лимфни възли и кожни обриви. Засягат се също бели дробове, слезка, тимус, хипоталамус и хипофиза (4). Засягане на темпоралната кост с отоневрологична симптоматика се среща в 4 до 25% от случаите. Диагноза-

та се поставя чрез биопсия (възпалителна инфильтрация от Ларгенхансови клетки и позитивиране на имунохистохимни маркери CD1a, S100 и CD101) (5).

В 130 случая, регистрирани в Swiss bone tumor reference center, лезии са установени в почти всички кости. Най-често засегнати са мандибула, череп, ребра и фемур. В 75% от случаите костните лезии се презентират до първите 3 декади от живота. Със засягане на една кост са били 93 от лезиите, 24 – със засягане на повече от една кост; в 5 от случаите има мекотъканно засягане; 7 са били с Hand-Schüller-Christian, а 1 с Letterer-Siwe (7).

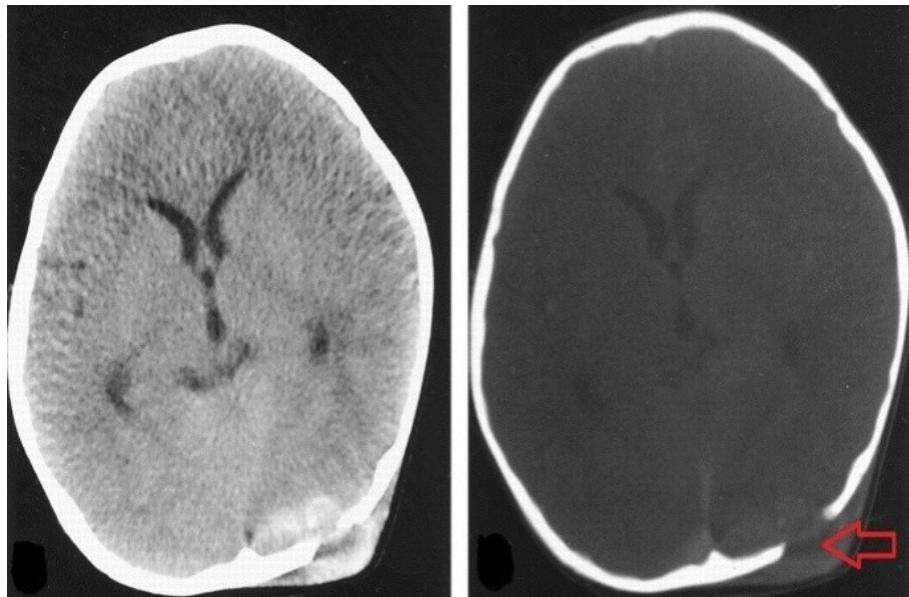
## Клиничен случай

Н.С.Г. е 39-годишен пациент от мъжки пол, който постъпва в Клиниката по неврохирургия на МБАЛ „Св. Анна” – Варна на 20.11.2013 година по повод на нарастваща от няколко месеца подутина в лява тилна област, която е болезнена на допир. От направената компютърната томография на глава се установява остеолитичен дефект на лява окципитална кост с размери – 11,5 mm напречен и 12 mm вертикален – най-вероятно еозинофилен гранулом; едем на меките тъкани в съседство; мозъчен паренхим с нормална плътност; нормално турско седло и параселарен регион (фигура 1). Туморната формация е отстранена и па-

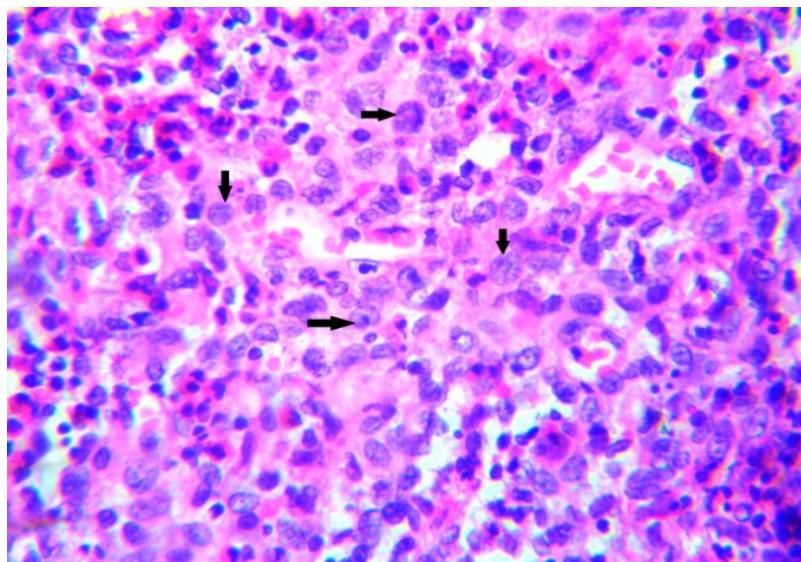
циентът е насочен за диагностично уточняване в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Св. Марина” – Варна със съмнение за миелом, където постъпва на 06.12.2013 година. Не се установяват отклонения от параклиничните изследвания на пациента: Hb – 158; левкоцити – 9,8; тромбоцити – 331; общ белтък – 73,5; албумин – 48; бета2-микроглобулин – 1,15; калций – 2,43. При допълнителен преглед на инцизионния материал се установява туморна тъкан, представена от пролиферирали големи полигонални и овални Лангерхансови хистиоцити с овални ядра и финодиспергирани хроматин; възпалителен фон от различни пропорции еозинофили, хистиоцити, неутрофили, малки лимфоцити; по периферията фиброзна тъкан и

некрози. Имунохистохимично туморните клетки експресират цитоплазмено CD1A, ядрено и цитоплазмено S100, CD45, Vimentin; Ki-67 – умерена експресия < 40% (фигура 2). От трепанобиопсията се установява нормоцелуларен костномозъчен паренхим с представяне на трите реда на хемопоезата в пропорционални съотношения и матурация без инфильтрация от туморни клетки. Направен е и PET-CT като част от диагностичното уточняване, на който отсъстват данни за локален рецидив и дисеминация на основното заболяване (фигура 3). По време на пролежаването пациентът е получавал 40 mg Урбазон от ден 1ви до ден 3ти. Изписан в добро общо състояние с препоръки за наблюдение без нужда от лъчеви или химиотерапевтично лечение.

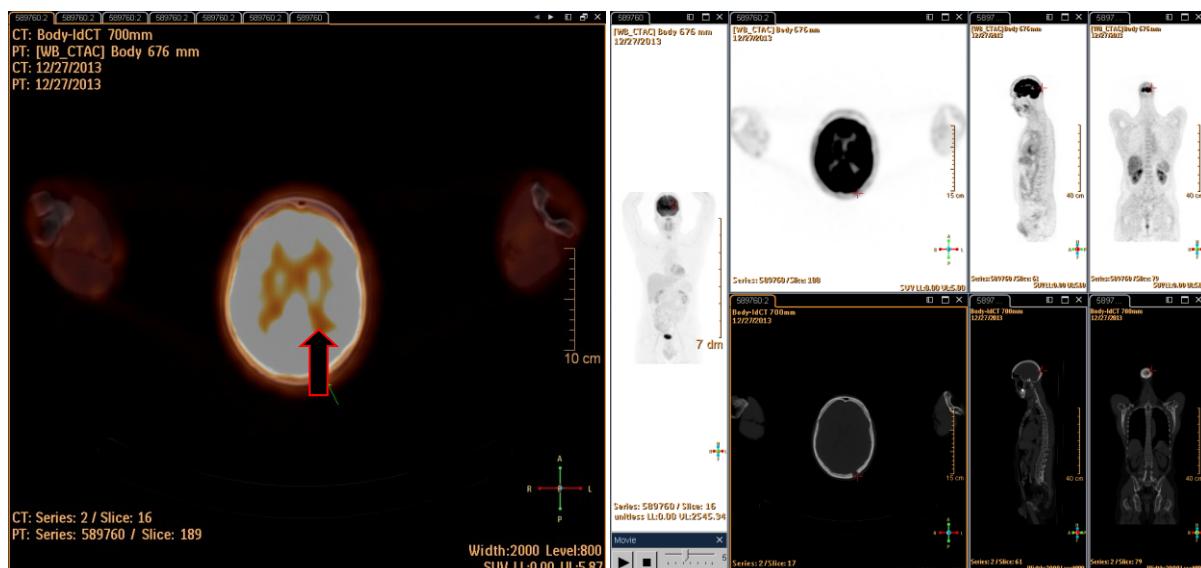
## Изследвания



**Фиг. 1.** Компютърна томография на с остеолитичен дефект в лява окципитална кост.



**Фиг. 2.** Инцизионен материал от глава мекотъканна формация с картина на Лангерхансова хистиоцитоза.



**Фиг. 3.** ПЕТ скенер – остеолитичен дефект в областта на окципиталната кост. Няма данни за системно засягане.

### Обсъждане

Лангерхансовата хистиоцитоза е заболяване предимно на детската възраст и е добре описано в детската популация с изява в периода около 3-годишна възраст. McCaffrey et al. в тяхното проучване от 22 пациенти през 1979 година предполагат наличието на втори пик на изява на заболяването във възрастта между 30 и 39 години. Докладът на The

International Registry of the Histiocyte Society, публикуван от Aricò et al. през 2003 година посочва средна възраст на диагностициране на Лангерхансова хистиоцитоза във възрастни 35 години (по цитат от (3)).

В допълнение, нашият клиничен случай потвърждава изнесените по-горе данни. Това напомня, че диференциалната диагноза на хематологичните забо-

лявания в зависимост от клиничната изява може да включва много различни възможности въпреки възрастта на пациента. Когато мислим за диагноза като лимфом или миелом при пациент с анамнеза, подобна на описаната, не трябва да пропускаме редки диагнози като Лангерхансова хистиоцитоза.

### **Библиография**

1. Kevin Bradford Hoover, Daniel I. Rosenthal, Henry Mankin Langerhans cell histiocytosis Skeletal Radiology February 2007, Volume 36, Issue 2, pp 95-104
2. Aziz Mustafa MD; Qazim Hysenaj MD; Ph.D., Lumturije Gashi-Luci MD; Ph.D. Afrim Heta MD; Hajrije Hundozzi-Hysenaj MD; Ph.D. Bilateral Temporal Bone Langerhans Cell Histiocytosis in a Two-Year-Old Boy. Mediterr J Otol 2008; 4: 56-59
3. Anil Gungadeen, Peter Kullar, and Philip Yates Otic Langerhans' Cell Histiocytosis in an Adult: A Case Report and Review of the Literature. Copyright © 2013 Anil Gungadeen et al. Received 21 April 2013; Accepted 11 May 2013
4. Williams Hematology Fifth Edition - Ernest Beutler M.D., Ph.D.; Marshall A. Lichtman, M.D.; Barry S. Coller, M.D.; Thomas J. Kipps, M.D., Ph.D.
5. Lidiane Maria de Brito Macedo Ferreira<sup>1</sup>, João Deodato Diógenes de Carvalho<sup>2</sup>, Sérgio Tadeu Almeida Pereira<sup>3</sup>, Marylane Galvão Tavares<sup>4</sup> Histiocytosis X of the temporal bone. RevBras Otorrinolaringol 2006;72(4):575
6. Yu-Yu Lu<sup>1</sup>, Shih-Chuan Tsai<sup>1</sup>, John Wang<sup>2</sup>, Wan-Yu Lin<sup>1</sup> Unifocal Bone Lesion of Langerhans' Cell Histiocytosis Mimicking Osteomyelitis in Radionuclide Images: A Case Report. Ann Nucl Med Sci 2007;20:109-113
7. Hefti F, Jundt G Kinderorthopädische Universitätsklinik, Basel. Der Orthopade [1995, 24(1):73-81]

# Тазова дистопия на единствен бъбрек – случайна находка при апендектомия

Александър Чолаков<sup>1</sup>, Елена Иванова<sup>1</sup>, Виолина Начева<sup>1</sup>, Мариета Мечкарова<sup>1</sup>,  
Николай Николов<sup>1</sup>, Теодор Алексиев<sup>1</sup>, Иван Новаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Студенти „Медицина” – Медицински университет – Пловдив;

<sup>2</sup>Катедра „Специална хирургия”; Медицински университет – Пловдив

e-mail: доц. д-р Иван Новаков – *inovakov2003@yahoo.com*

## Въведение

Тазовата дистопия на единствен бъбрек е много рядко срещана аномалия. Последната настъпва, когато бъбрекът не асцендира от тазовото пространство по време на феталното развитие. Вместо това той остава там, като в някои случаи може да функционира нормално, а в други да създава проблем.

## Цел

Целта на настоящото съобщение е да представим собствен случай на тазова-дистопия на единствен бъбрек.

Касае се за изключително рядка аномалия, която може да се съчетае с фиброзни изменения в бъбреца, нарушаване на функцията му и последващи абдоминални болки. Прояви от страна на сърдечно-съдовата и костната системи също не са изключени. В конкретната ситуация подобни липсват, и детето не е било подлагано на диагностика до момента.

## Представяненаслучай

Ние представяме момиче на 14 години, подложено на оперативна интервенция по повод на „остър апендицит”. Осъществена е лапаротомия чрез кос разрез по Roux. При ревизията на дясната илична ямка, мануално се установява обемна формация.

## Поведение

Чрез извършване на долно-срединна лапаротомия се установява, че обемната формация представлява единствен бъбрек, разположен в тазовото пространство.

## Извод

Представеният случай е интересен поради своята изключителна рядкост. В българската медицинска литература се означава като „галетообразен бъбрек”.

На първо място това е рядка форма на бъбречна малформация и на второ място тя е установена по време на оперативна интервенция по повод на остръ апендицит.

# Дълбока мозъчна стимулация на субталамичното ядро при пациенти с напреднала Паркинсонова болест

---

Андонов А., Й. Миленова, И. Пенев, К. Габровски, К. Минкин

Медицински университет – София

Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Свети Иван Рилски”, гр. София

## Въведение

Паркинсоновата болест е прогресивно невродегенеративно заболяване, което се дължи на нарушения в допаминергичната невротрансмисия и се изразява в симптоми, засягащи моторната, сетивната, когнитивната и емоционалната сфери. В началото на заболяването моторните симптоми – брадикинезия, ригидност и трепор в покой, са водещи и се повлияват в значителна степен от допаминергичните медикаменти и леводопа. След първите 5 години от заболяването, ефектът от пероралното медикаментозно лечение започва да намалява прогресивно и значителна част от болните развиват усложнения – двигателни флуктуации и дискинезии. Първоначално двигателните флуктуации се изразяват в „wearing off effect” (ефект на изчерпване) – влошаване на двигателната активност в края на всяка доза. Впоследствие се появяват непредвидени флуктуации, които нямат връзка с времето на прием на медикамента – „on” и „off” периоди. Дълбоката мозъчна стимулация (ДМС) е въведена през 1987 г. Първоначално е използвана за лечението на двигателни нарушения, а впоследствие и за лечението на психиатрични и поведенчески разстройства. ДМС бързо се утвърждава като един от основните методи за подобряване мотор-

ните симптоми на пациентите с напреднала Паркинсонова болест, като в момента са осъществени над 100 000 ДМС за лечение на Паркинсонова болест. Цел на настоящата статия е да представи историята на метода, показанията, противопоказанията, хирургическата техника, резултатите и усложненията от ДМС при напреднал Паркинсонов синдром.

## Исторически данни

Хирургия на базалните ганглии е приложена за първи път през трийсетте години на двадесети век от Ръсел Майерс. След това с въвеждането на стереотаксичната техника се провеждат и първите операции, разрушаващи части от базалните ганглии или таламуса (Lars Leksell 1952 палидотомия, Spiegel Wycis 1947 таламотомия). През 1961 година е открит леводопа и приложението му за лечение на Паркинсонова болест бързо измества лезионната хирургия. Изчерпването на ефекта на медикаментозното лечение при продължително терапия води до въвеждането на дълбоката мозъчна стимулация. Първата операция е извършена от Banabid през 1987 г., а през 2002 г. е одобрена от Food and Drug Administration (FDA) в САЩ. Въпреки, че палидотомията е била добре известна като хирургична техника, интересът към Globus pallidus нараства едва след като

Laitinen съобщава през 1992 г. за значително подобряване на брадикинезията, ригидността и медикаментозно-индуцираната дискинезия. Две години по-късно Siegfried и Lippitz предлагат Globus pallidus като подходяща мишена за хронична стимулация.

### **Анатомо-физиология**

Между базалните ядра има множество връзки, които оформят два пътя на влияние върху коровите неврони – директен и индиректен. При директния път възбудни корови неврони се проектират към путамен, а от него започват инхибиторни проекции към вътрешен палидум/ ретикуларна част на substantia nigra. Проекциите от изходните ядра към таламуса (предно вентрално и латерално вентрално ядра) са също инхибиторни. Проекциите от таламуса към кората са възбудни предимно към премоторната кора. Инхибирането на вътрешния палидум/ субстанция нигра (ретикуларна част) води до отслабване на тяхното потискашо влияние върху възбудните таламокортикални аферентации. Следователно директният път има потискашо влияние върху вътрешния палидум и възбудно влияние върху коровите мотоневрони. При индиректния път има допълнителен шънт през външния палидум и субталамичното ядро. Проекциите към путамена са възбудни, а от него към външния палидум са инхибиторни. Такива са и тези към субталамичното ядро. Това ядро има възбудно влияние върху изхода на базалните ганглии – вътрешен палидум/ ретикуларна част на субстанция нигра. Така индиректният път има възбуджащо действие върху вътрешния палидум и инхибиторно влияние върху коровите мотоневрони. По този начин балансът

между директния и индиректния път е в основата на нормалната моторна активност. Изместването на равновесието към индиректния път води до хипокинезия.

### **Техника на ДМС**

Дълбоката мозъчна стимулация се основава на принципа на невромодулацията – промяна в модела на активация на невроните на субталамичното ядро, Globus pallidus internus, таламуса и кората<sup>1</sup>. Невроналните мрежи, образувани от тях, показват синхронни осцилации, водещи до проява на таламокортикална дисритмия<sup>2</sup> и на симптомите на Паркинсонова болест<sup>2</sup>. Високочестотната стимулация повлиява по различен начин различните части на невроните<sup>3</sup>, подобрявайки нарушеното отношение между разрядите идващи от субталамичното ядро и Globus pallidus internus, както и тези от Globus pallidus externus и таламуса<sup>4</sup>.

Имплантацията на електроди за ДМС е дълга и сложна процедура, започваща с поставянето на стереотаксична рамка и провеждане на образни изследвания. За визуализация на целите на ДМС се използват вентрикулография, компютърна томография (КТ) и ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)<sup>4</sup>. Координатите на субталамичното ядро се намират чрез директната му визуализация (ЯМР) и използването на ориентири като Nucleus ruber – намира се напред и латерално от него<sup>5</sup>. При индиректната визуализация ориентири са предната и задната комисура и точката, намираща се в средата на разстоянието между тях. Целта е вентралната соматосензорна част на субталамичното ядро. След намирането на координатите на целта се планира оптималната безопасна траектория, избягвайки засягането

на нервни структури, вентрикулната система, съдове. В операционната зала се извършва краинотомия и се въвеждат временни електроди, които имат микроЭлектродна част за регистрация – записващи отговорите на отделни неврони в субталамичното ядро при провокация на активността им с физиологични тестове, и макроелектродна част – за стимулация и потвърждаване местоположението на целта и възможните отговори на стимулацията от съседни структури<sup>6</sup>. След избиране на подходяща позиция се имплантира и електродът за ДМС. Местоположението на електродите се потвърждава и с интраоперативна рентгенография, след което се фиксираят. Следващият етап е свързването на удължителите и имплантацията на генератора на стимулация – процедурата може да се проведе на два етапа в рамките на две седмици. ДМС може да бъде включена до три четири седмици след имплантацията поради наличния оток около поставените електроди. Програмирането на устройството включва процес на избиране параметри на стимулацията – големина на тока, честота и дължина на импулса и на контакт с най-широк терапевтичен прозорец. Първоначалното подобрение на пациентите веднага след интервенцията се дължи на микролезионния ефект, дължащ се на поставянето на самите електроди, като той се изчерпва до една седмица и трябва да се има предвид при избиране на параметри за хронична стимулация. Лечението с антипаркинсонови препарати се спира 12 часа преди имплантацията, за да се постигне OFF – състояние, което е необходимо за провеждане на интраоперативно физиологично

тестване. Лечението се подновява възможно най-скоро след операцията.

**Показания:** Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) и ДОПА тест.

Най-важният етап при селекцията на пациенти е провеждането на ДОПА тест – оценка на отговора на пациента при прием на по-високи от приеманите дози леводопа, след 12-часово лишаване от медикаменти<sup>9</sup>. Този тест наподобява ефекта, който може да бъде постигнат с ДМС, като отговорът към медикамента е най-сигурният фактор, предсказващ успех на имплантацията. Тестване по UPDRS се провежда първо в OFF – състояние на пациента без медикаменти през последните 12 часа, а след това в ON състояние (след прием на медикамента) пациентът се тества отново. Колкото по-висок е OFF сборът и по-нисък – ON резултатът, толкова по-добър е отговорът на пациента към леводопа и съответно е показан за имплантация на ДМС. Тестът е положителен, ако резултатът е с поне 30% по-добър след прием на медикамента. По-добри резултати се постигат при по-млади пациенти с добър отговор към леводопа, с по-кратка продължителност на заболяването<sup>9,10</sup>.

**Противопоказания:**

➤ Деменция или значителен когнитивен дефицит, се считат за контраиндикации за приложението на STN DBS. Може да се използва детайлно невропсихологично изследване за определяне наличието на деменция чрез DSM-IV критерии, дефинирани като развитие на множествен когнитивен дефицит, включващ параметрови нарушения и наличието на поне едно от следните когнитивни наруше-

ния: афазия, апраксия, агнозия или нарушение на екзекутивните функции.

➤ „Паркинсон плюс“ синдроми, вторични или атипични Паркинсонови синдроми (прогресивна супрануклеарна парализа, стрио-нигрална дегенерация, множествена системна атрофия, Паркинсонов синдром след инсулт, травма или енцефалит).

➤ Наличие на други имплантирани стимулатори или електронни устройства, включително сърдечен пейсмейкър, аневризмални клипси, кохлеарни импланти, гръбначно-мозъчен стимулатор.

➤ Алкохолизъм или наркозависимост.

➤ Бременност.

➤ За да се понесе по-добре процедурата от пациента, е важно той да бъде в добро общо състояние. Наличието на някои значителни патологични състояния (диабет, тежки кардиопулмонални заболявания, неконтролирана хипертония, бъбречна и чернодробна недостатъчност) може да доведе до усложнения по време на операцията или след нея. При пациенти над 75 години се избягва имплантирането на ДМС поради повишени оперативни рискове.

➤ МРТ без контраст се провежда предоперативно за установяване на аномалии, които са потенциални контраиндикации за ДМС. Противопоказани са и пациенти с налична мозъчна атрофия и депресивен синдром.

**Ефективност:** Ефективността на ДМС по отношение на кардиналните симптоми – ригидност, трепор и брадикинезия, се оценява чрез провеждане на тестване по UPDRS<sup>11</sup>. Отговорът към стимулацията се определя най-вече от разликата между OFF състояние на пациента и ON състояние с включена сти-

муляция. Използва се и отношението в проценти между преоперативния сбор в OFF състояние (без медикаменти) и постоперативния сбор в ON състояние на включена стимулация, без медикаментозен прием, Ratio UPDRS, което е отношение между побрението, постигнато при прием на медикаменти и при включена стимулация. Моторните симптоми се повлияват средно до 49,9% от ДМС (средно с 27,55 точки намален UPDRS) при средно 55,9% намаление на дозата на леводопа. Друга част от въпросника оценява дейности от ежедневния живот – подобрене с 52% (средно с 13,35 точки), качеството на живот на пациентите се е подобрило средно 54,4%, което обхваща почти всички аспекти на използванятия въпросник Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). Максимален ефект се постига 1 до 6 месеца след имплантацията и се запазва до 5 години. Симптоми като нарушена походка, постурална нестабилност, нарушения в говора, които не се повлияват добре от лечение с леводопа, не се повлияват добре и от ДМС<sup>11</sup>.

**Усложнения:** Хирургичните усложнения, свързани с интервенцията, са инфекции (1-15%) и хеморагия (1-5%)<sup>12</sup>. Хеморагичният риск е по-голям при провеждането на микроелектродни записи.

Към неврологичните усложнения спада наличието на преходни дискинезии, които въсъщност са доказателство за правилното позициониране на електродите в целта и които се подобряват при хроничната стимулация<sup>13</sup>. Рано във възстановителния период могат да се появят нарушения в равновесието и други аксиални симптоми, в говора (хипофония, дизартрия 4–17%<sup>12</sup>), тонични мускулни

контракции, преходни парестезии, девиация на погледа, блефароспазъм, дължащи се на разпространение на заряди и активиране на съседни структури. Възможно е субоптималното им повлияване от ДМС. През първата година след ДМС пациентите покачват теглото си, което обаче е преходно.

В литературата има съобщения за когнитивни нарушения – намалена вербална флюентност, вербална памет, нарушени екзекутивни функции, но честотата на тези нарушения не достига статистическа достоверност и се оспорва от други автори.

При постоперативното проследяване на психиатричния статус на болните се открива нововъзникнала депресия при 1,5% – 25%<sup>13</sup> или апатия (12%). В редки случаи може да бъде наблюдавана хипомания<sup>13</sup>. В нашата малка група от 5 пациенти не сме наблюдавали психиатрични усложнения. В ранния постоперативен период могат да се наблюдават преходна обърканост и превъзбуда (1-36%)<sup>12</sup>, като ние наблюдавахме такива симптоми при двама пациенти.

Усложненията, свързани със самия стимулатор могат да се разделят на две групи – настъпващи постепенно или внезапно. Първата група се повлиява от промяна в параметрите на стимулация или медикаментозната терапия – апраксия на клепачите, дискинезия, дизартрия, парестезия, диплопия, блефароспазъм и други, които са в резултат на стимулация на tr. corticospinalis. Втората включва проблеми, свързани с генератора или батерията – инфекции (4-12%), ерозия, дисконекция, дислокация (2-9%).

## Библиография

1. Brian H. Kopell, MD Ali R. Rezai, MD Jin Woo Chang, MD and Jerrold L. Vitek, MD, PhD Anatomy and Physiology of the Basal Ganglia: Implications for Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease, Mov Disord 21, Suppl. 14 2006 238–246
2. Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. Proc Natl Acad Sci U S A 1999 96: 15222–15227
3. Shen K, Zi-Tao Z, Munhall A, et al. Synaptic plasticity in rat subthalamic induced by high-frequency stimulation. Synapse 2003 50 314 –319
4. Andrade-Souza YM, Schwalb JM, Hamani C, et al. Comparison of three methods of targeting the subthalamic nucleus for chronic stimulation in Parkinson's disease. Neurosurgery 2005 56(Suppl. 2) 360 –368
5. Andre Machado, MD, PhD Ali R. Rezai, MD Brian H. Kopell, MD Robert E. Gross, MD, PhD Ashwini D. Sharan, MD and Alim-Louis Benabid, MD. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Surgical Technique and Perioperative Management. Mov Disord 21 Suppl. 14 2006 247–258
6. Robert E. Gross, MD, PhD Paul Krack, MD Maria C. Rodriguez-Oroz, MD, PhD. Ali R. Rezai, MD and Alim-Louis Benabid, MD Electrophysiological Mapping for the Implantation of Deep. Brain Stimulators for Parkinson's Disease and Tremor. Mov Disor 21 Suppl. 14 2006 259–283.
7. Anthony E. Lang, MD Jean-Luc Houeto, MD Paul Krack, MD Cynthia Kubu, PhD Kelly E. Lyons, PhD Elena Moro, MD William Ondo, MD Rajesh Pahwa, MD Werner Poewe, MD Alexander I. Troster, PhD Ryan Utti, MD and Valerie Voon, MD Deep Brain Stimulation: Preoperative Issues. Mov Disord 21 Suppl. 14 2006 171–196
8. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. W.M.M. Schuepbach, J. Rau, K. Knudsen, J. Volkmann, P. Krack, L. Timmermann, T.D. Hälbig, H. Hesekamp, S.M. Navarro, N. Meier, D. Falk, M. Mehdorn, S. Paschen, M. Maarouf, M.T. Barbe, G.R. Fink, A. Kupsch, D. Gruber, G.-H. Schneider, E. Seigneuret, Kistner, P. Chaynes, F. Ory-Magne, C. Brefel Courbon, J. Vesper, A. Schnitzler, L. Wojtecki, J.-L. Houeto, B. Bataille, D. Maltête, P. Damier, S. Raoul, F. Sixel-Doering, D. Hellwig, A. Gharabaghi, R. Krüger, M.O. Pinsker, F. Amtage, J.-M. Régis, T. Witjas, S. Thobois, P. Mertens, M. Kloss, A. Hartmann, W.H. Oertel, B. Post, H. Speelman, Y. Agid, C. Schade-Brittinger, and G. Deuschl, for the

- EARLYSTIM Study Group N Engl J Med 2013 368:610-22.DOI: 10.1056/NEJMoa1205158
9. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Brain 2002 125(Pt. 3) 575–583
10. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology 2002 59:932–934
11. Galit Kleiner-Fisman, MD Jan Herzog, MD David N. Fisman, MD, MPH Filippo Tamma, MD Kelly E. Lyons, PhD Rajesh Pahwa, MD Anthony E. Lang, MD and Günter Deuschl, MD Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Summary and Meta-Analysis of Outcomes Mov Disord 21 Suppl. 14 2006 290–304
12. Günter Deuschl, MD Jan Herzog, MD Galit Kleiner-Fisman, MD Cynthia Kubu, PhD Andres M. Lozano, MD, PhD Kelly E. Lyons, PhD Maria C. Rodriguez-Oroz, MD Filippo Tamma, MD Alexander I. Troster, PhD Jerrold L. Vitek, MD, PhD Jens Volkmann, MD Valerie Voon, MD. Deep Brain Stimulation: Postoperative Issues. Mov Disord 21 Suppl. 14 2006 219–237
13. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 2003 349:1925–1934
14. Roy A.E. Bakay\* and Adam P. Smith. Deep Brain Stimulation: Complications and Attempts at Avoiding Them. The Open Neurosurgery Journal, 2011, 4, (Suppl 1-M4) 42-52.

# Автентикация на медицинските специалисти, работещи във високотехнологични болници в България

---

Дамян Петров<sup>1</sup>, Емил Енчев<sup>2</sup>, Галина Петрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Социална медицина и здравен мениджмънт, МФ, Тракийски университет – Стара Загора

<sup>2</sup>Студент V курс, МФ, Тракийски университет – Стара Загора

## Въведение

Електронното здравеопазване включва редица средства, базирани на информационните и комуникационни технологии. Тези средства се използват за подпомагане и подобряване на профилактиката на заболявания, поставяне на диагнози, лечението, контрола и управление на здравето и начина на живот<sup>1</sup>. С въвеждането му, компютърната грамотност вече е задължително изискване към медицинските специалисти, както и изискванията на сигурност на създаваната от информация чрез въвеждането на данните от различни медицински манипулации. Предпоставките за успешното внедряване и използване на ИКТ в България са много добри<sup>2</sup>.

Процесът на идентифициране на едно лице, обикновено се основава напотребителско име и парола. При информационните системи, автентификацията е различна от ауторизацията, която е процесът на даване на индивидуален достъп до модули на системата се основава на тяхната самоличност. Автентификацията гарантира само, че индивидът е този, който той заявява да бъде, но не казва нищо за правата на достъп на лицето.<sup>3</sup>

**Целта** на настоящата статия е да се онагледи автентификацията на медицинските специалисти при работа с различни приложения, както и да се изследва има ли зависимост между сложността и дъл-

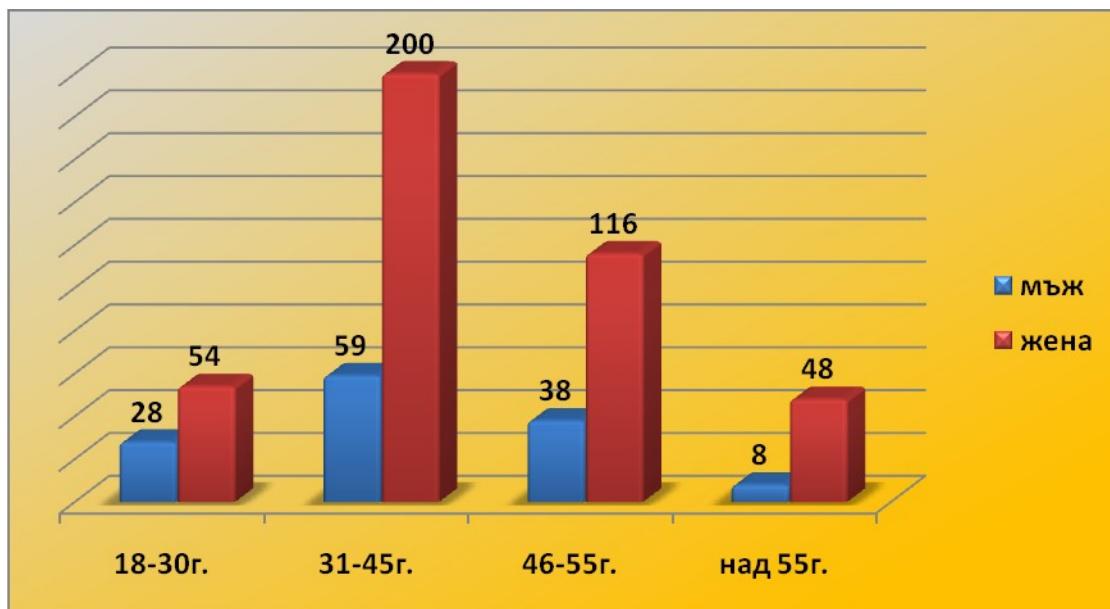
жината на паролата, използвани от различните специалисти във високотехнологични болници. Това са болници, в които над 90% от събирането, съхранение, размяната на данни между различните структури се извършват по електронен път.

## Материал и методи

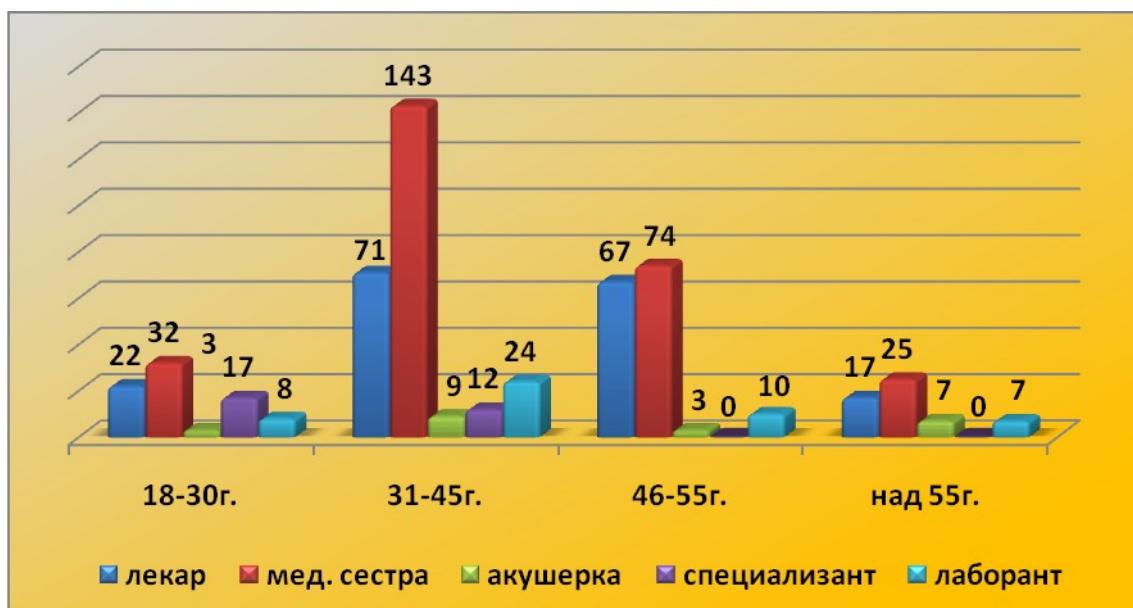
През периода октомври 2013 до декември 2013 е проведено представително научно-анкетно проучване сред медицинските специалисти, работещи в следните болници: град София – УСБАЛСЗ „Св. Екатерина”, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” и МБАЛ „Токуда”, град Пловдив – Еврохоспитал, град Стара Загора – МБАЛ „Ниамед” и КОЦ, град Бургас – МБАЛ „Дева Мария” и град Варна УМБАЛ „Св. Марина”. За анализ на получените резултати са използвани описателната статистика, анализ на зависимости чрез непараметрични методи.

## Резултати и обсъждане

Анкетирани са 551 медицински специалисти с предварително пригответа анкетна карта. От тях жените са 418, а мъжете – 133. От фиг. 1 се вижда тяхното разпределение по възраст и пол. Лекарите са 177, медицинските сестри – 274, акушерките – 22, специализантите – 29 и лаборантите – 49. На фиг. 2 е показано разпределението по възраст и по специалност.



**Фиг. 1.** Разпределение на медицинските специалисти по възраст и пол.



**Фиг. 2.** Разпределение на медицинските специалисти по възраст и специалност.

Паролата<sup>4</sup> е поредица от символи въведени от потребителя да провери негова самоличност в мрежата. Системата сравнява кода в съхраняван списък на разрешените пароли и потребители. Ако кодовете съвпадат позволява достъп на потребителя. Повечето компютри в болниците са свързани в локална мрежа и Интернет, с което изискването за сложност и дължина на паролите трябва да е

увеличено. Силната парола<sup>5</sup> е минимум 8 символа дължина, съдържа знак от всяка от следните четири групи главни букви, малки букви, цифри и символи, намиращи се на клавиатурата ( ` ~ ! @ # \$ % ^ & \* ( ) \_ + - = { } | \ : " ; ' <> ? , . / ), не съдържа вашето потребителско име, собствено име или името на болницата, не е свързана с предишни пароли. При пропучването са спазени изискванията за

добра практика в научните изследвания с гарантирана конфиденциалност, бяха зададени два въпроса свързани с първите две изисквания за силна парола.

От 551 само 13 не са отговорили на въпроса „Сложността на паролата Ви за достъп до различните работни потребителски профили се състои:” както и на въпроса „Дължината на паролата до различни потребителски профили е:” Резултатите на отговорилите на първия въпрос са показани в таблица 1, съответно на втория в таблица 2.

**Табл. 1.**

Паролата се състои от:	Брой	Процент
Малки букви	169	30,7
Малки и главни букви	53	9,6
Малки букви и символи (цифри, \$,@ и т.н.)	194	35,2
Малки, главни букви и символи (цифри, \$,@ и т.н.)	122	22,1

**Табл. 2.**

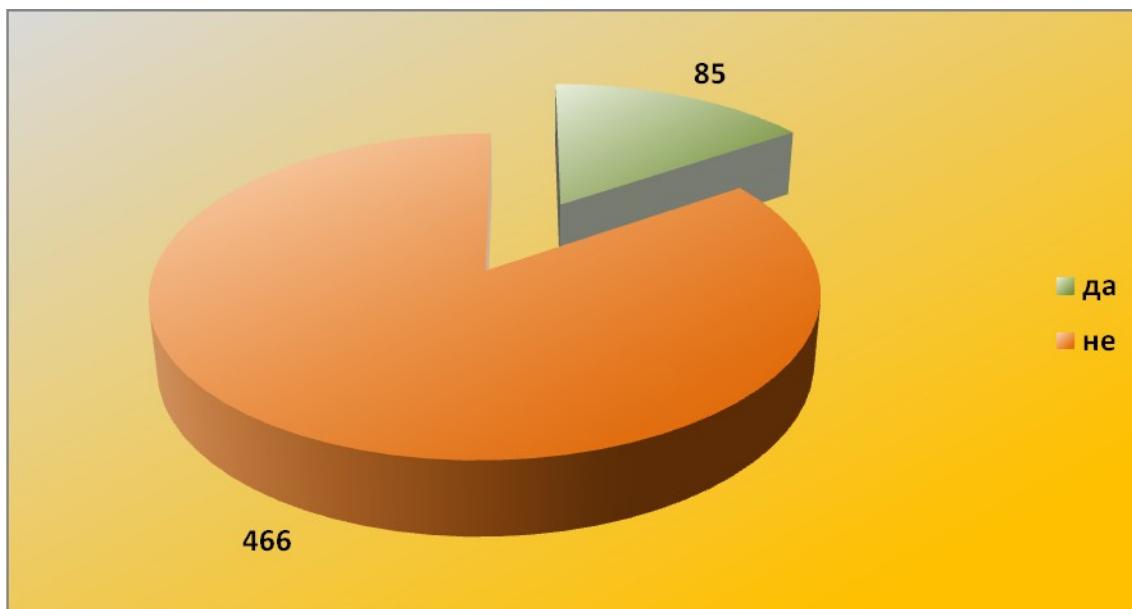
Дължина на парола	Брой	Процент
<=8	340	61,7
От 9 до 11	171	31,0
Над 12	27	4,9

Само 22,1% (95% ДИ (18,64%; 25,56%)) от медицинските специалисти използват пароли, отговарящи на второто изискване, докато на първото са 35,9% (95% ДИ (31,89%; 39,91%)). След прилагане на единичен Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) метод се получава, че има зависимост

между дълбината и сложността на паролата, която е слаба – Cramer's V = 0,22.

Паролите осигуряват първото ниво на защита на един компютър или Интернет приложението с въвеждането на данни за пациенти в различни информационни системи и приложения се създава и използва лична информация, която трябва да се съхранява отговорно. Въпреки че в болниците, в които бе проведено проучването, има IT отдели и се използва съвременен софтуер и методи за защита на мрежите 315 (57,17%; 95 ДИ (53,04%; 61,30%)) медицински специалисти заявяват, че се притесняват от неоторизиран достъп до компютъра, на който работят. Това притеснение статистически се проявява ( $p < 0,05$ ) сред медицинските специалисти работещи в болниците, участващи в проучването.

Използването на слаби пароли е съществен проблем за сигурността, защото те са лесни за разгадаване и съответно за неоторизиран достъп до компютъра на даден потребител. Най-сигурният начин за влизане в дадена операционна или информационна система е т. нар. биометрична автентикация. При нея потребителското име и парола са заменени със сканирането на части от човешкото тяло – най-често ръка и зеницата на окото. Интерес на проучването беше каква част от медицинските специалисти имат електронен подпис, който се използва за подписване на различни документи и отчети по електронен път. Okaza се, че само 85 (15,43%; 95 ДИ (12,41%; 18,44%)) медицински специалист притежават електронни подписи (фиг. 3).



**Фиг. 3.** Медицински специалисти, които имат универсален електронен подпис.

### Изводи

1. Резултати показват, че медицинските специалисти използват предимно кратки, но сложни пароли, което води до основния извод, че те работят отговорно по опазване на информацията от съответния софтуер.

2. Има медицински специалисти, които не използват класическите изисквания за сложна парола, което трябва да се вземе под предвид от лицата, отговарящи за ИТ сигурност.

3. Над половината от медицинските специалисти се притесняват от неоторизиран достъп до компютъра си, което означава, че трябва да се обърне внимание и да се проведе обучение по политиките на сигурност при внедряването на даден специфичен софтуер.

4. Внедряването на електронното здравеопазване в практиката на медицинските специалисти е предизвикателство пред тях, което ще улесни тяхната натоварена работа. Използването на силни пароли ще направи процесът на ав-

тентикация по-сигурен, както за медицинските специалисти, така и за специалистите, които отговарят за ИТ сигурността.

5. Други начини за автентикация в Българското здравеопазване почти не се използват, а предвид динамичната работа в сферата на здравеопазването трябва да се намери решение за бърз и сигурен начин за автентикация.

### Библиография

- European commission, Global health, Electronic healthcare [Internet] Available from: [http://ec.europa.eu/health-eu/care\\_for\\_me/e-health/index\\_bg.htm](http://ec.europa.eu/health-eu/care_for_me/e-health/index_bg.htm)
- Petrov D, Enchev E. Prerequisites for successful implantation of ICT in Bulgarian healthcare, - XII International Congress of Medical Sciences, Medical University – Sofia, 09-12.05.2013, abstract book supplement to issue 1/2013, Volume LXV, page 261
- Webopedia, Authentication [Internet] Available from: [www.webopedia.com/TERM/A/authentication.html](http://www.webopedia.com/TERM/A/authentication.html)
- Microsoft Computer Dictionary. 5th edition. Microsoft 2003. Letter P, password
- Microsoft, TechNet, Library [Internet] Strong passwords, January 21, 2005, Available from: <http://technet.microsoft.com/en-us/library/cc756109%28v=WS.10%29.aspx>

# Цел и организация на обучението в специалност „зъботехник” – Медицински колеж, Медицински университет – гр. Пловдив

---

Йордан Ковачев

Специалност „Зъботехник” – Медицински колеж, Медицински университет – Пловдив  
*e-mail: jordan\_smith@abv.bg*

## Въведение

Обучението е основна социално-педагогическа категория с непреходно значение. Свързано е не само с развитието на индивида, но и с развитието на човешкото общество, с цивилизацията и с културата. Обучението притежава исторически и перманентен характер [1, с. 526]. В своята основна функция е предаване на обществен, социален и културен опит. като педагогическа дейност то изпълнява функцията за преподаване на учебно съдържание и реализиране на дейностите „преподаване” и „учене” в условията на процеса на обучението. Така то се явява форма на реализация на социалната дейност на преподавателя и обучаваните, изразявайки сложния характер на взаимодействие между двата субекта на обучението.

Обучението е ориентирано към лица със специални образователни нужди (потребности), с цел тяхното развитие и интеграция в обществото.

Като изучава особеностите, С. Д. Смирнов многократно подчертава, че „*като специално организиран процес, то включва в себе си две органически свързани дейности – преподаване и учене*” [2, с. 238].

Основен структурен компонент на обучението е целта. Тя има динамичен характер, съобразно изменящите се об-

ществено-политически и идеологически условия. От целта на обучението се определя неговото съдържание, методи и форми. Главната цел на обучението в специалността „Зъботехник” в Медицински колеж – Медицински университет – Пловдив е: отчитайки индивидуалните потребности, способности и интереси на студентите, да осигурява подготовката, професионални компетенции и умения, отговарящи на съвременните изисквания за академична и професионална подготовка, с изградени ценности, нагласи и способности за професионална реализация в България и света.

Личностроениният подход в обучението изиска насочване към активизиране на учащите се за оптимално участие в образователния процес. Това съдейства за максимално развитие на потенциалните творчески сили и възможности на индивида. Активизиране на учащите се се приема като процес на насочване на тяхната собствена учебна дейност, водеща до развитие и самочувствие [3с. 10].

Продължителността на обучението в специалността „Зъботехник” в Медицински колеж – Медицински университет – Пловдив отговаря на чл. 42, ал. 1 от ЗВО и на чл. 3 от наредбата за ЕДИ за специалността и се провежда само в редовна форма и продължава 3 години

(шест семестъра) всеки с продължителност 15 седмици с общ хорариум 3900 часа и 207 кредита – по ECTS. Учебният план и учебните програми са изготвени съобразно Закона за висшето образование и Единните държавни изисквания утвърдени от Академичен съвет. Те са изградени върху принципа за взаимна обвързаност, интегрираност и последователност в натрупвнето на знания и умения, които формират професионалната компетентност и видовете дейности, които да може да извършива получилият диплома по специалността „Зъботехник“ с образователно-квалификационна степен „професионален бакалавър“.

### **Цел**

Настоящата статия и проведеното анкетно проучване имат за цел да ни информират за организацията на обучението, мнението и препоръките на студентите за подготовката им като специалисти,

**Таблица 1.** Разпределение на студентите от специалност „Зъботехник“ по курс на обучение.

	1 курс	2 курс	Общо:	%
Общо мъже	18 мъже	20 мъже	38 мъже	53%
Общо жени	15 жени	16 жени	31 жени	47%
Общо:	33 изследвани лица	36 изследвани лица	69 изследвани лица	100%

### **Резултати и обсъждане**

След 2008 г. на заседание на АС на МУ – Пловдив (протокол 07/6.11.2008 г.) обучението по специалност „Зъботехник“ се провежда по утвърден нов учебен план. Той е разработен в съответствие с Наредбата за единните държавни изисквания за придобиване на висше образование по специалността „Зъботехник“ с образователно-квалификационна степен „професионален бакалавър“

спрямо залегналия учебен план на специалността „Зъботехник“ в Медицински колеж – Медицински университет – Пловдив.

### **Материали и методи**

Чрез извършеното анкетно проучване (Модифицирана анкетна карта по Г. Петрова, 2007г. [4, с. 211-213; с. 214-218]) изследвахме и анализирахме мнението на студентите за обучението им по специалност „Зъботехник“ в Медицински колеж при Медицински университет – Пловдив.

Проведеното проучване е на 69 студенти от първи и втори курс през зимният семестър на учебната 2012/2013 г. Съдържанието на цялата модифицирана анкетна карта по Г. Петрова, 2007 г. [4, с. 234, *Приложение №1 и 2*] е от 22 въпроса, като за нашата цел се съсредоточаваме върху 19, 20 и 21 въпрос, свързани с организацията на обучението.

(Постановление та МС №238 от 26.09.2008 г.) и Системата за натрупване и трансфер на кредити във висшите училища.

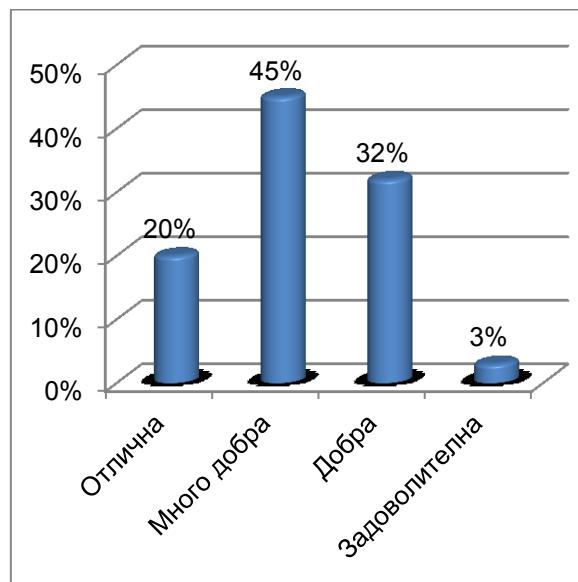
Съгласно чл. 4 (1) от Наредбата на ЕДИ обучението се осъществява чрез теоретична и практическа подготовка. Теоретичната подготовка е структурирана в задължителни, избирами и факултативни дисциплини в съответствие с чл. 41 (1) от ЗВО и чл. 2 (2) от държавните

изисквания. Те са разположени в първите пет семестъра и се провеждат под формата на лекции, семинари и практически упражнения. Семестриалната заетост в часовете е сравнително висока от 540 до 615, но от тях средно по 260 часа са практическо обучение.

Учебната практика и преддипломният стаж студентите по специалност „Зъботехник“ провеждат в МК, Факултета по дентална медицина, лаборатории към болнични и извънболнични заведения, самостоятелни медико-технически лаборатории в град Пловдив. Обучението в реална обстановка изгражда у бъдещите професионалисти компетенциите, посочени в квалификационната характеристика.

Периодът на преддипломния стаж е от значителна важност и е с продължителност 15 седмици – 600 астрономически часа. Той е планиран и организиран съгласно учебния план и има за цел да осигури професионална подготовка в областта на специалността, да осъвършенства придобитите по време на следването практически знания и умения и да изгради професионално поведение. Наред със задължителните учебни дисциплини учебния план включва 10 свободно избираеми и 2 факултативни дисциплини с общ хорариум 510 часа.

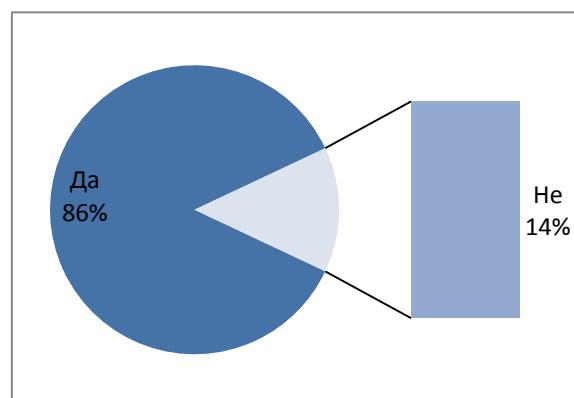
На въпрос №19. Каква оценка давате на организацията на учебния процес в специалността „Зъботехник“ като цяло? Студентите дават много добра оценка 45%, отлична около 20% и 32% отговарят за добра организация.



Графика 1. Отговор на въпрос № 19.

Характерна особеност в обучението на зъботехниците е подчертано практическата насоченост, която се изразява в преобладавящия дял на практическата подготовка. Практическото обучение съставлява 57% от общото натоварване, а аудиторната заетост е 43%, което е в пълно съответствие с чл. 5 (6) от Наредбата.

На въпрос №20. Удовлетворявали Ви съотношението теория-практика, поразличните дисциплини в полза на практическото обучение? Студентите от специалността отговарят положително с 86% в полза на практическите часове.



Графика 2. Отговор на въпрос № 20

Крайният резултат от обучението се изразява в придобиване на компетенции, които представляват съвкупност от знания, умения и нагласи в следните области:

- Общи умения – комуникативни умения, езикова и компютърна грамотност, умения за работа в екип и нагласи за непрекъснато медицинско образование и самоусъвършенстване.
- Знания по основополагащи научни дисциплини – базови хуманитарни, базови медикобиологични и специализираща подготовка.
- Специфични професионални умения:
  - ✓ прилагане на различни методики за технологичното възстановяване на анатомията и морфологията на зъбите и зъбните редици;
  - ✓ познаване състава, свойствата и технологичната обработка на стоматологичните материали използвани в протезирането на лицево-челюстната област;
  - ✓ познаване и ползване на съвременна апаратура и инструментариум.
- Познаване на конкретни условия – здравеопазва система, етични, деонтологични и законови норми.

На въпрос №21. Мнението за подготовката Ви като специалист „Зъботехник“ в Медицински колеж – Пловдив? С отличен резултат отговарят 33%, за много добрата подготовка са посочили 37%, за добрата са 25%, и задоволителна 4%.



Графика 3. Отговор на въпрос № 21.

### Изводи

Успешната организация и ръководство на учебно-възпитателния процес в Медицински колеж към Медицински университет – Пловдив се обуславя от практическото обучение на студентите от специалност „Зъботехник“. Тя управлява и насърчава дейността на бъдещите специалисти. В резултат на обучението, обучаваните получават съответни знания, практически опит и квалификация.

### Библиография

1. Попов, Т., В. Гюрова, К. Герджиков, съавт., Педагогика, втора част: Дидактика, учебник за студенти от Факултета по обществено здраве, Медицински университет, София, 2005 г., изд. „Типографика“, 526 с.
2. Смирнов, В. И., Общая педагогика, Москва 2000 г., Педагогическое общество России, 238 с.
3. Попов, Т., Стudentът като субект на обучението, София, 2006 г., изд. ИИК „ВЕЗНИ“, 10 с.
4. Петрова, Г., Организационно-управленски аспекти при обучението на бакалаври по здравни грижи, Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, МУ - София, 2007 г., 234 с.

## Постерна сесия II

# Микрохирургична техника на съдов шев при термино-латерална съдова анастомоза в неврохирургията – тренировъчен модел

Петър Мирианов, Научен ръководител: доц. Борислав Китов, дм

Медицински университет – Пловдив, студент по медицина, V курс

e-mail: Петър Мирианов – petarmiryakov@gmail.com

### Въведение

Преходът от тренировъчната лабораторна микрохирургия към клиничната е основен етап в развитието и утвърждането на всеки микрохирург, независимо от областта, в която се реализира. Това води до необходимостта от упражняване на микрохирургичните умения върху лабораторни модели, особено тези, изискващи високо ниво на сръчност и концентрация. Благодарение на последователните и непрекъснати тренировки се редуцира, и в значителна степен овладява, физиологичния тремор, който е от съществено значение при работата под операционен микроскоп, подобрява се координацията при голямо увеличение, като това води до повишаване квалификацията на микрохирурга.

Създаването на екстрак-интракраниални анастомози е метод на избор при лечението на редица съдови заболявания на мозъка, като стенози на церебрални артерии от различен произход, в някои случаи на неруптурирана аневризма на мозъчни артерии, основно на a. carotis interna и a. cerebri media<sup>[1]</sup> и при определени случаи на вазоспазъм. Основната цел на интервенцията е преодоляване на възникналата исхемия<sup>[2]</sup> чрез създаване на артифициална ревас-

куларизация, която повишава церебралната хемодинамика в засегнатата област.

### Цел

Да се представи модел, използващ човешки мозък от кадаври за прилагане на микрохирургична техника на съдов шев, необходим за създаване на анастомоза от тип „край в стена“ („end-to-side“, термино-латерална анастомоза). По този начин се усвоява микрохирургичната техника и се подобрява фината моторика под увеличение при извършването на съдов шев по време на симулантната оперативна интервенция.

### Материал и методи

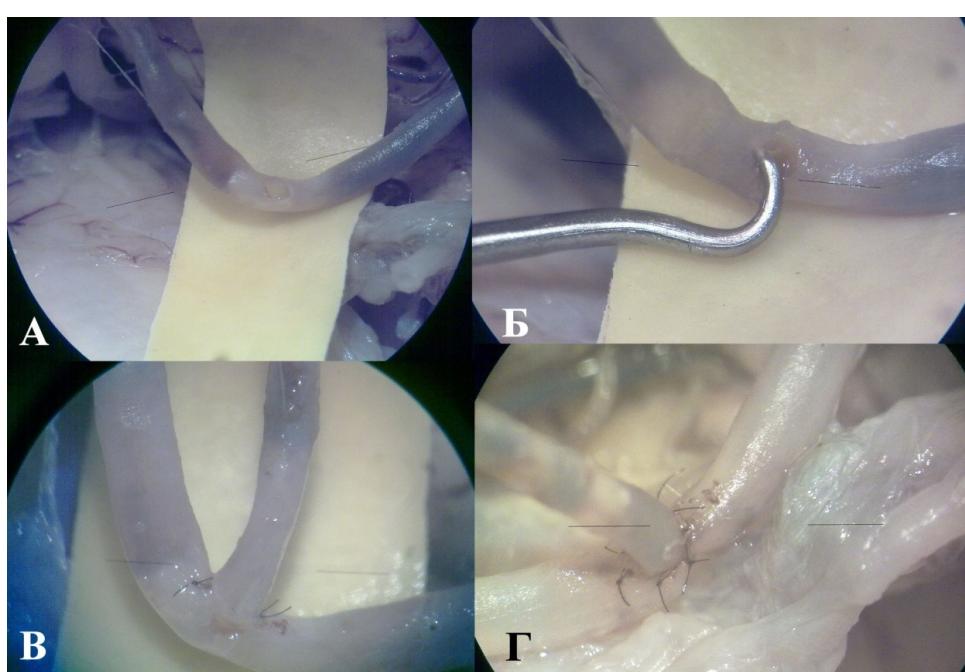
Използвани са четири човешки мозъка от кадаври, фиксиирани в 10% разтвор на формалин. За реализиране на целта, е необходимо мозъчните артерии да бъдат запазени в максимална степен, върху които се планира създаването на анастомоза. При налагането на единичните шевове е използван микрохирургичен инструментариум с гладки работни повърхности (микроиглодържател, микропинсета). Реализирането на анастомозите се извършва при увеличение x 20 до x 40.

Всички използвани материали и методи са съобразени с изискванията на медицинската етика и деонтология.

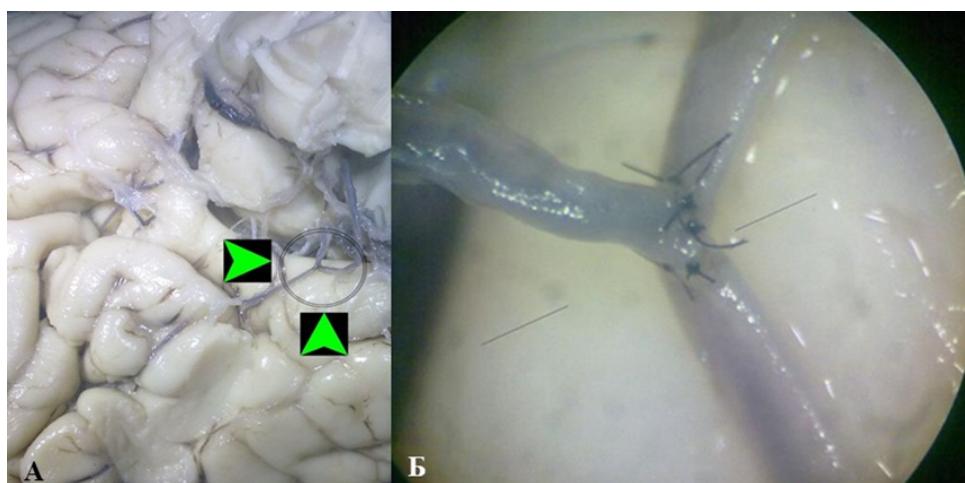
## Резултати

След определяне на работното поле и избор на артериални съдови клонове, е извършена лонгитудинална артериотомия (Фиг. 1. А/ и Б/) с микроножица под увеличение x20, съответстваща на лумена на гraftа, получен от клонове на a. temporalis superficialis<sup>[3,4]</sup>, както и алографти съдове от пилешко крило<sup>[5,6]</sup>. Графтовете при всеки един случай се приближават към отвора, създаден при

артериотомията, като се фиксираят на „3” и „9” часа с единичен шев, аналогично на часовниковия циферблат, с монофиламентни проленови конци 10-0 и кръгла атравматична игла (Фиг. 1 В/). Последователно са наложени единични шевове по предната и задната страна със същите конци, което води до създаване на анастомоза по типа „край в стена” (Фиг. 1. Г/ и 2).



**Фиг. 1.** А/ Извършена артериотомия; Б/ Микрокука в лумена на съда; В/ Единични шевове на „9” и „3” часа; Г/ Завършена термино-латерална анастомоза; увел. x30.



**Фиг. 2.** А/ Фотография на участък от мозъка, в който е извършена термино-латерална анастомоза; Б/ увеличение на участъка, увел. x 30.

## **Обсъждане**

Микрохирургията е фундамент за съвременната неврохирургия. Нейното усвояване се нуждае от многократни и продължителни тренировки, като оптимален вариант се явяват различните тренировъчни модели. Поставянето на конкретна цел и използването на подходящ тренировъчен модел гарантира постигане на желания резултат.

Основно предимство на предложения модел е, че при работа с него под операционен микроскоп се установи, че условията се доближават в голяма степен до реалните оперативни намеси от този тип<sup>[7]</sup>.

Съществуват и недостатъци на модела: поради липсата на кръвообращение, не се наблюдава интраоперативно кървене в полето; фиксирането във формалин променя ригидността на съдовете.

## **Изводи**

Моделът, представен в настоящата работа предлага оптимален вариант за усвояване на микрохирургична техника на извършване на съдов шев при създаването на термино-латерални анастомози на мозъчни артерии, което е етап от развитието на занимаващите се с микронев-

рохирургия. Тренировъчните упражнения водят до усвояване и усъвършенстване на практическите микрохирургични умения. За реализирането им предимство на всеки съвременен медицински университет е да бъде оборудван с микрохирургичен център или лаборатория, където студенти, млади лекари и специализанти да усъвършенстват своите умения.

## **Библиография**

1. Krayenbühl N, Khan N, Cesnulis E et al.; Emergency extra-intracranial bypass surgery in the treatment of cerebral aneurysms; *Acta Neurochirurgica*, 2008; 103:93-101.
2. EC/IC Bypass Study Group; Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial; *N Engl J Med*, 1985; 313:1191–1200.
3. Yasargil MG; Anastomosis between the superficial temporal artery and a branch of the middle cerebral artery. In: Yasargil MG (ed); *Microsurgery Applied to Neurosurgery*; Stuttgart: George Thieme Verlag. 1969:105–115.
4. Youmans Neurological Surgery; Winn, HR (ed.); 6th. ed.; vol. 4; 2011.
5. Hino A; Training in microvascular surgery using a chicken wing artery; *Neurosurgery* 2003; 52(6):1495–1498.
6. Galeano M, Zarabini AG; The usefulness of a fresh chicken leg as an experimental model during the intermediate stages of microsurgical training; *Ann Plast Surg*, 2001; 47(1):96–97.
7. Aboud E, al-Mefty O, Yasargil MG; New laboratory model for neurosurgical training that simulates live surgery; *J Neurosurg*, 2002; 97:1367-1372.

# Синдром на Марфан – клинични случаи

---

Кристина Петкова<sup>1</sup>, Димитричка Константинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – гр. Варна, студент IV курс

<sup>2</sup>Медицински университет – гр. Варна, УНС по медицинска генетика

e-mail: Кристина Петкова – k.petkova1991@abv.bg

Синдромът на Марфан е рядко генетично заболяване с честота 1/5000, което се унаследява по автозомно-доминантен път, т.е рискът за предаване на заболяването в поколението е 50%. Заболяването носи името на своя откривател, френския педиатър Антоан Марфан. Свързано е със засягане на структурен протеин на съединителната тъкан, наречен фибрилин. Фибрилинът е гликопротеин, основен компонент в изграждането на лигаментарния апарат на окото, както и субстрат при синтезата на еластина в аортната стена и в други еластични тъкани. Богатите на фибрилин микрофибрили играят роля и на сигнални регуляторни молекули, въздействайки върху тъканната хомеостаза и развитие чрез регулиране на клетъчната пролиферация, миграция, синтеза и смърт. Хомологната идентичност на фибрилин и TGF beta е в подкрепа на хипотезата, че този молекулен регулятор също играе основна роля в тъканната деструкция.<sup>(1)</sup>

Синдромът на Марфан има клиничен фенотип, характеризиращ се със засягане главно на скелета, зрителния анализатор и сърдечно-съдовата система. Основните белези от страна на опорно-двигателния апарат включват тенденция към по-висок ръст с дълги и тънки крайници, слабо изразена подкожна мастна тъкан, арахнодактилия, плоскостъпие, ставна халтавост със сколиоза или кифоза. От страна на гръденния кош се наблюдава не-

обичайно изпъзване на гръдената кост – pectus carinatum, pectus excavatum. Стъпалата са издължени и плоски. Лицев дисморфизъм с издължаване на главата, лицето и носът са също силно издължени и видът, особено при децата, често наподобява птичи. Ушните миди са деформирани и прилепени към главата. Небцето е високо, а понякога се наблюдават дефекти в затварянето му. Очните ябълки понякога са хълтнали.<sup>(1)</sup>

Зрителният анализатор се засяга по един или друг начин при голяма част от пациентите. При 50% от заболелите се наблюдава сублуксация на лещата. Често тя е съпъствана от миопия, отлепяне на ретината. Поради съединителнотъканната слабост склерата при новородени е тънка и добива синкав цвят поради прозирация подлежащ слой на очната ябълка.

Основните прояви от страна на сърдечно-съдовата система включват: дилатация със или без дисекация главно на асцендиращата аорта (70-80% от случаите) и по-рядко засягане на гръдената и коремната аорта, митрален клапен пролапс. Именно пролапсът на митралната клапа е водещия порок. Другите клапи също могат да бъдат засегнати, но честотата на засягане при тях е по-ниска. Посочените сърдечни промени в определен етап от развитието на болестта крият рисък от проява на сърдечна недостатъчност. Заболяването може да има фатален край

при остра дисекация на аортата, като много важен момент в случая се явява навременно направената диференциална диагноза на гръдената болка.

Диагнозата Синдром на Марфан се поставя с помощта на диагностични критерии, базирани на клинични данни, фамилната история и молекулярните изследвания. Съществуват т.нр. Ghent критерии (1996 г.), основани на клинични изследвания на различни органи и системи и проучване на фамилната история. Критериите се делят на големи и малки.

Аномалии в костната система – ангажираността се приема при два големи или един голям и два второстепенни критерия:

- главни критерии: pectus carinatum; pectus excavatum, налагаш хирургична интервенция; редуциране на съотношението горен/долен сегмент или съотношение ръка/височина  $> 1.05$ ; промени в китката и палеца (халтавост); scoliosis  $> 20$  градуса или spondilolisthesis; намалена екстензия на лакътните стави ( $< 170$  градуса); медиална диспозиция на медиалния малеол, водещ до pes planus; рентгенографски доказана протрузия на ацетабулума;

- второстепенни критерии: pectus excavatum с умерена тежест; ставна хипермобилност; високо небце; лицеви аномалии – енофтальмия, долихоцефалия, ретрогнатия.

Офталмологични изменения (наличие на един главен или на два второстепенни критерия):

- главен критерий: ectopia lentis;  
- второстепенни критерии: плоска роговица; удължена очна ос; хипопластичен ирис или хипопластичен цилиарен мускул, причиняващ миоза.

Нарушения в сърдечносъдова система (кой да е от всички критерии):

- главни критерии: дилатация на възходящата аорта, със или без аортна регургитация, задължително ангажираща синус на Valsalva; дисекация на възходяща аорта;

- второстепенни критерии: пролапс на митралната клапа, със или без регургитация; дилатация на пулмоналната артерия, при отсъствие на клапни или периферни пулмонални стенози; калцификация на митралния клапен пръстен при пациенти под 40 години; дилатация или дисекация на десцендентната торакална или абдоминална аорта при болни под 50 години.

#### Фамилна/генетична анамнеза

- главни критерии (който и да е от всички критерии): наличието на родственик по първа линия, който отговаря на диагностичните критерии; установяването на мутация в гена, кодиращ FBN1.

Ангажирането на пулмоналната система включва спонтанен пневмоторакс, понякога съпровождан от кожни промени (атрофични стрии, хернии) и лумбосакрална дурална ектазия.

В настоящото съобщение представяме 2 клинични случаи на деца на 6 г. и 10 г., за които е установено това генетично заболяване.

В първия клиничен случай се касае за дете, което постъпва по повод установена сублуксация на лещата двустранно. Детето е от първа, нормално протекла бременност на млади родители, с тегло 3650 г и ръст 53 см. Без особености в развитието до настоящия момент. На контролен преглед при офталмолог е установена сублуксация на лещата двустранно, което е било основание за насочване на детето към генетичен консул-

тант. Обективно в момента детето е с ръст 1.30 м (на два сантиметра над 97-ми персентил извън таргетния обхват). Проведен консулт с кардиолог, като ултразвуковото изследване установява лекостепенно разширение на аортния корен. Детето няма данни за фамилна обремененост, касае се за de novo възникната мутация.

Във втория клиничен случай се касае за дете от първа, нормално протекла бременност на млади родители с тегло 3 500 г и ръст 52 см. От предучилищна възраст започва гръбначно изкривяване с прогресиращ характер с последващо оформяне на кифосколиоза до 67 градуса в торакалния отдел, изразена лумбална лордоза и гибус.

От обективното изследване е установено следното: астеничен хабитус с дълги грацилни крайници, арахнодактилия, положителни симптоми на Steinberg и Walker. В момента на изследването е с ръст 1.48 м – изразена редукция на седалищната височина във връзка с високостепната гръден-лумбална кифосколиоза.

Проведен е консулт с детски кардиолог, откъдето става ясно, че пациентката има лекостепенен пролапс на предно митрално платно.

От проведен консулт с офтالмолог не са установени патологични промени.

Фамилни данни за вродени аномалии в развитието сред родственици от първа степен на родство не се съобщават.

По време на престоя си в клиниката състоянието на детето остана добро. От обективен статус и направените в клиниката лабораторни и образни изследвания и консулти се установи наличието на множество (8 при минимум 7) от системните и скелетни промени, съответст-

ващи на Синдром на Марфган, вкл. и лекостепенно засягане на сърдечно-съдовата система, който е хемодинамично незначим. Според съвременната ревизия на Гент критериите от 2010 година за поставяне на диагноза Синдром на Марфган е необходима фамилност или засягане на аортния ствол. Във връзка с ранната възраст и риск от бъдеща проява на нови патологични изменения, детето подлежи на стриктно ежегодно проследяване на сърдечния и очен статус. Във връзка с необходимостта за повишаване на телесното тегло с оглед предстояща оперативна корекция на гръбначното изкривяване, бяха дадени съвети за повишаване на калорийния внос, изписана медикаментозна терапия с ензимни препарати за подобряване усвояемостта на храните.

Лечението на Синдрома на Марфган изисква координирани усилия на кардиолог, офтالмолог, ортопед, кардиохирург и генетик.

При хората със синдром на Марфган трябва да се провежда образна диагностика за преценка на риска от усложненията и за мониториране на опасността от аортна дисекация чрез трансторакална ехокардиография.

Визуализирането на проксималната аорта може да е затруднено при тежки деформации на гръденния кош. Ако е наложително, да се провежда диагностична компютърна ангиография или магнитно резонансно изобразяване на годишна база или по-често – при дилатация на аортния корен, приближаващ праговата стойност за оперативна интервенция, или при установяване на бързо нарастване на размера.

Около 75% от пациентите имат пролапс на митралната клапа, който може да

бъде усложнен с митрална регургитация, налагащи клапна реконструкция и протезиране.

При случаите с повишен риск за отлепване на ретината и глаукома, се изисква проследяване от офтамолог и имплантация на изкуствени лещи или хирургична афакия след достигане на определена възраст. Деформациите на костната система (кифоза и сколиоза) изискват контрол от ортопед. Тежката и прогресивна сколиоза ( $> 40$  градуса) може да наложи хирургично лечение с цел стабилизиране.

Стандартна фармакологична терапия на синдрома е приложението на бета-адренергични блокери, които намаляват или профилактират аортната аневризма и дисекация, тъй като редуцират стреса на стената на възходящата аорта<sup>(4)</sup>. Терапевтичният им ефект се дължи и на отрицателния инотропен и хронотропен ефект. При неуспех от медикаментозното лечение, се предприема хирургична интервенция.

С изключение на дислокация на лещата, останалите симптоми се дължат на дисрегулация в активността на TGF beta. Поради това, антагонистите на този фактор могат да се окажат успешна терапевтична алтернатива на досегашните конвенционални средства, профилактирайки усложнения като аневризма на аортния корен и дисекация. (ОИ)

Синдромът на Марфан засяга еднакво двата пола. Не показва расови различия или географски предпочтения. Поради автозомно-доминантното му унаследяване, пациенти, които планират създаването на потомство, трябва да бъдат информирани, че вероятността за генетична предиспозиция към заболяването при техните деца е 50%. Около една четвърт от засегнатите индивиди нямат фамилна анамнеза за заболяването, което показва, че се касае за нововъзникнали мутации.

Бременността при жените с този синдром се свързва с повишен риск за аортна дисекация (при дилатация на аортния корен над 4 см). Системната антикоагулантна терапия при случаите с аортно клапно протезиране също е проблемна по време на бременност – warfarin може да причини ембриопатия. Нискомолекулярният хепарин има по-добър профил на безопасност за плода, тъй като не преминава през плацентата. Негови недостатъци обаче са високата му цена, опасността от хепарин-индуцирана тромбоцитопения и вероятността да не предпазва от тромбоза на клапната протеза.<sup>(4)</sup>

### Библиография

1. Ангелова Л, Сборник лекционен курс 2013 Варна
2. [www.spisaniemd.bg/md/2006/05/sindrom-na-marfan-kakvo-sme-nauchili-za-110-godini](http://www.spisaniemd.bg/md/2006/05/sindrom-na-marfan-kakvo-sme-nauchili-za-110-godini)
3. [www.puls.bg/illnes/issue\\_536/part\\_2.html](http://www.puls.bg/illnes/issue_536/part_2.html)
4. [www.24chasa.bg/Article.asp?ArticleId=1341015](http://www.24chasa.bg/Article.asp?ArticleId=1341015)

# Усложнения при блефаропластика: обзор

Атанас Богоев<sup>1</sup>, Александър Ботушанов<sup>1</sup>, Петър Мирянов<sup>1</sup>, Валентин Иванов<sup>1</sup>,  
Антония Томова<sup>1</sup>, Венцислав Радков<sup>1</sup>, Десислава Генчева<sup>1</sup>, Евгения Георгиева<sup>1</sup>,  
Николай Димов<sup>1</sup>, Мартина Манева<sup>1</sup>, Елеан Зънзов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Студенти по медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по изгаряния, пластична и реконструктивна хирургия –  
УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, град Пловдив

e-mail: Атанас Богоев – atanashbogoev@gmail.com

## Introduction

Blepharoplasty is an operation that modifies the eyelids in order to restore a more youthful appearance. The surgery involves removing skin, fat, and muscle. Other conditions such as ptosis, brow ptosis, entropion, ectropion, or eyelid retraction may also need to be corrected at the time a blepharoplasty is performed to ensure the best functional and aesthetic result.<sup>1</sup> Due to the complex nature of the eyelid anatomy and function, some postoperative complications exist. In addition to the preoperative assessment and meticulous surgical planning, understanding the etiology of complications is the key to prevention. Adequate management of complications is just as important as surgical technique.

## Superficial ecchymosis and hematoma

Bruising will be experienced by every blepharoplasty patient, so it is not really a complication so much as an expected side effect. To minimize bruising, the patient should avoid using anticoagulative drugs, control his or her hypertension if present, and avoid postoperative trauma, bending, and straining.<sup>2</sup> Excessive bruising can lead to a prolonged recovery, infection, cicatrization, and skin pigmentation. The patient can make a faster recovery during the postoperative period with ice water

compresses and head elevation. Ice water compresses should be applied continuously for 3 days. In addition patients should rest with their head up at least 45 to 60 degrees.<sup>1</sup>

## Upper and lower eyelid overcorrection, lagophthalmos, and dry eye syndrome

When performing facial cosmetic surgery, the surgeon should assure the correct eyelid positioning and closure from both aesthetic and functional reasons. Undercorrection (presented in 19.1% of the cases following blepharoplasty)<sup>3</sup> and overcorrection (presented in 7% of the cases)<sup>4</sup> can later lead to ocular irritation. Ocular irritation following cosmetic eyelid surgery can occur from multiple etiologies including: dry eye syndrome, lid retraction, lower eyelid malposition, gophthalmos, blepharitis, and alterations in the tear film and/or blink reflex.<sup>5</sup> Ocular irritation is a problem that can be managed using medicaments and often surgical intervention is not necessary. The preoperative diagnosis of dry eye syndrome is important, because this diagnosis is very common, affecting up to 17% of women and up to 12% of men in the general population. Ocular irritation following blepharoplasty between 8% and 21%.<sup>6,7,8,9</sup>

Patient history and full visual status should be performed preoperatively,

focusing on ascertain risk factors for dry eye syndrome, including underlying systemic disease, menopause, previous lid surgery, and history of LASIK.<sup>10</sup> In addition Schirmer's test can prove to be helpful in preoperative dry eye syndrome as values less than 10 mm suggest that the patient has hyposecretion of tears.

Postoperative cosmetic blepharoplasty patients in the majority of cases experience transient mild dry eye symptoms. Patients may note evidence of burning, dryness, stinging, foreign-body sensation, blurry vision, photophobia, itching, and redness.<sup>5</sup> Corneal lubrication can be alternated by both quantitative and qualitative components of the tear film, as well as abnormal tear distribution due to a poor blink reflex mechanism.

Three components are responsible for normal tearing<sup>11</sup>: production and release of tears from the lacrimal gland and accessory glands<sup>12</sup>, blinking and distribution of tears<sup>13</sup>, and tear pumping into the lacrimal drainage system.

The orbicularis oculi muscle is responsible for the second two components for normal tearing. Preoperative diagnosis and treatment of dry eye syndrome are important, but in addition intraoperative measures such as preservation of the orbicularis oculi muscle and its innervation may allow blepharoplasty to be performed safely in patients with dry eye syndrome.<sup>14</sup>

If the orbicularis muscle and its innervations is not harmed during the blepharoplasty, the dynamics of the eyelid closure and the tear distribution will not be affected. The importance of the preservation of the orbicularis muscle is not only important functionally, but also from a cosmetic standpoint by retaining a youthful fullness to the periorbital region.<sup>15</sup>

Medical options for the treatment of dry eye syndrome to decrease ocular irritation include: lubrication (artificial tears/ointment), tapering topical steroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and topical cyclosporine.<sup>5</sup>

### **Orbital hemorrhage and vision loss**

Deep orbital hemorrhage is a rare complication of eyelid surgery that can result in loss of vision and even blindness. The risk of postoperative orbital hemorrhage complication is estimated to be 1:2000 (0.05%)<sup>16</sup> and the risk of orbital hemorrhage with permanent vision loss is 1:10000 (0.01%).<sup>16</sup> Orbital hemorrhage usually occurs during the first 3 hours postoperatively, with the risk decreasing 24 hours after the surgery.

Risk factors for orbital hemorrhage include history of hypertension, preoperative aspirin, preoperative vomiting, and postoperative physical activity.

During the operation, facial cosmetics surgeons should wait 10 to 15 minutes after the application of the local anesthesia to allow the maximum vasoconstrictive effects of the adrenaline (epinephrine). The blood pressure should be closely monitored and controlled. Careful dissection of the orbital fat pads is recommended to decrease the risk of posterior orbital bleeding. Any bleeding from the orbicularis muscle should be cauterized prior to closure of the skin.

Acute orbital hemorrhage is a medical and surgical emergency. Early recognition is critical for the rapid response. Postoperative patches and bandages should be avoided to allow early detection of postoperative bleeding.<sup>17</sup> Accessing the vision is recommended after performing blepharoplasty. In addition patients and surgical area staff should be instructed to

report immediately if any of the Orbital Hemorrhage Warning Signs (table 1) occur. Often a tense, purplish periorbital hematoma and brisk incisional bleeding is apparent. If any of these signs are present, the operating surgeon should be contacted immediately.

**Table 1.** Orbital Hemorrhage Warning Signs

- |                                       |
|---------------------------------------|
| 1. Orbital pain                       |
| 2. Vision loss                        |
| 3. Diplopia                           |
| 4. Proptosis                          |
| 5. Relative afferent papillary defect |
| 6. Limited extraocular motility       |
| 7. Increased orbital pressure         |

Postoperative instructions should be given to the patients. Activities that cause a sudden rise in blood pressure (constipated bowel movement, sudden coughing fit, bending over and reaching down to tie shoes, and so on) are major risk factors for early postoperative hemorrhage.<sup>18</sup>

Head elevation and maintenance of the supine position during sleep, frequent application of ice packs during the first 3 to 4 days after surgery, and limitations on bending over and heavy lifting during the first postoperative week may limit the risk of postoperative hemorrhage.<sup>19</sup>

With adequate treatment vision loss can be reversible after retrobulbar hemorrhage.<sup>20,21,22,23</sup>

The goal of the surgeon is to decrease the orbital pressure and restore the blood flow to the eye. In the cases of elevated intraocular pressure (greater than 35 to 40 mm Hg) presumably due to a deep orbital hemorrhage, topical ocular hypotensives (such as b-blockers or carbonic anhydrase inhibitors) should be

given and the patient should be referred to ophthalmologist for retinal assessment. An orbital decompression may be needed in very rare cases.<sup>24</sup>

Prompt wound decompression alone can restore vision.<sup>25,26,27</sup> If the hematoma cannot be completely evacuated or the orbital pressure remains elevated, then the standard surgical approach is a lateral canthotomy with lysis of the inferior (and/or superior) crus of the lateral canthal tendon.<sup>28,29,30,31,32</sup>

Restoration of the optic nerve perfusion and ocular blood flow is key in order to prevent permanent damage from the hypoxia. It is believed that irreversible optic nerve and retinal ischemic damage may be prevented if appropriate intervention is performed within 1 to 2 hours.<sup>33,34</sup>

### Infection

Postoperative eyelid infections are uncommon complication due to the extensive vascularization of the periorbital region. The infection rate after blepharoplasty has been estimated to be 0.2%.<sup>35</sup> Necrotizing fasciitis resulting from *Staphylococcus aureus* or group A B-hemolytic Streptococcus has also been reported following blepharoplasty surgery.<sup>36,37,38,39,40</sup> Necrotizing fasciitis progresses rapidly as the infection spreads along relatively avascular fascial planes and may initially be difficult to distinguish from other causes of preseptal inflammation. Tense edema, local anesthesia and/or pain, violaceous bullae filled with serosanguinous fluid, overlying necrotic tissue, and a sharp demarcation between the infected area and adjacent uninvolved tissue are characteristic features of infections caused by these virulent organisms.<sup>17</sup> Other cases of bacterial infections of the orbit as

well as dacryocystitis have also been reported.<sup>41</sup>

Managing these infections should be according to the clinical findings. Empiric therapy for suspected infections should be considered in any patient with unexplained erythema and pain, because obtaining cultures is often difficult and doesn't show results. As with other presentations of periorbital infection, broad-spectrum antibiotic therapy and drainage, if possible, often results in successful treatment of suspected postoperative infections.<sup>17</sup>

### Asymmetry

Careful preoperative patient evaluation, precise measurement as well as marking of the planned upper blepharoplasty incision site are critical to minimize the risk of eyelid crease asymmetry. Asymmetry during the follow up period is found in 2% of the cases<sup>42</sup>, however most of the times the patients did not notice or complain about the asymmetry and reoperation is not necessary.

If unilateral skin redundancy is present, the anterior lamellar tissue and the unwanted eyelid crease are removed. More frequently, an incision is placed where the crease is desired, and undermining of the unwanted eyelid crease is performed. A new eyelid crease is created during interrupted skin closure by incorporating superficial fibers of the levator aponeurosis just above the superior edge of the tarsal plate. After tightening these sutures, the eyelid margin position is observed to ensure that ectropion does not result.<sup>17</sup>

In some cases surgical lifting of the contralateral eyelid is performed for the improvement of symmetry and the aesthetic result.

### Conclusion

Blepharoplasty is a widely practiced operation. Because of the complex anatomical and physiological functions of the eyelids, postoperative complications do exist. To minimize postoperative complications, preoperative patient assessment is recommended, emphasizing on the patient history and ocular examination. If cosmetic or functional complications are present after the aesthetic eyelid surgery, early identification and intervention during the postoperative period are important and can result in faster recovery and more appropriate treatment.

### References

1. Oestreicher J, Mehta S; Complications of Blepharoplasty: Prevention and Management; Plastic Surgery International, Vol. 2012.
2. Pacella SJ, Codner MA; Minor complications after blepharoplasty: dry eyes, chemosis, granulomas, ptosis, and scleral show; Plastic and Reconstructive Surgery, 2010.
3. Abrashami A, Bagheri A, Salour H et al.; Outcomes of levator resection at Tertiary Eye Care Center in Iran: A 10-year experience, Korean J Ophthalmol; 2012.
4. Press UP, Hubner H; Maximal levator resection in the treatment of unilateral congenital ptosis with poor levator function; Orbit, 2001.
5. Mack W; Blepharoplasty Complications; Facial Plast Surg, 2012; 28:273–287.
6. Floegel I, Horwath-Winter J, Muellner K et al.; A conservative blepharoplasty may be a means of alleviating dry eye symptoms; Acta Ophthalmol Scand, 2003; 81:230–232.
7. Hamawy AH, Farkas JP, Fagien S et al.; Preventing and managing dry eyes after periorbital surgery: a retrospective review; Plast Reconstr Surg, 2009.
8. Vold SD, Carroll RP, Nelson JD; Dermatochalasis and dry eye; Am J Ophthalmol, 1993.
9. Moss SE, Klein R, Klein BE; Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome; Arch Ophthalmol, 2000.
10. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y et al.; Dry eye after laser in situ keratomileusis; Am J Ophthalmol, 2001.
11. Lyon DB, Raphtis CS; Management of complications of blepharoplasty; Int Ophthalmol Clin, 1997; 37:205–216.

12. Gausas RE; Complications of blepharoplasty; *Facial Plast Surg*, 1999.
13. Niamtu J; *Atlas Oral Maxillofac Surg*; III. Cosmetic blepharoplasty; *Clin North Am*, 2004.
14. Saadat D, Dresner SC; Safety of blepharoplasty in patients with preoperative dry eyes; *Arch Facial Plast Surg*, 2004.
15. Fagien S; Advanced rejuvenative upper blepharoplasty: enhancing aesthetics of the upper periorbita; *Plast Reconstr Surg*, 2002.
16. Hass AN, Penne RB, Stefanyszyn MA et al.; Incidence of postblepharoplasty orbital hemorrhage and associated visual loss. *Ophthal Plast Reconstr Surg*; 2004.
17. Klapper S, Patrinely J, Management of Cosmetic Eyelid Surgery Complications, *Semin Plast Surg*, 2007.
18. Gorney M; Claims prevention for the aesthetic surgeon: preparing for the less-than-perfect outcome; *Facial Plast Surg*, 2002;18:135–142.
19. Hass AN, Penne RB, Stefanyszyn MA et al.; Incidence of postblepharoplasty orbital hemorrhage and associated visual loss. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2004.
20. Hueston JT, Heinze JB; Successful early relief of blindness occurring after blepharoplasty: case report; *Plast Reconstr Surg*, 1974.
21. Hueston JT, Heinze JB; A second case of relief of blindness following blepharoplasty: case report; *Plast Reconstr Surg*, 1977.
22. Fry HJ; Reversible visual loss after proptosis from retrobulbar hemorrhage; *Plast Reconstr Surg*, 1969; 34.
23. Huang TT, Horowitz B, Lewis S; Retrobulbar hemorrhage; *Plast Reconstr Surg*, 1977.
24. Sacks SH, Lawson W, Edelstein D et al.; Surgical treatment of blindness secondary to intraorbital hemorrhage; *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1988.
25. Puttermann AM; Temporary blindness after cosmetic blepharoplasty; *Am J Ophthalmol*, 1975.
26. Rafaty FM; Transient total blindness during cosmetic blepharoplasty: a case report and discussion; *Ann Plast Surg*, 1979.
27. Lloyd WC III, Leone CR Jr; Transient bilateral blindness following blepharoplasty; *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 1985.
28. Hartley JH Jr, Lester JC, Schatten WE; Acute retrobulbar hemorrhage during elective blepharoplasty: its pathophysiology and management; *Plast Reconstr Surg*, 1973.
29. Kelly PW, May DR; Central retinal artery occlusion following cosmetic blepharoplasty; *Br J Ophthalmol*, 1980.
30. Castillo GD; Management of blindness in the practice of cosmetic surgery; *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1989.
31. Stasior OG; Blindness associated with cosmetic blepharoplasty; *Clin Plast Surg*, 1981.
32. Waller RR; Is blindness a realistic complication in blepharoplasty procedures; *Ophthalmology*, 1978.
33. Hayreh SS, Weingeist TA; Experimental occlusion of the central artery of the retina I. Ophthalmoscopic and fluorescein fundus angiographic studies; *Br J Ophthalmol*, 1980.
34. Yoon YH, Marmor MF; Dextromethorphan enhances ERG recovery after retinal ischemia; *Arch Ophthalmol*, 1989.
35. Carter SR, Stewart JM, Khan J, et al.; Infection after blepharoplasty with and without carbon dioxide laser resurfacing; *Ophthalmology*, 2003.
36. Morgan SC; Orbital cellulitis and blindness following a blepharoplasty; *Plast Reconstr Surg*, 1979.
37. Jordan DR, Mawn L, Marshall DH; Necrotizing fasciitis caused by group A Streptococcus infection after laser blepharoplasty; *Am J Ophthalmol*, 1998; 125:265–266.
38. Suner IJ, Meldrum ML, Johnson TE et al.; Necrotizing fasciitis after cosmetic blepharoplasty; *Am J Ophthalmol*, 1999;128:367–368.
39. Chen SH, Wang CH, Chen HC et al.; Upper eyelid mycobacterial infection following Oriental blepharoplasty in a pulmonary tuberculosis patient; *Aesthetic Plast Surg*, 2001.
40. Goldberg RA, Li TG; Postoperative infection with group A beta-hemolytic Streptococcus after blepharoplasty; *Am J Ophthalmol*, 2002;134:908–910.
41. Allen MV, Cohen KL, Grimson BS; Orbital cellulitis secondary to dacryocystitis following blepharoplasty; *Ann Ophthalmol*, 1985.
42. Rees TD, Craig SM, Fisher Y; Orbital abscess following blepharoplasty; *Plast Reconstr Surg*, 1984.
43. Moon K, Yoon E; Modified Double-eyelid blepharoplasty using the single-knot continuous buried non-incisional technique; *Arch Plast Surg*, 2013; 40:409-413.

# Оценка на ефектите на холецистокинин в модел на затлъстяване, индуцирано от високо липидна диета при плъхове

---

Теодора Станкова<sup>1</sup>, Георги Вълчев<sup>2</sup>, Беатриз Мерино<sup>3</sup>, Делян Делев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Катедра по химия и биохимия, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет – Пловдив;

<sup>2</sup> Студент, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив;

<sup>3</sup> Катедра по фармацевтични и хранителни науки, Университет СЕУ Сан Пабло, Мадрид;

<sup>4</sup> Катедра по фармакология и клинична фармакология, Медицински факултет,  
Медицински университет – Пловдив;

e-mail: tedy.stankova@gmail.com

## Въведение

Бързият ръст в честотата на асоциираните със затлъстяване, причинено от консумацията на високо липидна диета, метаболитни разстройства като инсулинонезависим диабет и сърдечносъдови заболявания, насочва изследователските усилия към определяне на молекулните механизми и хормоналното участие в регулацията на приема на храна, телесното тегло и глюкозната хомеостаза.

Животинските модели са полезни за задълбочаване на разбирането за генетичната и физиологичната база на затлъстяването, но също и за оценка на влиянието на факторите на околната среда. Най-показателен за затлъстяването при хората е индуцираният от високо липидна диета (HF) модел затлъстяване (DIO) (1).

Важно значение в регулацията на енергийната хомеостаза изпълнява гастроинтестиналният хормон и невротрансмитер холецистокинин (ХЦК), който е секретиран основно от мукоцита на дуоденума и йеюнума в отговор на интракулиналното присъствие на мастни и аминокиселини (2). Gibbs и колеги докладват че интраперitoneалното прилаган-

не на биологично активната форма ХЦК-8 води до дозозависимо намаление на хранителния прием при плъхове (3). Според Peters ХЦК предизвиква прекратяване на храненето т.е. настъпване на ситост, включващо не само намаляване на размера на приеманата храна, но също и на продължителността на храненето (4). Инициираният от ХЦК1-рецепторното взаимодействие (ХЦК1Р) сигнален път, споделя общи мишени във vagусовите аферентни неврони (ВАН), nucleus tractus solitarius (NTS) и хипоталамус с лептин и инсулин, което свидетелства за интегрирането на действието на медиаторите в кратко- и дълготрайната регулация на енергийния метаболизъм и телесната маса (4).

ХЦК участва и в редица други физиологични процеси, като регулация на инсулиновата секреция, стомашното изпразване и чревната подвижност, а съвременни данни сочат ХЦК като растежен фактор и анти-апоптичен агент за  $\beta$ -клетките на панкреаса (5). Значението на ХЦК за инсулиновата секреция се потвърждава както чрез двойното елиминиране на рецепторите за глюкагон и глюкагоно-подобен пептид 1 (6), така и

чрез проучвания върху Otsuka Long Evans Tokushima Fatty Rats (OLEFTR). OLEFTR, характеризиращи се с генетично обусловен дефект в ХЦК1Р, отговарят на HF с хипергликемия, хиперфагия, нарушен глюкозен толеранс и лека форма на затлъстяване (7).

### Цел

1. Да се оцени на ефекта от консумацията на HF в продължение на 8 седмици върху телесната маса (ТМ) и плазмените нива на глюкоза и инсулин при пълхове.

2. Да се проследи ефекта на ХЦК-8, приложен в доза 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  върху калорийния прием (КП), ТМ и плазмените нива на глюкоза и инсулин в DIO модел при пълхове.

### Материал и методи

Осемседмични мъжки пълхове от породата Sprague-Dawley (CRIFA, Spain) са поставени в самостоятелни клетки при стандартни лабораторни условия – контролирана температура ( $22^\circ \text{C}$ ) и влажност  $45 \pm 5\%$ , 12 часов цикъл на светлина/тъмнина и достъп до вода и храна *ad libitum*. Дизайнът на експеримента е съгласуван с Директива на Съвета на Европейските Общините (86/609/EEC) за защита и употреба на лабораторните животни и одобрен от Етичната комисия към Университет СЕУ – Сан Пабло (SAF2009-09714/038-1). След една седмица животните са разделени на две групи със сходна телесна маса, настанени по четири в клетка и поставени на ниско липидна (LF) или високо липидна (HF) диета за период от осем седмици и ще бъдат означавани респективно като LF или HF група. LF (D12450B, 10 kcal % липиди, 70 kcal % въглехидрати и

20 kcal % белтъци; 3,85 kcal/g) и HF (D12451, 45 kcal % липиди, 35 kcal % въглехидрати и 20 kcal % белтъци; 4,73 kcal/g) диети са осигурени от Research Diets, Inc. (New Brunswick, NJ).

ТМ и КП са определяни по три пъти на седмица, с изключение на последната седмица на експеримента, когато животните са мониторирани всеки ден в 8:00 ч. и 18:00 ч. Осем седмици след началото на изследването в 22:00ч. пълховете и храната са претеглени и ХЦК-8 (Sigma Chemical Co.; St. Louis, MO) в доза 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (или салин в контролните групи) е приложен и на двете групи животни. В 24:00 ч. отново е определена масата на пълховете и оставащата храна. Кръвни проби, получени чрез трансверзален разрез на опашката, са събрани в охладени контейнери, покрити с динатриева сол на EDTA (Microvette, Sarstedt, Germany).

Инсулиновата концентрация е определена чрез ELISA-кит на фирмата Mercodia, Bagsvaerd, Denmark. Плазмените нива на глюкозата са определени чрез спектрофотометричен метод (glucose Trinder method; Roche, Sant Cugat, Spain).

Статистическите анализи са проведени със софтуерен продукт IBM SPSS 22.0. Статистическите сравнения между отделните групи са извършени с програма two-way ANOVA, а ефектът на ХЦК в дадена група е анализиран с one-way ANOVA, последвана от Newman-Keuls' post hoc тест. За всеки от показателите е изчислена средната стойност (Mean) и стандартната грешка (SEM). За статистически значими се приемат разликите при  $p < 0.05$ .

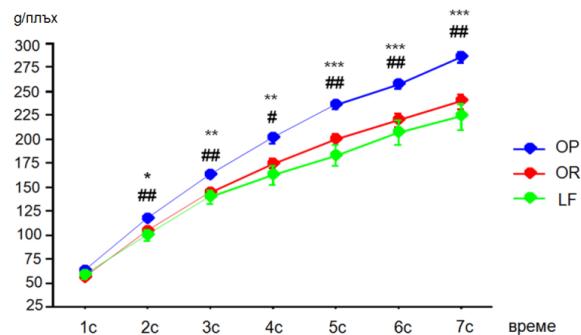
## Резултати

Консумацията на HF диета води до диференциация на плъховете в две групи според увеличаването на ТМ: склонни (OP) и резистентни (OR) на затълствяване животни. OP групата демонстрира статистически значима промяна в ТМ още през втората седмица на диетичния режим при сравнение както с OR ( $p < 0.01$ ), така и с LF групата ( $p < 0.05$ ). Увеличаването на ТМ при OP плъховете прогресивно продължава до седмата седмица от експеримента при сравнение със същите групи (съответно  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ ) (фиг. 1).

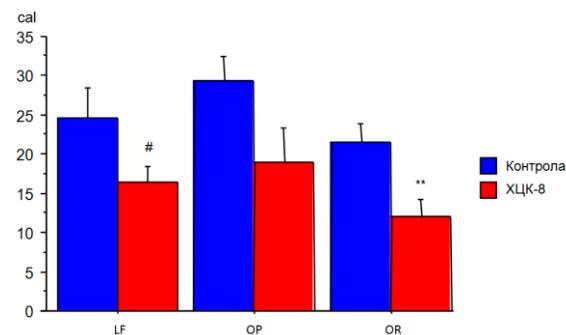
XЦК предизвиква значително намаление на КП във всички третирани групи при сравнение с контролните групи ( $p < 0.001$ ). Администрирането на XЦК в доза от  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  понижава КП с 35% при OP, с 44% при OR и с 35% при LF животните (фиг. 2). XЦК води до значимо понижение и на ТМ на всички XЦК групи, сравнени със салиновите контроли (в LF и OR групата  $p < 0.05$ ; в OP  $p < 0.01$ ) (фиг. 3).

При изследване на параметрите на глюкозната хомеостаза се установява, че HF консумацията значително увеличава плазмените нива на глюкоза в двете HF групи (при OP  $p < 0.05$ ; при  $p < 0.01$ ) спрямо контролната LF група, докато при инсулиновата концентрация се наблюдава тенденция за повишение при OP животните, но не се достига до статистическа значимост (табл. 1).

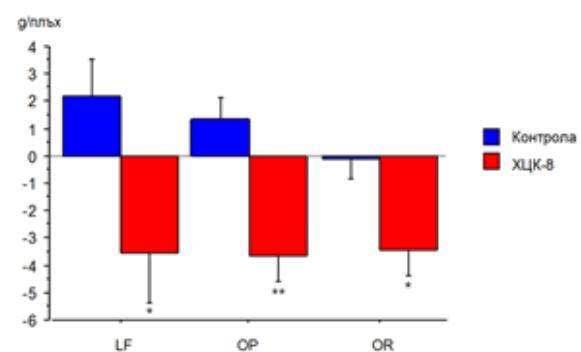
Администрирането на XЦК не повлиява значимо плазмените нива на глюкоза и инсулин (табл. 2).



**Фиг. 1.** Разлика в ТМ на плъхове при приложение на HF диета (g/плъх); (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  при сравнение на OP с LF група; # $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$ , ### $p < 0.001$  при сравнение на OP с OR група).



**Фиг. 2.** Влияние на администрацията XЦК-8 ( $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) върху КП (cal). Стойностите са mean  $\pm$  S.E.M ( $n = 10$  животни); (# $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  при сравнение с контролната група).



**Фиг. 3.** Ефект от администрацията XЦК-8 ( $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) върху промяната в ТМ (g/плъх). Стойностите са mean  $\pm$  S.E.M ( $n = 10$  животни); (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  при сравнение с контролната група).

**Табл. 1.** Базови плазмени нива на глюкоза и инсулин при пълхове (в 22.00 ч.). Стойностите са mean  $\pm$  S.E.M (n = 10 животни); \* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$  при сравнение с LF група; # $p < 0.01$  при сравнение с OR група.

	LF	OP	OR
<b>Глюкоза (mg/dl)</b>	117.037 $\pm$ 2.294	129.428 $\pm$ 4.891*	130.748 $\pm$ 3.358##
<b>Инсулин (<math>\mu</math>g/dl)</b>	21.036 $\pm$ 3.836	29.198 $\pm$ 3.329	19.140 $\pm$ 2.486

**Табл. 2.** Плазмени нива на глюкоза и инсулин при пълхове след администрацията на ХЦК-8 (10  $\mu$ g/kg) (в 24.00 ч.). Стойностите са mean  $\pm$  S.E.M (n = 10 животни).

	LF		OP		OR	
	Контрола	ХЦК-8	Контрола	ХЦК-8	Контрола	ХЦК-8
<b>Глюкоза (mg/dl)</b>	101.326 $\pm$ 0.966	98.289 $\pm$ 1.578	109.754 $\pm$ 2.542	110.126 $\pm$ 2.276	113.990 $\pm$ 8.03	104.079 $\pm$ 1.960
<b>Инсулин (<math>\mu</math>g/dl)</b>	18.692 $\pm$ 5.640	19.850 $\pm$ 5.882	19.88 $\pm$ 5.198	22.540 $\pm$ 5.852	12.170 $\pm$ 2.581	10.027 $\pm$ 1.141

### Обсъждане

Резултатите показват, че консумацията на HF разделя популацията на две групи според увеличаването на телесната маса и склонността към развитие на фенотип на затлъстяване спрямо контролната група (LF) – резистентни (OR) и склонни (OP) към затлъстяване пълхове. Този модел на резистентност към затлъстяване при гризачи е описан в литературата от Schemmel (7), но основната взаимовръзка между генетичната предизпозиция, влиянието на факторите на околната среда и поведенческите особености все още е неясна.

Плазмените нива на глюкозата са увеличени значително и в двете HF групи спрямо контролната група. Доказано е, че продължителната консумация на HF диета може да доведе до развитие на диабет тип 2 (1). Нашите резултати демонстрират тенденция за повишаване инсулиновата концентрация при OP животните, но до значимо увеличение не се достига, което вероятно се дължи на малката продължителност на HF третиране.

Острата администрация на ХЦК-8 в доза от 10  $\mu$ g/kg, която според Linden съответства на обхвата на постпрандиалното увеличение на ХЦК в плазмата (9), предизвиква значимо намаление както на калорийния прием (КП), така и на телесната маса (ТМ). Съществуваща хипотеза, че ефектът на ХЦК върху ТМ е причинен не само от намаления енергиен запас в резултат на намаления КП, но също и от активиране на лептин-медиран път в хипоталамуса и на енергийния метаболизъм в периферните тъкани, задава бъдещите насоки на нашето изследване (1,10). Евентуален ефект на еднократната апликация на 10  $\mu$ g/kg ХЦК-8 върху интестиналната подвижност или тонуса на пищния мехур може също да допринесе за промяната в ТМ, но обема на урината и дефекацията на ХЦК-третираниите животни и контролната група са сходни (данные не са посочени). Наблюдаваните ефекти на ХЦК върху КП и ТМ са по-добре изразени в OR групата, което някои автори обясняват с разлика в свързването с

ХЦК-8 и действието върху вагусовите периферни окончания (11).

Природният и синтетичният ХЦК-8 са с доказано стимулиращо влияние върху инсулиновата секреция *in vivo* и *in vitro*. Макар и да има противоречиви данни относно влиянието на ХЦК върху постпрандиалното ниво на глюкоза при здрави хора, той значително го понижава при нормални животни и при хора, страдащи от диабет тип 2 (12). В настоящата работа този ефект на ХЦК е противопоставен на негативното влияние на HF върху глюкозния толеранс. Irwin и съавтори откриват, че острото приложение на ХЦК-8 няма ефект нито върху глюкозните, нито върху инсулиновите нива върху плъхове, подложени предварително на HF диета, но администрацията на ензимно-устойчивия ХЦК-8 аналог (pGlu-Gln)-CCK-8 стимулира инсулиновата секреция и значително понижава глюкозната концентрация, доближавайки глюкозния профил на HF-животните до този на контролите (5,13). Разликата в ефекта се обяснява с бързото ензимно разграждане на ХЦК-8 в плазмата. Нашите резултати не показват значима взаимовръзка между администрацията на ХЦК-8 и HF диета, вероятно поради същата причина, а също и поради по-малката продължителност на диетичния режим.

## Изводи

1. Високолипидната диета води до повишаване на плазмените нива на глюкоза при ОР и OR групи и до тенденция за повишаване на инсулиновата концентрация при ОР животните в сравнение с контролните групи.

2. Острата администрация на ХЦК-8 понижава значително КП и ТМ и в двете HF популации, но по-добре изразено при OR животните в сравнение с контролните групи.

## Библиография

1. Kanasaki K, Koya D. Biology of Obesity: lessons from animal models of obesity. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011; 197-636.
2. Dockray GrJ. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19(1): 8-12.
3. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J. Comp. Physiol.* 1973; 84: 488-495.
4. Peters JH, Simasko SM, Ritter RC. Modulation of vagal afferent excitation and reduction of food intake by leptin and cholecystokinin. *Physiol. & Behav.* 2006; 89(4): 477-85.
5. Irwin N, Frizelle P, O'Harte FPM, Flatt PR. Metabolic effects of activation of CCK receptor signaling pathways by twice-daily administration of the enzyme-resistant CCK-8 analog, (pGlu-Gln)-CCK-8, in normal mice. *J. Endocrinol.* 2013; 21653-59.
6. Ali S, Lamont BJ, Charron MJ, Drucker DJ. Dual elimination of the glucagon and GLP-1 receptors in mice reveals plasticity in the incretin axis. *J Clin Invest.* 2011; 121; 1917-1929.
7. Moran TH. Unraveling the obesity of OLETF rats. *Physiology & Behavior,* 2008; 94 71-78.
8. Schemmel R, Mickelson O, Gill JL. Dietary obesity in rats: body weight and body fat accretion in seven strains of rats. *J Clin Nutr.* 1970, 100: 1041-1048.
9. Linden A, Södersten P. Relationship between the concentration of cholecystokinin-like immunoreactivity in plasma and food intake in male rats. *Physiol. & Behav.* 1990; 48:859-86.
10. Wang L, Barachina MD, Martinez V, Wei JY. Synergistic interaction between CCK and leptin to regulate food intake. *Regul Pept.* 2000; 92; 79-85.
11. Duca FA, Zhong L, Covasa M. Reduced CCK signaling in obese-prone rats fed a high fat diet. *Regul Pept.* 1997; 70; 97-104.
12. Ahrén B, Holst JJ, Efendic S. Antidiabetogenic action of cholecystokinin-8 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1043-1048.
13. Irwin N, Frizelle P, Montgomery IA, Moffett RC, O'Harte FPM, Flatt PR. Beneficial effects of the novel cholecystokinin agonist (pGlu-Gln)-CCK-8 in mouse models of obesity/diabetes. *Diabetologia.* 2012; 55, 10; 2747-275.

# Анализ на възможностите за внедряване на експертните системи в хомеопатията

---

Живко Пейчев, Ментор: Нонка Матева

Катедра „Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение“  
Факултет по обществено здраве, МУ – Пловдив

e-mail: инж. Ж. Пейчев – [jivko\\_p@yahoo.com](mailto:jivko_p@yahoo.com); доц. Н. Матева – [nonka.mateva@abv.bg](mailto:nonka.mateva@abv.bg)

## Въведение

Хомеопатията е терапевтичен метод, създаден преди повече от 200 години, който се различава от други методи за укрепване на човешкото здраве по използването на вещества от природата в „безкрайно малки дози“ и избор на тези вещества чрез „Феномен на подобие“ [1,2]. Изборът на най-ефективен хомеопатичен медикамент т.н. P-drug (лично лекарство) за болен човек е сложен ментален процес. Той изисква от лекаря-хомеопат да идентифицира прецизно симптомите на болестта и после да ги съпостави с около 5 хиляди симптома, които предизвикват вещества от природата върху здрави индивиди, описани подробно в справочната литература на хомеопатичните лекарства в Материя медика [3,4]. Когато се установи висока степен на подобие между болестните симптоми и симптомите на хомеопатичните лекарства, едва тогава се назначава хомеопатично лечение. Феноменът на подобие се търси по четири групи от критерии – подобие на анатомично ниво, подобие в усещанията на болния, подобие в модалности и подобие на съпътстващи признания. Разчита се на енциклопедични знания, натрупани в паметта на лекаря, дългогодишен практически опит и на комбинативните способности на човешкия мозък да търси Феномен на подобие [5]. Очевидно този процес е твър-

де субективен и потенциално застрашен от висока степен на фактически грешки. Единствено използването на „безкрайно“ малки дози в хомеопатията предпазва пациента от фатални лекарски грешки. Често в този сложен мисловен процес се пропускат медикаменти, които имат много висока степен на подобие и могат да помогнат на конкретния болен. Понякога търсенето на подобие може да отнеме на лекаря-хомеопат няколко дни в разнищване на „дебели“ хартиени литературни източници от библиотечния фонд, докато една софтуерна система осигурява необходимата информация за няколко секунди до една-две минути в зависимост от капацитета на базата данни и бързината на микропроцесорите в изчислителната машина.

През последните години в хомеопатията навлезе използване на специализиран софтуер за търсене на P-drug при конкретен болен. Въпреки това създадените компютърни програми не могат да покрият напълно нуждите на лекария-хомеопат в диагностичния и терапевтичен процес. Необходимостта от усъвършенстване и създаване на нов софтуер нараства. Експертната система се разработва на принципите на изкуствения интелект. Това е сложна изчислителна програма, използваща знания на специалисти в конкретната област, която може да взема решения на нивото на експерт-

професионалист в пределите на проблемната област. В сферата на хомеопатията има изградени няколко водещи софтуера, създадени в европейските страни. Повечето от тях се базират на метода за оценка и съпоставка на симптомите [6].

**Цел** на настоящия обзор е да анализира предимствата и недостатъците на използвания в хомеопатията софтуер и да очертае перспективи за бъдещо усъвършенстване.

### **Материал и методи**

Осъществи се скринингово проучване в интернет пространството на Google, Med Line, Scopus, Pub Med и други за откриване на диагностичен и терапевтичен софтуер за хомеопатия. Бяха открити пет компютърни софтуера в областта на хомеопатията и направен сравнителен анализ на възможностите на пет.

### **Резултати**

#### ***Synergy Homeopathic Software®***

**Този софтуер е пример за експертна система в хомеопатията, базиран на знания на експерти в конкретната проблемна област и създаден от съответните инженери по знанията. Чрез концептуализация, експертът по хомеопатия и инженерът по знанията са уточнили ключовите понятия, отношения и характеристики за описание на процеса на решаване на проблема.** Тази експертна система предоставя възможност за представяне на изходните данни в графичен вид. Софтуерът дава възможност за елиминиране на група симптоми, с цел извлечане на информация за средства, които са само за конкретния случай.

#### ***Radar®***

Radar също е една добре разработена експертна система в областта на хомеопатията. Тя дава възможност за търсене на медикамент, посредством задаване на симптом и търсене в определена база данни. Като резултат, системата извежда една или няколко под-рубрики при съответното търсене. По този начин лекарят-хомеопат има възможност да отсее още по-точно данните за медикамента, който търси.

#### ***Akiva®***

Малък софтуер, базиран на съдържанието на хомеопатичен справочник. Стarteria се в две направления: Remedies (средства за защита) – хомеопатичните медикаменти и тяхното описание и Acute consultation – описание на някои остри състояния възможности за хомеопатично лечение.

#### ***Isis Vision®***

Това е комбиниран софтуер, съчетаващ Реперториум и Материя медика. Isis Vision® предлага съвременни техники за търсене и анализ. Съдържа огромна библиотека с над 400 тома книги, която периодично се обновява. Това е експертна система с безброй много възможности изградена за професионални нужди.

#### ***Families®***

Един добър софтуерен инструмент, който използва думите на пациента. Families® не изисква използване на Реперториум или Материя медика. Има много случаи, в които Реперториума не може да помогне. Също така случаи, които се позовават на Материя медика не разкриват необходимите хомеопатични средства. Families® позволява да се работи по конкретен клиничен случай като

използва думи и изрази на пациента, теми извлечени от съответния случай, думи от рубриките със случаи, които вече сте идентифицирали.

### **Обсъждане**

В настоящият анализ се разкриват възможности за създаване на интегрирана експертна система, която да улесни терапевтичния алгоритъм, но да не измества компетенциите на лекаря-хомеопат. До този момент няма разработена система с интерфейс на български език за нуждите на лекарската практика в областта на хомеопатията. Идеята да бъде разработен нов софтуер е породена от необходимостта да се усъвършенства алгоритъма на търсене и да се оптимизират критериите за откриване на P-drug. Това би скъсило времето за идентифициране на хомеопатичен медикамент в острата и хроничната патология. Дефинирането на точния алгоритъм може да се осъществи с помощта на професионалисти с богат опит в сферата на хомеопатията и медицината както и експерти в областта на компютърните науки. При изготвяне на алгоритъма ще се набледне на ключови моменти от дългогодишния практически опит на експерти в хомеопатията в няколко направления: избор на медикамент и хомеопатично разреждане, интервал на дозиране, усещания на болния, модалности, съпътстващи признания, етиологични съответствия, белези на чувствителен тип, конституционален тип, реактивен тип и други [7].

Експертната система, ще се основава на данните от Хомеопатичен справочник на двама лекари – академични преподаватели в Медицинските университети в България в областта на хомеопатията – проф. д-р Людмил Пейчев, клиничен

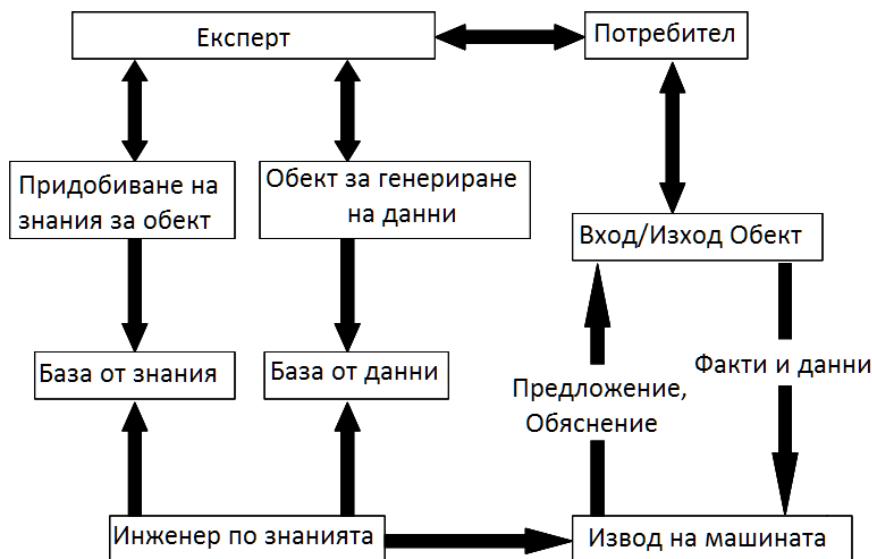
фармаколог и проф. д-р Хюсник Бояджиян, инфекционист [8]. Справочникът е апробиран от няколко години в ежедневната практика на лекарите-хомеопати и подпомага работата им в строго индивидуалния избор на хомеопатичен P-drug. Изданието съдържа богата база данни, позволяваща бърза ориентация в океана от няколко хиляди симптома, диагнози, модалности, усещания и съпътстващи признания, описани в Материя медика на френската хомеопатична школа [3,4,7].

На фигура 1 е представена схема на бъдеща експертна система в помощ на хомеопатичната практика. Тя ще съдържа информация за знанията на експерта в модула „База от знания“. За създаване на базата от знания е необходимо „машината“ да ги придобие в диалог с експерта, анализрайки редица случаи, с които той се е сблъскал. Софтуерът ще притежава алгоритми за търсене на решение на задачите и проблемите зададени като входни данни от специалиста. Системата ще дава още логически изводи за решаване на определени задачи или ще предлага подходящи съвети. По обхват, обем, съдържание, структура и организация, знанията на експертната система ще са сравними с тези на експертите в сферата на хомеопатията.

Софтуерът ще подпомага крайния потребител (лекар-хомеопат) при вземане на решение за избор на P-drug, отговарящ на симптомите на пациента. Това значително ще подобри неговата продуктивност, ефективност и увереност. След определяне на симптомите и диагнозата от страна на лекар-хомеопат и въвеждането им в софтуера като входни данни и обект за генериране на изходни послания, изчислителната машина ще

изведе един или няколко на брой медикамента, които отговарят на болестта на пациента, ще ги подреди по реда им на значимост за конкретния случай и ще генерира съответни извод. В следствие

на това, специалистът лекар-хомеопат може бързо да вземе оптимално решение за предписване на P-drug при конкретния случай.



**Фиг. 1.** Схема за разработка на Експертна система в областта на Хомеопатията.

## Изводи

Експертната система ще подпомага за своевременното вземане на правилно решение в редица случаи на остра или хронична патология. Отличителна част в разработката на софтуера е, че той ще притежава възможност да обясни на потребителя, защо е взето конкретно решение и на базата на това да прави съответните изводи. Графичният потребителски интерфейс, който ще бъде разработен на български език ще осигури на потребителя възможност да използва експертната система най-ефективно за съответните цели.

## Библиография

1. Jouanny J, Crapone J, Dance A, Massone J. Therapeutique Homeopathique (Possibilities in Chronic Pathology) France: Boiron; 2000.
2. Jouanny J, Crapone J, Dance A, Massone J. Therapeutique Homeopathique (Possibilities in Acute Pathology) France: Boiron; 2000.
3. Germonpre M, Pinkas M, Tork M. Matière Médicale Homéopathique France: Boiron; 2000.
4. Demarque D JJPBCJL, Demarque D, Jaque J, Poatven B. Pharmacologie et Matière médicale Homéopathique France: Boiron; 1998.
5. Bule J, Demonso A, Done F. Thérapeutique homéopathique: Schémas & Protocoles. CEDH France; p. 210. France: CEDH France; 2007.
6. Boiron M, Roux F. Homéopathie et Prescription Officinale France: Similia-France; 2008.
7. Bule J, Lupias JP. Fiches de Matière médicale France: CEDH France; 2008.
8. Пейчев ЛП, Бояджиян Х. Хомеопатичен справочник. От симптома към медикамента и от медикамента към симптома. 1st ed. София: Изток-Запад; 2011.

# Модулатори на стрес-индуцираната реакция

---

Албена Желязкова, Ана Манева

Катедра по химия и биохимия, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет – Пловдив

e-mail: Албена Желязкова – beni1992@abv.bg

## Въведение

Посттравматичният стрес (ПТС) се определя като тревожно разстройство след преживян стрес и се характеризира с редица соматични нарушения, депресивно или аверзивно поведение. Определена е невроендокринна аномалия, свързана с повищено ниво на CRH, но понижение в кортизола, променена тиреоидна функция, активирана симпатикова система<sup>1,2</sup>. Голямата честота на лъжливо положителни резултати не позволява тези биомаркери да бъдат внедрени рутинно в клиничната практика. Нарушенията в съня често съществуват и други психиатрични болести и не могат да бъдат симптоми само на ПТС. Фармакодинамичната концепция на ортомолекулярната медицина се ориентира към корекция на функционалните отклонения с помощта на продукти с физиологично значение за организма. В настоящия обзорние разглеждаме данни, свързани с биомолекули, които са есенциални за протичане на биохимичните процеси в организма, и за които има основание да се предполага модулиращо действие при хроничен стрес.

## Стрес и отговор на стреса

Физиологът Ханс Селие дефинира термина „стрес“ и определя организмния отговор на стреса като трифазен<sup>3</sup>. Според него този отговор е резултат на адаптация, необходима за преодоляване

на ситуации, в които организмът трябва чрез „борба или бягство“ да оцелее (например по-високо кръвно налягане, побърз сърден ритъм, потискане на храносмилателни процеси или пренасочване на кръв към мускулите). Стресът може да предизвика нежелани реакции при поддържане секрецията на хормони<sup>4</sup>. Продукцията на хормони на стреса по време на организмовия отговор е подобна на възпалителната реакция, когато има наличие на микроорганизми или както след травма и увреждане на тъканите. И двата отговора са свързани и запазени по време на еволюцията.

## Биологични модулатори

**Витамини.** Поливитаминните продукти имат утвърдено значение за доброто здраве на хората. Те са особено важни като ко-фактори на ензимните реакции и имат значение за метаболитните процеси. Използват се главно за превенция на дефицит поради грешка в диетата, както и при състояния с повишени потребности или намалена резорбция през стомашно-чревния тракт. Има данни, които показват, че някои витамини намаляват симптомите и нарушенията при посттравматичен стрес<sup>5</sup> (табл. 1).

**Макро- и микроелементи, желязо-индуктурирана невродегенерация и протекция.** В таблица 2 са обобщени механизмите на биологичния ефект на макро- и микроелементите, които са есенциални

за физиологичните процеси. Клинични проучвания от „отворен тип“ при пациенти с инсомния показват, че приемането на 300 mg магнезий дневно в продължение на 4-6 седмици подобрява качеството на съня, намалява пробужданията

във връзка със спонтанни крампи на краката<sup>11</sup>. Известно е, че дефицитът на селен способства за развитие на бронхиална астма и свръхреактивност на бронхите, както показват епидемиологичните данни за Нова Зеландия.

**Табл. 1.** Механизми на биологичния ефект на витамините и промени при ПТС

Витамини	Биологични ефекти
<i>L</i> -аскорбинова киселина (витамин C)	L-аскорбиновата киселина заедно с дихидроаскорбинова киселина образуват редокс-система, която участва в окислително-редукционните процеси. Идентифицирани са антиоксидантни свойства и те се възприемат само като част от витаминната активност <sup>6</sup> . Основни мишени за окислителния стрес в мозъка са липидите и липопротеините. Комбинираното приложение на витамин C (1000 mg) и витамин Е (400 IU) достоверно намалява окислителните нарушения в плазмата и гръбначно-мозъчната течност при болните с болестта на Алцхаймер <sup>7</sup> .
Витамин B <sub>6</sub>	Пряко свързан с продукцията на невротрансмитерите серотонин и GABA <sup>5</sup> .
Витамин D	Подобрява състоянието на пациенти с болестта на Алцхаймер и има пле-йотропни ефекти <sup>8</sup> . Витамин D е трофичен фактор, модулира невроналната апоптоза, възпалението, окислителния стрес, нервната проводимост и аксонната репарация. Едновременно прилагане на витамин D и прогестерон е по-ефективно от монотерапията при нарушения в нервната система. Комбинираният ефект се дължи на подобряване на антиоксидантната защита и невротрансмисията и на образуването на трофични фактори <sup>9</sup> .
Витамин E	Има антиоксидантна и противовъзпалителна активност, регулира генната експресия. Съществува в различни форми (токофероли и токотриеноли). Единствено алфа-токоферолът може да премине кръвно-мозъчната бариера и оказва протекция спрямо невроналните мембрани <sup>10</sup> .

Проучвания при болестта на Паркинсон изясняват, че кумулирането на желязо в организма води до невродегенеративни промени<sup>14</sup>. Причината за това може да бъде повишеното постъпване на метални йони с помощта на метален транспортер (DMT1) или усиленото освобождаване от феритина. Желязото в такива случаи е двувалентно (наречено „лабилно“) и участва като катализатор в реакцията на Fenton:

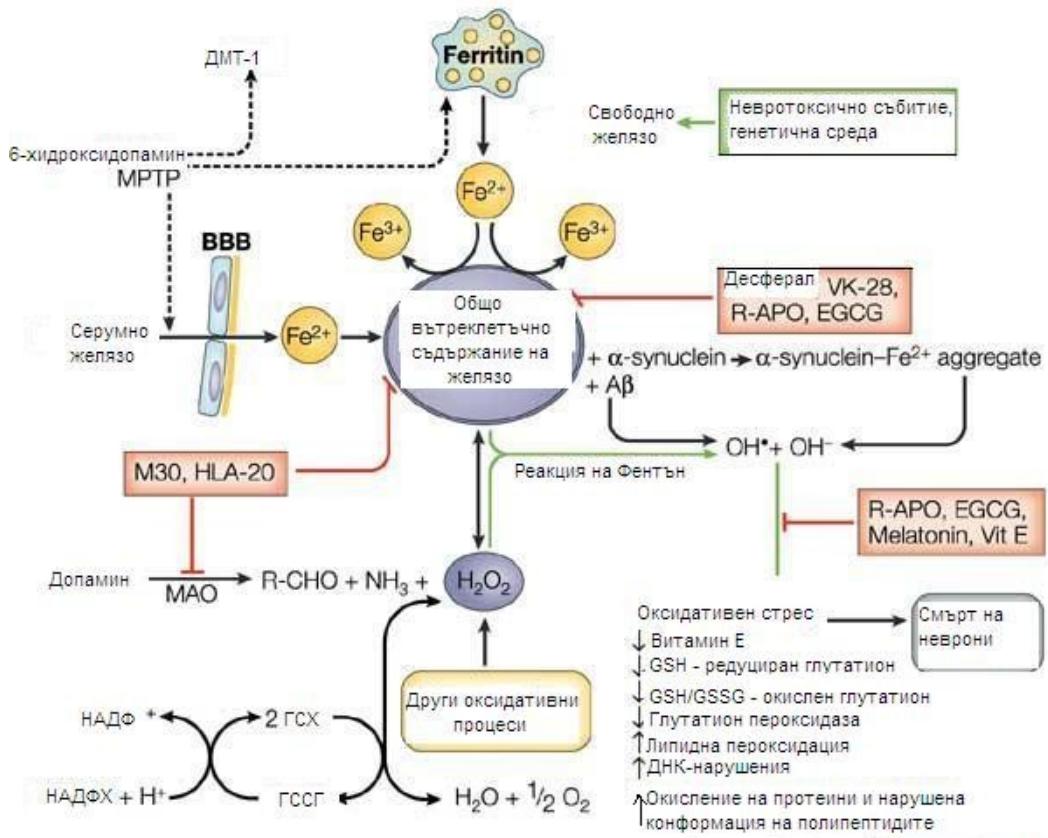


Резултатът е окислителен стрес с по-

ледващо изчерпване на клетъчните антиоксиданти, увреждане на ДНК и нарушения в конформацията на белтъците. Лабилното желязо може да реагира с бета амилоид, характерен за болестта на Алцхаймер, и да инициира образуването на нови токсични радикали със задълбочаване на клетъчния окислителен стрес. В този смисъл липофилните вещества с антиоксидантно действие и хелатори на желязото като Desferal могат да осигурят невропротекция спрямо окислителното увреждане (фиг. 1).

**Табл. 2.** Механизми на биологичните ефекти на макро- и микроелементите и промени при ПТС

Йон	Биологичен ефект
Mg <sup>2+</sup>	Необходим за предотвратяване на свръхстимулация от Ca <sup>2+</sup> на невроните чрез NMDA (N-methyl D-aspartate) рецепторите, характерно за ПТС <sup>11</sup> .
Ca <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup> участва в сигнален комплекс заедно с калмодулин (CaM) и CaM киназа-IIα (CaMKIIα), които са важни за невроналната пластичност, обучението и паметта, развитието и други когнитивни активности. При ПТС е повишена концентрацията на свободния вътреклетъчен калций, достоверно е повишена експресията на CaM и има понижена синтеза на CaMKIIα <sup>12</sup> .
Fe <sup>3+</sup>	Необходим като съставна част на белъци и ензими, но при окислителен стрес, съпроводящ ПТС, преминава във Fe <sup>2+</sup> – катализатор на образуването на свободни кислородни радикали. Приема се, че развитието на невродегенерация се задълбочава в присъствието на преходни метални йони, вкл. Fe <sup>2+</sup> йони <sup>13</sup> .
Zn <sup>2+</sup>	Има противовъзпалителен ефект; участва в модулацията на невро- трансмисията посредством NMDA рецепторите <sup>10</sup> .
Cu <sup>2+</sup>	Участва в състава на цитозолния ензим супероксид дисмутаза (SOD), известен с антиоксидантната си активност <sup>10</sup> .
Se <sup>2+</sup>	Участва в състава на глутатион пероксидаза – най-мощният вътреклетъчен антиоксидантен ензим. Реализира невропroteкция <sup>10</sup> .
Mn <sup>2+</sup>	Участва в състава на митохондриалната SOD и реализира протекция на невроналните клетки от окислителен стрес <sup>10</sup> .



Nature Reviews | Neuroscience

**Фиг. 1.** Механизми на увреждане на невроналните клетки при свръхнатрупване на желязо и окислителен стрес.

Препоръчва се употребата на магнезий 200-400 mg, за да се блокира свръхделянето на адреналин при страдащите от ПТС. Експериментални проучвания показват, че физиологичните промени, които настъпват при стрес, намаляват, ако се приема витамин В-комплекс 10-100 mg и витамин С 500-3000 mg. Има и други препоръки за суплементация с витамини и минерали с насоченост осигуряване на добро здраве<sup>5</sup>.

*Аминокиселини, метаболити и деривати на аминокиселини.* Важното значение на аминокиселините за организма е безусловно. Тирозинът е предшественик на невротрансмитерите допамин и норепинефрин и повишава тяхното ниво. Клиничните проучвания дават основание L-Tyrosine да бъде прилаган при стрес, умора, продължителна работа и нарушения на съня: намалява нивото на стресовите хормони, подобрява се физическата издръжливост, когнитивната функция, и такива ефекти са наблюдавани при военните от тренировъчни лагери<sup>15</sup>. Триптофанът е прекурсор на важни биологични молекули като серотонин, мелатонин и витамин PP (ниацин). Триптофан се прилага за лечение на инсомния, депресия, предметно-структурен синдром, стрес и поведенчески нарушения. Клиничните проучвания показват, че подпомага съня при самостоятелна или адитивна употреба<sup>16</sup>. Мелатонин (N-acetyl-5-methoxytryptamine) е продукт от метаболизма на триптофана. Изяснено е значението на мелатонина за цикъла „сън-бодърстване”<sup>17</sup>. Описани са данни за антиоксидантна активност и протективен ефект спрямо ДНК и невроните. **Метионинът се метаболизира до S-аденозил метионин (SAM) – донор на метилови групи и се включва в синте-**

**зата на невротрансмитерите.** Има данни, че разработеният на тази основа продукт SAM-е оказва невропротекция при болестта на Алцхаймер<sup>18</sup>. В опити с животински модел на депресия е показано, че антидепресивният ефект на SAM-е е сравним с този на Amitriptyline. Данните за фармакологичния профил на SAM-е свидетелстват за това, че той се различава по спектър на ефектите от другите антидепресанти, което се обяснява с неговия различен механизъм на действие. Клинични проучвания са проведени при парентерално и перорално приложение на **SAM-е в дози от 200 до 1600 mg дневно**. Постигнат е същия антидепресивен ефект, както след лечение със синтетичните антидепресанти, макар че при някои пациенти с голяма депресия **ефектът е проявен едва при най-високата доза**. От аргинин се образува азотен оксид и креатинфосфат. Креатинът играе критична роля в редица когнитивни функции, включително обучение, памет, внимание, речта и езика, а вероятно и емоциите. Creatine monohydrate е ефективен при голяма депресия, когато се прилага в комбинация със селективни инхибитори на серотониновия реъптийк. Данните показват, че креатин-суплементацията осигурява повишенна ефикасност на терапевтичния курс и се постига по-бърз антидепресивен ефект<sup>19</sup>. Серин участва в синтезата на ацетилхолина. Seriphos е фосфорилиран серин в хелатна форма с магнезий и калций<sup>20</sup>. Известен е още като АСТН-снижаващ фосфорилиран серин, т.е. намалява нивото на кортизола при остра стресова реакция по механизма на обратната връзка. Описани са и данни, че фосфатидилсеринът подобрява настроението на млади хора след психичен стрес и пови-

шава резистентността на организма към стресови въздействия. *D-cycloserine* (*d*-4-amino-3-isoxazolidinone) е частичен агонист на NMDA рецепторите и осигурява по-ефикасна невронална пластичност. Във връзка с това *D-cycloserine* подобрява процесите на обучение и памет, за разлика от повечето адаптогенни вещества. Установено е, че в комбинация с психотерапия способства за по-бързото отстраняване на непрекъснатото връщане към травменото събитие. *Цистеинът* има антиоксидантна активност. *N*-ацетилцистеин действа като субстрат за биосинтезата на глутатион и като стимулатор на ензимите, участващи в поддържането на глутатиона в редуцирано състояние<sup>21,22</sup>.

**L-теанин (γ-амино-L-глутамат)** е заменима аминокиселина, изолирана от листата на зеления чай<sup>23-26</sup>. При клинично проучване е установено, че L-теанин намалява психичните и соматични прояви при пациенти с ПТС, подобрява когнитивните способности и паметта. Suntheanine е продукт, получен чрез ферментация, аналогична на натуналните процеси в листата на зеления чай, с което се гарантира 100% чистота на L-тианина. При клинично проучване са намерени данни за добра релаксация без сомнолентност, подобряване на паметта и концентрацията на вниманието; намаляване на негативните ефекти на кофеина и стимулиране на имунната система.

## Изводи

Представените данни илюстрират възможностите за използване на съединения, които са есенциални за биохимичните процеси, при лечение и превенция на различни усложнения, свързани с

ПТС. Днес тези съединения се приемат за модулатори на организмовите функции и се прилагат самостоятелно и в комбинация с медикаменти или адаптогенни вещества за лечение на посттравматичния стрес.

## Библиография

1. Work Group on ASD and PTSD. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (11 Suppl):1-61
2. de Kleine, R A. Rothbaum BO., van Minnen, A. Pharmacological enhancement of exposure-based treatment in PTSD: a qualitative review. *Eur J Psychotraumatol.* 2013;4:10.3402/ejpt.v4i0.216-26.
3. Selye H. Further thoughts on "stress without distress". *Med Times* 1976; 104(11): 124-44.
4. Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: the current state of confusion. *Stress* 1996; 1(1): 1-19.
5. Combs GF. The Vitamins: In : *Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. San Diego. Ed. Elsevier, 2008
6. Davies MB, Austin J, Partridge DA. Vitamin C: Its Chemistry and Biochemistry. *The Royal Society of Chemistry* 1991; pp. 48.
7. Kontush A, Mann U, Arlt S, et al. Influence of vitamin E and C supplementation on lipoprotein oxidation in patients with Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 2001;31(3):345-54
8. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays* 2004;26(1):21-28
9. Hua F, Reiss JI, Tang H, et al. Progesterone and low-dose vitamin D hormone treatment enhances sparing of memory following traumatic brain injury. *Horm Behav.* 2012;61(4):642-51
10. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: Micronutrients. *J Nutr Health Aging* 2006;10(5):377-85.
11. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, et al. Magnesium: an update on physiological, clinical, and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta* 2000;294:1-26.
12. Wen Y, Li B, Han F, et al. Dysfunction of calcium/calmodulin/CaM kinase IIα cascades in the medial prefrontal cortex in post-traumatic stress disorder. *Mol Med Report* 2012;6(5):1140-4
13. Kamalinia G, Khodagholi F, Atyabi F, et al. Enhanced Brain Delivery of Deferasirox-Lactoferrin Conjugates for Iron Chelation Therapy in Neurodegenerative Disorders: In Vitro and in Vivo Studies. *Mol Pharm.* Oct 28, 2013.

14. Reznichenko L, Amit T, Zheng H, et al. Reduction of iron-regulated amyloid precursor protein and beta-amyloid peptide by (-)-epigallocatechin-3-gallate in cell cultures: implications for iron chelation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2006;97(2):527-36
15. Young SN. L-Tyrosine to alleviate the effects of stress? *J Psychiatry Neurosci*. 2007;32(3):224
16. Levitan RD, Shen JH, Jindal R, et al. Preliminary randomized double-blind placebo-controlled trial of tryptophan combined with fluoxetine to treat major depressive disorder: antidepressant and hypnotic effects. *Journal of psychiatry & neuroscience* 2000;25(4): 337-46.
17. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005; 9 (1): 25-8
18. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5 Suppl): 1158S-61S
19. Allen PJ. Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value? *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36(5):1442-62
20. Jäger R, Purpura M, Geiss KR, et al. The effect of phosphatidylserine on golf performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2007; 4 (1): 23. doi:10.1186/1550-2783-4-23
21. Aoyama K, Nakaki T. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):21021-44
22. Arakawa M, Ito Y. N-acetylcysteine and neurodegenerative diseases: basic and clinical pharmacology. *Cerebellum* 2007;6(4):308-14.
23. Haskell CF, Kennedy DO, Milne AL, et al. The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. *Biol Psychol* 2008; 77(2):113-22.
24. Juneja LR, Chu D-C, Okubo T, et al. L-theanine - a unique amino acid of green tea and its relaxation effect in humans. In: *Trends in Food Science & Technology*. Elsevier, 1999; 10(6-7): 199–204.
25. Kukuda T, Nozawa A, Unno T, et al. Inhibiting effects of theanine on caffeine stimulation evaluated by EEG in the rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64: 287-93
26. Yokogoshi H, Kobayashi M, et al. Effect of theanine, L-glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochem Res* 1998; 23(5): 667-73.

# Пойкилохидрия и фармакологични ефекти на *Haberlea rhodopensis* (Friv.) Gesneriaceae

*E. Апостолова<sup>1</sup>, В. Кокова<sup>1</sup>, И. Кандиларов<sup>1</sup>, Л. Пейчев<sup>1</sup>, П. Шентов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Катедра по фармакология и лекарства токсикология, МУ – Пловдив

<sup>2</sup>Студент, специалност Фармация, МУ – Пловдив

## Въведение

*Haberlea rhodopensis* Friv. (Родопски силивряк) от сем. Gesneriaceae е балкански ендемит, разпространен основно в Родопите и някои части на Средна гора и Стара планина. Представлява тревисто многогодишно растение. *H. rhodopensis* Friv се отнася към т. нар. „resurrection plants“ („възкръсващи“ или възстановяващи се растения) поради уникалната си способност да възвръща пълната си жизнеспособност при рехидратация – явление известно като пойкилохидрия.

Пойкилохидрията предполага наличието на значителни количества антиоксиданти в тъканите на растенията, чиято роля е да предпазват клетъчните липиди и протеини от окислителна пероксидация.

Данните за фитохимичния състав на *H. rhodopensis* Friv в достъпната литература са осъдни. В паренхимните органи, корените и съцветията на *H. rhodopensis* Friv са открити полифенолни комплекси и танини, както и ензима супероксид дисмутаза – основен елемент на ензимната антиоксидантна система [1].

## Цел

Целта на настоящата статия е обобщение и анализ на наличните до момента данни в литературата за растението *Haberlea rhodopensis*, сем. Gesneriaceae.

## Резултати

### Изменения във фотосинтетичния апарат при изсушаване

Функционалните изменения във фотосистема 2 по време на изсушаване са изследвани с помощта на термолуминисцентен анализ. При *Haberlea rhodopensis* е установено необичайно висока температура на термолуминисцентното излъчване ( $45\text{--}47^\circ \text{C}$ ), докато при видовете, неустойчиви на засушаване, тази температура е  $30\text{--}32^\circ \text{C}$ . Предполага се, че тези необичайни характеристики на термолуминисцентния спектър са свързани със структурни изменения във фотосистема 2, и вероятно те имат отношение към устойчивостта на растението към засушаване [2].

### Влияние на съдържанието на вода

Изследвано е също влиянието на съдържанието на вода в листа от *Haberlea rhodopensis* върху активността на фотосистема 2. Установява се, че устойчивостта на фотосинтетичния апарат на растението при изсушаване се дължи на механизъм, който води до инактивиране на активните центрове на фотосистема 2, а то се предизвиква от понижаване на съдържанието на вода в листата [3].

Установено е също, че измененията в активността на фотосистема 2 започват при водно съдържание по-ниско от 20%, което доказва че първоначално фотосин-

тетичните реакции не се повлияват от загубата на вода [4].

### **Влияние на наличието на светлина**

Изследвано е също влиянието на продължителната липса на светлина върху структурата, пигментното съдържание и функциите на фотосинтетичния апарат. *Haberlea rhodopensis* показва способност да запазва фотосинтетичния си апарат неразрушен дори след продължителна (до 6 месеца) липса на светлина. През първите 4 седмици се установява запазване на структурата на хлоропластите, пигментното съдържание и намалено усвояване на CO<sub>2</sub>. Признания на стареене, предизвикано от липсата на светлина се забелязва едва след период от 4 седмици, като това стареене се характеризира с частична дезинтеграция на структурата на хлоропластите и намаляване на пигментното съдържание в тях [5].

### **Механизми на възстановяване на функциите при рехидратация**

Супероксид дисмутазите са група ензими, които имат много важно значение за предпазването на растенията от оксидативни увреждания в резултат на загуба на вода. Тези ензими са открити в значителни концентрации дори в изсушени листа от растението. Наличието на тези ензими в по-големи концентрации в рехидратирани листа от *Haberlea rhodopensis* е свързано със способността на растението да възстановява функциите си при рехидратация [6].

Условията при които се осъществява рехидратацията също са от значение. Съдържанието на липиди и стероли в листата е близко до това в свежото растение когато рехидратацията се осъществява в присъствие на светлина, докато

рехидратацията в отсъствие на светлина води до съдържание на стероли и липиди, близко до това на полу-изсушени листа [7].

Значение има и начина на изсушаване. Когато изсушаването се извършва в условията на слабо обльчване със светлина, растението запазва способността си за възстановяване при рехидратация. Това вероятно се дължи на натрупването на фенолни съединения в мем branата на хлоропластите. Предполага се, че тези фенолни съединения могат да играят ролята на донори на електрони, осъществявайки защитата на мембрани на хлоропластите при по-слабо обльчване и възстановяването на функциите при последваща рехидратация. При по-силно обльчване тези фенолни съединения липсват, което лишава фотосинтетичния апарат от защита. В този случай изсушаването се съпровожда с оксидативни увреждания. Изсушаването при по-силно обльчване води до не обратими изменения във фотосинтетичния апарат и листата стават неспособни да се възстановят при рехидратация [8].

Извършени са изследвания, при които растението е изсушено при оптимална температура (20-23° C) и при по-висока температура (30-38° C) при еднакъв интензитет на обльчване. Изсушаването при висока температура увеличава трикратно загубата на вода, което води до намаляване на активността на фотосистеми 1 и 2. Изследванията показват, че изсушаването при по-висока температура води до по-силно увреждане на фотосинтетичния апарат, отколкото изсушаването при оптимална температура, като при по-високите температури възстановяването е по-бавно [9].

## **Фармакологично действие**

Данните относно фармакологичното действие на *Haberlea rhodopensis* са сравнително осъкъдни. Третирането на нормални фибробласти от човешка кожа, подложени на пероксиден стрес с екстракт от *Haberlea rhodopensis*, води до увеличаване на съдържанието на колаген и еластин в тях. Установено е също, че екстрактът от растението има протективно действие по отношение на кожата срещу UV-индукционен оксидативен стрес. Екстрактът стимулира антиоксидантната защита на кожата и синтезата на протеините на извънклетъчния матрикс. Изследвания върху доброволци показват значително увеличаване на еластичността на кожата, което дава основание екстрактът да бъде предложен като anti-age средство [10].

Доказано е също наличието на антиоксидантен и радиопротективен ефект на екстракт от *Haberlea rhodopensis*. Измерена е честотата на хромозомните аберации на заешки лимфоцити след интрамускулно въвеждане на различни концентрации на екстракт от растението. Намаляването на честотата на хромозомните аберации е пропорционално на концентрацията на екстракта, като максимален радиопротективен ефект се постига след въвеждане на максимална доза от екстракта [11].

Установено е също, че тотален екстракт от растението потиска растежа на *Staphylococcus aureus*, но антибактериално действие все още не е доказано [12].

Изследвания на Георгиева С. и сътр. (2013) показват, че водно-етанолов екстракт от листа на растението има сравнително слаб ефект върху клетъчния и хуморалния имунитет на зайци и този екстракт не може да бъде използван като

имуностимулатор [13].

Изолираният от листа на растението caffeoyl phenylethanoid glucoside – myconoside е показал хепатопротективно действие при приложението му върху хепатоцити на плъх. Предполага се, че това действие се дължи на инхибирането на липидната пероксидация и предотвратяването на изчерпването на глутатиона в хепатоцитите. Изолираните от листа на *Haberlea rhodopensis* фенолни съединения проявяват клетъчно протективен ефект, който вероятно се дължи на неутрализирането на свободните радикали и антиоксидантната им активност [14].

Данни от предишни наши изследвания показват, че интраперитонеалното приложение на тотален екстракт от растението води до статистически значимо намаляване на общия брой на левкоцитите в периферната кръв на мишки ( $9,7 \times 10^9 \pm 1,0$ ;  $p \leq 0,05$ ) в сравнение с контролната група ( $15,6 \times 10^9 \pm 1,7$ ) [15].

## **Заключение**

*Haberlea rhodopensis* е сравнително слабо проучен вид. Основните данни в литературата са свързани с изследвания върху измененията, настъпващи във фотосинтетичния апарат при изсушаване, както и с механизмите, по които се извършва възстановяването на неговите функции при рехидратация. Фармакологичните ефекти, установени при растението са радиопротективен, цитопротективен, бактериостатичен, антиоксидантен и противостареещ по отношение на кожата.

---

*Проучването е финансирано по вътреуниверситетски проект НО-14/2013 г. на МУ – Пловдив на тема „Проучване върху възможности за фармакологично освобождаване на зрели стволови клетки в периферната кръв на опитни животни“.*

## **Библиография**

1. Ivanov V, R. Radev, K. Sokolova, Zh. Tsokeva, L. Pyrovski. Antioxidant activity of total extract of *Haberlea rhodopensis* (Friv.). International Science conference 4th - 5th June 2009, Stara Zagora, Bulgaria "Economics and Society development on the Base of Knowledge" P: 50-52.
2. Peeva V, Maslenkova L. Thermoluminescence study of photosystem II activity in *Haberlea rhodopensis* and spinach leaves during desiccation. *Plant Biol.* 2004; 6(3) P: 319-24.
3. Georgieva K, Szigeti Z, Sarvari E, Gaspar L, Maslenkova L, Peeva V, Peli E, Tuba Z. Photosynthetic activity of homiochlorophyllous desiccation tolerant plant *Haberlea rhodopensis* during dehydration and rehydration. *Planta.* 2007 Mar; 225(4) P:955-64.
4. Peeva V, Cornic G. Leaf photosynthesis of *Haberlearhodopensis* before and during drought; *Environmental and Experimental Botany.* Volume 65, Issues 2–3, March 2009. P: 310–318.
5. Denev I, Stefanov D, Terashima I. Preservation of integrity and activity of *Haberlea rhodopensis* photosynthetic apparatus during prolonged light deprivation. *Physiol Plant.* 2012 Mar; (5) p:1399-3054.
6. Apostolova E, Rashkova M, Anachkov N, Denev I, Toneva V, Minkov I, Yahubyan G. Molecular cloning and characterization of cDNAs of the superoxide dismutase gene family in the resurrection plant *Haberlea rhodopensis*. *Plant Physiol Biochem.* 2012 Jun; (55) P: 85-92.
7. Yuliana Markovska, Georgi Kimenov, Kamen Stefanov, Simeon Popov. Lipid and sterol changes in leaves of *Haberlea rhodopensis* and *Ramonda serbica* at transition from biosis into anabiosis and vice versa caused by water stress. *Phytochemistry.* 1992 July; 31 (7) P:2309-2314.
8. Georgieva K, Rođing A, Büchel C. Changes in some thylakoid membrane proteins and pigments upon desiccation of the resurrection plant *Haberlea rhodopensis*. *Journal of Plant Physiology,* 2009, 166, P:1520—1528.
9. Mihailova G, Petkova S, Büchel C, Georgieva K. Desiccation of the resurrection plant *Haberlea rhodopensis* at high temperature. *Photosynth Res.* 2011 May; 108 (1) P:5-13.
10. Dell'Acqua G, Schweikert K. Skin benefits of a myconoside-rich extract from resurrection plant *Haberlea rhodopensis*. *Int. J Cosmet Sci.* 2012 Apr; 34(2) P:132-9.
11. Popov B, Georgieva S., Gadjeva V, Petrov V. Radioprotective, anticlastogenic and antioxidant effects of total extract of *Haberlea Rhodopensis* on rabbit blood samples exposed to gamma radiation in vitro. *Revue Méd. Vét.*, 2011, 162, 1, 34-39.
12. R. Radev, G. Lazarova, P. Nedialkov, K. Sokolova, D. Rukanova, Zh. Tsokeva. Study on antibacterial activity of *Haberlea Rhodopensis*. *Trakia Journal of Sciences,* 2009 Vol. 7 (1), P: 34-36.
13. Svetlana Georgieva, Lilyan Sotirov, Borislav Popov, Tsvetoslav Koynarski. Impact of the *Haberlea rhodopensis* extract on the innate immune system and response in rabbits following KLH-hemocyanin immunization and cyclophosphamide treatment. *Turk J Vet Anim Sci,* 2013, 37 P:659-663.
14. Magdalena Kondeva-Burdina, Dimitrina Zheleva-Dimitrova, Paraskev Nedialkov, Ulrich Girreser, and Mitka Mitcheva. Cytoprotective and antioxidant effects of phenolic compounds from *Haberlea rhodopensis* Friv. (Gesneriaceae). *Pharmacogn Mag.* 2013 Oct-Dec; 9(36) P: 294–301.
15. Апостолова Е., Т. Денева, П. Павлов, Л. Пейчев, Р. Радев, В. Стоянова, Промени в някои хематологични показатели при опитни животни под влияние на *Haberlea rhodopensis* (Friv.) и *Silicea 5 CH*, Сборник Научни трудове на Съюза на Учените в България – Пловдив, том XIII, 2013 г., ISSN 1311-9427, стр. 102-105.

# Сравнителен анализ на статиите за чисти природни вещества от лечебни растения (*Plant substances*) и полусинтетични производни от тях (*Semisynthetic substances*), включени в Европейската фармакопея (Ph. Eur. 7)

---

Паолина Лукова, Диана Карчева, Ментор: доц. Герасим Китанов

Катедра по фармакогнозия и фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет – Пловдив

e-mail: Паолина Лукова – paolina.lukova@yahoo.com

## Въведение

Лечебните растения и продуктите от тях представляват неразделна част от употребата им във фармацията, традиционната и официалната медицина за лечение на различни заболявания. Те също намират широко приложение като помощни вещества за пълнежи, свързвачи вещества, като коригенси и други продукти при приготвянето на различни лекарствени форми.

Прегледът и сравнителният анализ на монографиите в Европейската фармакопея (European Pharmacopoeia, Ph. Eur. 7) (1), която е валидна и за нашата страна, показва, че в нея са включени 170 монографии за растителни лечебни drogi (*Herbal drugs*) и 136 статии за препарати от лечебни растения (*Herbal drug preparations*), от които 63 статии за екстракти, тинктури, хомеопатични препарати и други, 33 статии за етерични масла и 40 статии за растителни и рибни тълстични масла и въсъци. Те представляват около 16% от общия брой статии, включени във Ph. Eur. 7 (2).

Освен като растителни моно- и комбинирани чаеве и като непречистени тотални форми, каквито са екстрактите и

тинктурите, много голям брой природни субстанции се прилагат в медицината като чисти вещества. Това е особено валидно за природни химични вещества от силно действащи и отровни лечебни растения като алкалоиди, сърдечно действащи гликозиди и някои други вещества от растителен произход.

В много случаи от такива природни чисти вещества чрез допълнителни химични, микробиологични и други трансформации на части от молекулата, могат да се получат други съединения, които притежават някои по-полезни свойства или ефекти от нативните природни вещества. Това води до създаването на нови, по-ефективни и по-малко токсични фитопрепарати или създаване на такива с видоизменено действие или видоизменени свойства.

Във всички национални и международни фармакопеи, включително и във Ph. Eur. 7, има включени многобройни статии за чисти природни вещества и полусинтетични производни от тях с широко приложение като лекарствени средства и във фармацевтичното производство.

## Цел

Целта на настоящото проучване е да се направи сравнителен анализ на фармакопейните статии за чисти природни вещества от лечебни растения (*Plant substances*) и полусинтетични производни от тях (*Semisynthetic substances*), включени в Европейската фармакопея 7 (Ph. Eur. 7), по отношение на химичната структура и групата на активните вещества, към която се отнасят.

В изследването не са включени монографиите за природни продукти от микробиален и животински произход

като антибиотици, хормони, ензими, аминокиселини, белтъци и полусинтетични субстанции от тях, ваксини, серуми и други, които от някои автори също се разглеждат като природни вещества.

## Резултати и обсъждане

Прегледът на отделните издания на Европейската фармакопея показва непрекъснато повишаване броя на включените статии за чисти и полусинтетични производни от тях, използвани за лечебни цели или за приложение във фармацевтичната индустрия. Това е посочено в Таблица 1.

**Таблица 1.** Брой на статиите за природни вещества от лечебни растения (*Plant substances*) и полусинтетични производни от тях (*Semisynthetic substances*) в различните издания на Ph. Eur.

Издание на Ph. Eur.	Растителни чисти вещества ( <i>Plant substances</i> )	Полусинтетични субстанции от растителни вещества ( <i>Semisynthetic substances</i> )
Ph. Eur. 4, 2002		
Ph. Eur. 5, 2005	98	147 общо
Ph. Eur. 6, 2008	111	171
Ph. Eur. 7, 2011	123	218
		254

В IV издание на Ph. Eur. се съдържат общо 147 монографии за чисти вещества от растителен произход и полусинтетични продукти от тях, докато в VII издание на Ph. Eur. са включени монографии за 123 чисти природни вещества и 254 за полусинтетични субстанции от растителен произход.

**Чисти растителни вещества.** Те се получават от различни растения, изискват продължителна обработка и специална технология за получаването им и притежават висока биологична активност. При тях всички съществуващи вещества трябва да бъдат напълно отстранени и достигат чистота до 99-100%.

Стремежът към изолиране и въвежда-

не в медицината на индивидуални природни вещества се дължи на редица предимства, които притежават тези субстанции пред комплексните смеси от много вещества. При тях е известна точната структурно охарактеризирана и химически дефинирана формула, много по-лесно и точно се дозират, имат точно известна терапевтична и токсична доза, дават възможност за парентерално приложение, известни са механизма на действие, фармакокинетиката и фармакодиниката, начина и времето на елиминиране от организма. Такива чисти растителни субстанции по групи, включени във Ph. Eur. 7, са дадени в Таблица 2.

**Таблица 2.** Чисти природни вещества (*Plant substances*) по химични групи, включени във Ph. Eur. 7 и допълненията.

Група природни вещества	Брой на статиите
Монозахариди	7
Дизахариди	4
Захарни алкохоли	8
Хомополизахариди (нишестета, целулоза)	7
Хетерополизахариди	3
Висши мастни киселини (ВМК)	5
Висши мастни алкохоли (ВМА)	4
Органични киселини	10
Фенолни алкохоли и алдехиди	7
Флавоноиди	3
Танини	1
Терпени	11
Стероли	2
Сърдечни гликозиди	5
<u>Алкалоиди</u>	<u>46</u>
<b>Общо:</b>	<b>123</b>

Монографии са разработени за 6 хексози и 1 пентоза, за 4 дизахарида, за захарните алкохоли глицерол, манитол, 4 форми на сорбитол, сорбова киселина и ксилитол, 7 статии за нишестета и целулоза и 3 статии за хетерополизахариди.

Статиите за растителни субстанции от висши мастни киселини (ВМК) са за обикновените киселини, които влизат в състава на глицеридите на тъстите масла (олеинова, палмитинова, стеаринова киселина и други), а за висши мастни алкохоли (ВМА) – в състава на восъците (цетилов, стеарилов алкохол и други).

Значителен е броят на включените във Ph. Eur. статии за растителни органични киселини (лимонена киселина безводна и монохидрат, аскорбинова,ベンзоена, млечна, фумарова, ябълчна, никотинова, винена и салицилова киселина) (10 броя) и алкохоли (бензилов алкохол, гваякол, резорцинол, хексилрезорцинол, ванилин,

флороглуцинол безводен и дихидрат) (7 броя).

Независимо от факта, че дрогите и лекарствените продукти на базата на флавоноидите е много голям (2), във фармакопеята има включени статии само за три флавоноида (рутозид, диосмин и неохесперидин-дихидрохалкон), а от танините е включен класическият продукт танин (*Acidum tannicum*).

Въпреки големия брой статии за етеричномаслени дроги и етерични масла, във Ph. Eur. 7 са включени само 5 монографии за някои от основните съставки от етерични масла (цинеол, D-камфора, левоментол, тимол, евгенол) и 6 статии за други терпеноидни активни вещества (колофон, витамин А, фитоменадион (витамин K<sub>1</sub>), алфа-токоферол, сквалан, бетакаротен). Монографиите за стероли са две, за фитостерол и холестерол.

От сърдечно действащите гликозиди са включени статии за 5 съединения, от които 4 са карденолиди от дигиталисов тип (предимно от ланатозид C) и само един гликозид от строфантов тип (убаин).

Най-голям е броят на статиите за природни алкалоиди (46). Според химичния си строеж те се разпределят по групи както е посочено в Таблица 3.

**Таблица 3.** Чисти природни вещества от различните групи алкалоиди, включени във Ph. Eur. 7 и допълненията.

Група алкалоиди	Брой на статиите
С азот в страничната верига	7
Пиридинови и пиперидинови	2
Тропанови	6
Хинолинови	3
Изохинолинови	13
Индолни	8
Имидазолови	2
<u>Пуринови</u>	<u>5</u>
<b>Общо:</b>	<b>46</b>

Както се вижда от таблицата, най-голям е броят на алкалоидите от изохинолиновата група. Към тях се отнасят 9 статии за алкалоиди от опий, 2 форми на еметин хидрохлорид, галантамин хидробромид и тубокуарин хлорид.

От индолните алкалоиди са включени 2 соли на езерин, резерпин, иохимбин хидрохлорид, 2 противотуморни алкалоиди от *Catranthus roseus* – винblastин сулфат и винкристин сулфат, 2 ергоалкалоида от ръжено рогче – ергометрин малеат и ерготамин тартарат. Следващата група по брой на статиите са алкалоидите с азот в страничната верига – 5 представители от ефедрин и псевдо-федрин, колхицин и паклитаксел. За тропановите алкалоиди има 6 статии, от които 5 от тропиновата подгрупа и 1 от екгониновата подгрупа (коакайн хидрохлорид). Във фармакопеята са описани също 5 монографии за пуринови алкалоиди (2 форми на кофеин, 2 форми на теофилин и 1 статия за теобромин), 2 статии за имидазолови алкалоиди (пилокарпин хидрохлорид и пилокарпин нитрат), 3 статии за хинолинови алкалоиди (хинин хидрохлорид, хинин сулфат, хинидин сулфат). От пиридиновите алкалоиди във Ph. Eur. 7 има само 2 алкалоида (лобелин хидрохлорид и никотин).

**Полусинтетични продукти от растителни вещества.** Броят на статиите за полусинтетични субстанции във Ph. Eur. 7, получени чрез химична модификация от природни вещества, са дадени в Таблица 4.

Общият брой на монографиите за полусинтетични субстанции от въглехидрати е 91. От монозахаридите преобладаващи са производни на глюконовата киселина (калциев глюконат, железен глюконат и други). Включена е статия за

трибенозид (от глюкоза) и цитарабин (от арабиноза). Производните от дизахаридите са предимно от захароза (захарозен монопалмитат, захарозен стеарат, сукраза) и глюкопиранозил глуцитол (малтитол и изомалтитол). Полусинтетичните продукти от захарни алкохоли са преобладаващи от глицерол и сорбитол като полисорбати и сорбитани, които се прилагат предимно във фармацевтичното производство като помощни вещества. Най-много статии за полусинтетични производни, включени във фармакопеята, са от хомополизахариди (33) (основно производни на целулоза и нишесте).

**Таблица 4.** Полусинтетични субстанции от природни вещества (*Semisynthetic substances*) по химични групи, включени във Ph. Eur. 7 и допълненията

Полусинтетични вещества по химични групи	Брой на статиите
Монозахариди	12
Дизахариди	12
Захарни алкохоли	20
Хомополизахариди	33
Хетерополизахариди	14
<b>Общо:</b>	<b>91</b>
Висши мастни киселини (ВМК)	26
Висши мастни алкохоли (ВМА)	10
Естери на ВМК с ВМА	3
<b>Липиди</b>	<b>19</b>
<b>Общо:</b>	<b>58</b>
<b>Органични киселини</b>	<b>16</b>
<b>Общо:</b>	<b>16</b>
Прости феноли	3
Хидроксибензоени киселини	14
Лигнани	1
Кумарини	3
<b>Флавоноиди</b>	<b>1</b>
<b>Общо:</b>	<b>22</b>
Терпени	8
<b>Сапонини</b>	<b>2</b>
<b>Общо:</b>	<b>10</b>
<b>Алкалоиди</b>	<b>57</b>
<b>Общо:</b>	<b>57</b>
<b>Общо:</b>	<b>254</b>

Полусинтетичните субстанции от хетерополизахариди (общо 14 броя) са от растителен произход (гуар галактоманан и натриев алгинат) и от животински произход – производните на хепарина (9 броя) и 3 други животински продукта (натриев хиалуронат, хитозан хидрохлорид и хондроитин натриев сулфат).

Във фармакопеята има общо 58 монографии за производни на различни ВМК, ВМА, техни естери и липиди. От тях за ВМК са 26 статии (основно соли на каприловата, ундециленовата, лауриновата, палмитиновата и стеариновата киселини), за ВМА – 10 (соли и естери на октилдодеканол, лаурилов, цетилов, стеарилов и олеилов алкохоли или смеси от тях с натрий и различни киселини), за техни естери – 3 и за липиди – 19 статии (различни изкуствено получени моно-, ди- и триестери на глицерола с различни ВМК и макроголи или смеси от тях). Всички полусинтетични субстанции от ВМА, ВМК и липиди нямат лечебни свойства и се използват основно като помощни средства.

Прави впечатление относително високият брой на статиите за полусинтетични производни от органични киселини (16 монографии). Това са соли на аскорбинова, млечна, лимонена киселина и производни на винена и никотинова киселина. Прилагат се предимно като помощни вещества, регулатори на киселността, консерванти и овкусители.

От полусинтетичните производни от природни фенолни съединения най-голям е броят на продуктите от ароматни киселини (14), предимно естери на хидроксибензоената киселина (парабени) – широко използвани като консерванти. Три са статиите за полусинтетични производни на салициловата киселина, при-

лагани като аналгетични и противовъзпалителни средства.

Много малък е броят на монографиите за полусинтетични продукти от терпени и терпеноиди (общо 10). От първите има само 2 статии за терпени (камфора и ментол) и 6 статии за естери на различни изомерни форми на дитерпена то-коферол. Полусинтетичните субстанции от сапонини, включени във Ph. Eur. 7, са само 2 броя (амониев глициризат и еноксолон).

Много голям е броят на статиите за полусинтетични производни от най-важната от медицинска гледна точка група на алкалоидите (57). Според химичния си строеж те се разпределят по групи, както е посочено в Таблица 5.

**Таблица 5.** Полусинтетични субстанции от различните групи природни алкалоиди, включени във Ph. Eur. 7 и допълнението

Група полусинтетични алкалоиди	Брой на статиите
Дитерпенови алкалоиди	2
Аналози на ефедрин	5
Никотин и никотинова киселина	3
Тропанови алкалоиди	11
Хинолизидинови алкалоиди	1
Изохинолинови алкалоиди	13
Индолни алкалоиди	7
Ергоалкалоиди	9
<u>Пуринови алкалоиди</u>	<u>6</u>
<b>Общо:</b>	<b>57</b>

Както се вижда от таблицата, най-много статии във фармакопеята са за полусинтетични продукти от изохинолинови алкалоиди (13) (основно полусинтетични производни на алкалоидите от опий), на второ място са монографиите за полусинтетични субстанции от тропанови алкалоиди (11).

От индолните алкалоиди са включени 16 статии за полусинтетични производни, които могат да се разделят на две подгрупи: индолни алкалоиди от висши растения (7 броя) и ергоалкалоиди от ръжено рогче (9 броя).

Следващата група по брой на статиите са полусинтетичните субстанции от пуринови алкалоиди (6 монографии) (теофилин етилендиамин, теофилин етилендиамин хидрат, етофилин, проксифилин, дипрофилин и пентоксифилин).

Други монографии за полусинтетични продукти са от 2 дитерпенови алкалоида, аналоги на известния с противотуморното си действие паклитаксел (доцетаксел безводен и трихидрат), 3 полусинтетични субстанции от пиридиновия алкалоид никотин и един синтетичен аналог от хинолизидиновите алкалоиди (границетрон хидрохлорид).

### **Заключение**

Сравнителният анализ на фармакопейните статии за чисти вещества от лечебни растения и полусинтетични производни от тях, включени в Европейската фармакопея 7 (Ph. Eur. 7), показва непрекъснато повишаване на броя на монографиите в отделните издания на фармакопеята (от 147 статии във Ph. Eur. 4 до 377 във Ph. Eur. 7). Те представляват около 19.5% от общия брой на статиите за синтетични и природни вещества, описани във Ph. Eur.

Във Ph. Eur. 7 и допълненията към нея общият брой на статиите за чисти природни вещества е 123, от които най-голям е броят на алкалоидите (46), следван от този за моно- и полизахариди (29), терпени (11) и органични киселини (10). От монографиите за алкалоиди са включени 13 статии за изохинолинови, 8 за индолни, 7 за алкалоиди с азот в страничната верига, 6 за тропанови и 5 статии за пуринови алкалоиди.

Общийят брой на монографиите за полусинтетични производни от природни вещества е 254. От тях най-голям е броят на статиите за въглехидрати (91), от които 33 са за хомополизахариди, 20 за захарни алкохоли, 14 за хетерополизахариди и по 12 статии за монозахариди и дизахариди. След монографиите за въглехидрати най-многобройни са статиите за производни на различни висши мастни киселини, висши мастни алкохоли и липиди (58), следвани от тези за производни на алкалоиди (57), за фенолни съединения (22), за неароматни органични киселини (16).

### **Библиография**

1. European Pharmacopoeia Monographs: Ph. Eur. 4, 2002; Ph. Eur. 5, 2005; Ph. Eur. 6, 2008; Ph. Eur. 7, 2011. EDQM Publication (European Directorate for the Quality of Medicines&Health Care).
2. Карчева Д, Лукова П. Сравнителен анализ на статиите за растителни лечебни drogi (*Herbal drugs*) и препарати от лечебни растения (*Herbal drug preparations*), включени в Европейската фармакопея (Ph. Eur. 7). Наука и младост, Сборник научни съобщения от конкурсна сесия 2014, МУ- Пловдив.(in press).

# Сравнителен анализ на статиите за растителни лечебни drogi (*Herbal drugs*) и препарати от лечебни растения (*Herbal drug preparations*), включени в Европейската фармакопея (Ph. Eur. 7)

Диана Карчева, Паолина Лукова, Ментор: доц. Герасим Китанов

Катедра „Фармакогнозия и фармацевтична химия”, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет – Пловдив

e-mail: Диана Карчева – diana395@abv.bg

## Въведение

Предназначените за лечебни цели растителни drogi, продукти и субстанции от тях трябва да отговарят на редица специфични изисквания, които да гарантират тяхната лечебна ефективност и безопасност за здравето на хората.

Според решенията на редица международни форуми (конференция в Австралия, 1999 г.; симпозиум във Франция, 2000 г. и други) (1,2,3), за да се повиши качеството на drogите и фитопродукти, трябва да се създават аналитични процедури при стандартизацията и да се съблюдават основни правила: растителният материал да е добре идентифициран чрез ботанически и химични показатели, сигурни методи за доказване присъствието на замърсявания, окачествяване на биологично активните компоненти в drogите и др. Световната здравна организация (WHO) разработва и публикува в 5 тома обширни монографии за 147 растителни drogi (4). В тази насока са и статиите (ESCOP Monographs), които се разработват и създават от Европейското научно дружество по фитотерапия (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) (5). Издадени са 115 монографии за растителни drogi, познати под знака SPCs (Specific Product

Characteristics). Към Европейската агенция по лекарствата (EMA) е създадена работна група за растителни лекарствени продукти – Herbal Medicinal Products Committee (HMPC), която разработва, разглежда, приема и предлага на Европейската комисия за приемане на монографии за безопасност и ефективност на растителни drogi (Community Monographs for Herbal Medicinal Products with well-established Medicinal use), общовалидни за страните от Европейския съюз (6).

В ЕС беше създадена Европейска фармакопея, ЕФ (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.) (7), която със заповед № РД – 09350 (ДВ бр. 65 от 1995 г.) на Министъра на МЗ бе въведена като задължителна за България (Ph. Eur. 2). Интересът и напредъкът в окачествяването и приложението на растителните drogi и продуктите от растителен произход в ЕС се изразява във все повече увеличаваща се брой на статиите, включени във всяко следващо издание на фармакопеята.

В България окачествяването на растителните drogi до 1994 г. се извършваше по Български държавни стандарти (БДС) и по валидната в страната Държавна фармакопея X на СССР (8). След 1995 г. това вече се извършва по въведената

като задължителна Европейска фармакопея.

### Цел

Целта на настоящото проучване е да се направи сравнителен анализ на фармакопейните статии за растителни drogi (*Herbal drugs*) и препарати от лечебни растения (*Herbal drug preparations*), включени в Европейската фармакопея 7 (Ph. Eur. 7) по отношение на техния брой, състав на активните вещества,

начин на окачествяване и други показатели.

### Резултати и обсъждане

Прегледът на отделните издания на Европейската фармакопея показва непрекъснато повишаване броя на включените статии за растителни drogi, продукти и субстанции от растения, използвани за лечебни цели или за приложение във фармацевтичната индустрия, както е посочено в Таблица 1.

**Таблица 1.** Брой на статиите за растителни drogi (*Herbal drugs*) и природни растителни препарати (*Herbal drug preparations*) в различните издания на Ph. Eur.

Издание на Ph. Eur.	Растителни drogi ( <i>Herbal drugs</i> )	Препарати от лечебни растения ( <i>Herbal drug preparations</i> )
Ph. Eur. 3, 1997	34	6
Ph. Eur. 4, 2002	117	63
Ph. Eur. 5, 2005	123	82
Ph. Eur. 6, 2008	148	118
Ph. Eur. 7, 2011	170	136

Докато в III издание на Ph. Eur. (1997) са включени 40 монографии за drogi и растителни продукти, от които 34 за drogi, а останалите 6 са за тълсти и етерични масла, в VII издание на Ph. Eur. (2011), общият брой на drogите (*Herbal drugs*) е 170, на препаратите (*Herbal drug preparations*) е 136, като 63 от тях са статии за галенови растителни препарати (тinctури, екстракти, хомеопатични препарати), 33 монографии за етерични масла и 40 статии за растителни и рибни тълсти масла и восъци.

**Растителни drogi (*Herbal drugs*).** Според растителните части статиите за drogите във Ph. Eur. 7 и допълненията се разпределят по следния начин (Таблица 2).

**Таблица 2.** Растителни drogi (*Herbal drugs*) по морфологични групи, включени във Ph. Eur. 7 и допълненията

Морфологична група	Брой на статиите
Обща статия за растителни drogi ( <i>Plantae medicinales, Herbal drugs</i> )	1
Обща статия за растителни чаеве ( <i>Planta ad ptisanam, Herbal teas</i> )	1
<i>Radix, Rhizoma; Bulbus</i>	43
<i>Herba</i>	30
<i>Folium</i>	27
<i>Fructus</i>	19
<i>Flos</i>	16
<i>Cortex</i>	8
<i>Semen</i>	7
<i>Resina, Balsamum</i>	7
<i>Algae, Fungi, Lichen</i>	4
<i>Aloe succus, Opium</i>	3
<i>Gummi</i>	2
<i>Lanugo, Alignin</i>	2
<b>Общо:</b>	<b>170</b>

Както се вижда от таблицата, най-много са дрогите от подземни органи (корени и коренища), последвани от стръкове, листа, плодове и цветове. Има разработени статии за окачествяване на превързочни материали (памук и алигнин), две статии за водорасли (агар и талус от водораслото *Fucus ascophyllum*), три монографии за естествени растителни сокове, които не са претърпели допълнителна обработка (сух сок от *Aloe barbadensis*, сух сок от *A. capensis*, суров опиум), две статии за растителни гуми (арабска гума и трагаканта), седем монографии за смоли и балсами, по една статия за лишеи (исландски лишай), гъби (склероций от пория), плодова кора от портокал.

Според съдържанието на активните вещества, които се съдържат и по които се окачествяват фармакопейните дроги в статиите, се разпределят по следния начин (Таблица 3).

Най-голям е броят на дрогите съдържащи и окачествявани по съдържание на етерични масла (33 монографии). Определянето се извършва чрез дестилация с водна пара и се дава в mL/kg. Освен това понякога маслото допълнително се определя с газова хроматография. Висок е броят и на растителните дроги, които се окачествяват по съдържание на flavonoиди (24 статии). Най-често използваният метод за количествено определяне е спектрометричен с разтвор на алуминиев трихлорид, но все повече се заменя с BETX. Като стандарт за сравняване в повечето случаи се използва хиперозид (кверцетин-3-O-галактозид). На трето място по брой на монографиите са дрогите, съдържащи полизахариди: гуми, морски водорасли и слузни вещества (17 броя). За окачествяване на съдържа-

нието на слузните вещества е възприет методът Индекс на набъване (Swelling index, SI). Редица дроги се окачествяват по хидроксикианелени киселини, техни депсиди или гликозиди на такива съединения: ехинакозид (*Echinaceae angustifoliae radix*), хлорогенова к-на, цинарин (*Cynarae folium*) и др. В четири дроги все още се определят само екстрактивни вещества, които не дават представа за съдържанието на съставките, определящи действието и приложението на дрогата. В три от монографиите, съдържащи силно горчивите секоиридоиди, се определя показателят Индекс на горчивина, (Index Amara, IA) (*Gentianae radix*, IA минимум 10000). При талус от Келп (*Fucus vel Ascophyllum*) се определя съдържание на йод (мин. 0.03% и макс. 0.2% тотален йод).

**Препарати от лечебни растения (Herbal drug preparations).** Във Ph. Eur. 7 и допълненията към нея са включени 136 препарати от лечебни растения (*Herbal drug preparations*) (галенови растителни препарати – тинктури, екстракти, хомеопатични препарати; етерични масла; растителни и животински тълсти масла и восъци). Видът на тези препарати е даден в Таблица 4.

От галеновите препарати най-голям е броят на статиите за суhi екстракти (22 монографии), следвани от монографиите за тинктури (15 статии). Екстрактите се характеризират със съотношението Дрога: Екстракт (Drug: Extract Ratio; DER<sub>native</sub>).

Във фармакопеята се включват монографии за два вида екстракти: стандартизираны (*Standardised*) и окачествени (*Quantified*) екстракти. Стандартизираны са тези екстракти, в които се определя количеството на съединенията, от-

говорни за терапевтичната ефикасност на екстракта и се дават граници „от – до” за съдържанието на активните вещества. Окачествени са тези екстракти, в които харacterните съединения все още не са известни напълно и те могат да са отговорни или не за терапевтичната активност. При тях се изиска минимално съдържание на активните вещества „не по малко от” или се определят две и повече съединения, или групи вещества.

Към „*Pulvis normatus*” се отнасят 4 титрувани прахове от растителни drogi, които се разреждат с индиферентен разредител (най-често лактоза) и са с точно съдържание на активните вещества. Към „*Varia*” се отнасят пчелен мед (*Mel depuratum*), диспергирована и изсушена арабска гума, алгинова киселина (*Acidum alginicum*) и активен въглен (*Carbo activatus*) от различни видове дървесина. Към хомеопатичните продукти се отнасят 9 тинктури майки (*Mother tinctures*) от растенията.

Броят на статиите за етерични масла се увеличава във всяко следващо издание на фармакопеята. Броят на монографиите за липиди и липоиди във Ph. Eur. 7 не се променя съществено в сравнение с броя на статиите във Ph. Eur. 6. За всички растителни масла, освен класическите показатели се дава и процентно съдържание на основните киселини в състава на глицеридите. При рибните масла окачествяването се извършва основно по тотално съдържание на омега-3 киселини и по-специално по минимално процентно съдържание на EPA (Eicosapentaenoic acid; C20:5 n-3) и DHA (Docosahexaenoic acid; C22:6 n-3). Към липоидите се отнасят две статии за пчелен восък (бял и жълт восък), карнауб-

ки восък и четири монографии за ланолин и негови производни.

Според съдържанието на активните вещества във фармакопейните препарати от лечебни растения (*Herbal drug preparations*) статиите се разпределят по следния начин (Таблица 5).

**Таблица 3.** Растителни drogi (*Herbal drugs*) по съдържание на активните съставки, включени във Ph. Eur 7 и допълненията

Съдържание на активни съставки	Брой на статиите
Общи статии за растителни drogi и за растителни чаеве	2
Съдържащи етерични масла	33
Съдържащи flavonoиди	24
Съдържащи слузни вещества	17
Съдържащи алкалоиди	14
Съдържащи хидроксиканелени киселини	11
Съдържащи танини	11
Съдържащи сапонини	11
Съдържащи антрахинони	9
Съдържащи прости фенолни съединения и хидроксибензоени киселини	7
Съдържащи иридоиди	6
Съдържащи сесквитерпенови лактони	4
Съдържащи лигнани	3
Съдържащи кумарини	3
Съдържащи органични киселини	2
Съдържащи антицианидини	2
Съдържащи дiterпени	2
Съдържащи стероли	2
Съдържащи целулоза	2
Съдържащи сърдечно действащи гликозиди	1
Съдържащи серни съединения	1
Съдържащи аминокиселини	1
Съдържащи полиглюкан от гъби	1
Съдържащи йод	1
<b>Общо:</b>	<b>170</b>

**Таблица 4.** Препарати от лечебни растения (*Herbal drug preparations*) и рибни масла по групи в зависимост от начина на приготвяне по Ph. Eur. 7

Група растителни препарати	Брой на статиите
Обща статия за растителни препарати ( <i>Plantae medicinales praeparatae</i> )	1
Обща статия за медицински растения за хомеопатични препарати ( <i>Plantae medicinales ad praeparationes homoeopathicas</i> )	1
Обща статия за тинктури майки за хомеопатични препарати ( <i>Tinctura maternae ad praeparationes homoeopathicas</i> )	1
<i>Extracta siccum</i>	22
<i>Extracta fluidum</i>	5
<i>Extracta spissum</i>	1
<i>Tinctura</i>	15
<i>Pulvis normatus</i>	4
<i>Varia</i>	4
<i>Praeparationes homoeopathicas</i>	9
<b>Общо:</b>	<b>63</b>
Обща статия за етерични масла ( <i>Aetherolea, Oleum aetheroleum</i> )	1
Етерични масла	32
<b>Общо:</b>	<b>33</b>
Обща статия за тълсти растителни масла ( <i>Olea herbaria, Vegetable fatty oils</i> )	1
Липиди (растителни масла)	24
Липиди (рибни масла)	8
Липоиди (восъци и други)	7
<b>Общо:</b>	<b>40</b>

**Таблица 5.** Растителни препарати (*Herbal drug preparations*) по групи според съдържанието на активните вещества по Ph. Eur. 7 и допълненията

Съдържание на активни съставки	Брой на статиите
Общи статии за растителни препарати, медицински растения за хомеопатични препарати и за тинктури майки за хомеопатични препарати	3
Съдържащи захари и полизахариди	3
Съдържащи въглен	1
Съдържащи хидроксибензоени и хидроксиканелени киселини	2
Съдържащи хидроксигидратени производни (антрахинони)	5
Съдържащи flavоноиди и антоциани	6
Съдържащи танини	2
Съдържащи етерични масла	9
Съдържащи смоли и балсами	3
Съдържащи иридоиди	3
Съдържащи сесквитерпенови лактони	1
Съдържащи сапонини	2
Съдържащи алкалоиди	14
Хомеопатични тинктури майки	9
<b>Общо:</b>	<b>63</b>

Както се вижда от таблицата, най-голям е броят на препаратите, съдържащи алкалоиди (14 статии). От тях 6 статии са за екстракти, 4 за тинктури и 4 за титрувани прахове. Всички се окачествяват по активните съставки (алкалоидите) и с изключение на един (*Boldi folii extractum siccum*) са стандартизиирани припарати. Същото се отнася и за съдържащите антрахинони галеновите препарати (5 монографии). За останалите препарати (съдържащи хидроксибензоени производни, flavonoиди, танини, етерични масла, смоли и балсами, иридоиди и сесквитерпенови лактони) във фармакопейните статии се изиска минимално съдържание на активните вещества (окачествени препарати). Въпреки значителния брой (9 монографии) на тинктурите и екстрактите от етерично-маслени дроги, само 2 от тях се охарактеризират по съдържание на етерично масло (*Salviae tinctura, Matricariae extractum fluidum*). Останалите се окачествяват по съдържание на розмаринова киселина (*Menthae piperitae folii extractum siccum, Melissae folii extractum siccum*), по сесквитерпенови киселини като валеренова киселина и по сух остатък. В монографии на три екстракта се изиска съдържание на повече групи фармакологично активни вещества: *Hyperici herbae extractum siccum quantificatum* (съдържание на тотални хиперицини 0,1 до 0,3% като хиперицин, flavonoиди минимум 6% като рутин, флороглуциноли като хиперфорин максимум 6%); *Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum* (съдържание на flavonoиди 22 до 27%, сесквитерпеновия лактон билобалид 2,6 до 3,2%, дитерпените гинколиди A, B, C 2,8 до 3,4%, гинковата киселина максимум

5 ppm); *Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum* (номинално съдържание на силимарин 30-65%).

### Заключение

Сравнителният анализ на фармакопейните статии за растителни дроги (*Herbal drugs*) и растителни препарати (*Herbal drug preparations*) показва непрекъснато повишаване на броя на монографиите в отделните издания на Европейската фармакопея (от 40 статии във Ph. Eur. 3 до 306 във Ph. Eur. 7). Те представляват около 16 % от общия брой на фармакопейните статии.

В последното издание Ph. Eur. 7 и допълненията към него общият брой на статиите за растителни дроги (*Herbal drugs*) е 170, от които най-голям е броят на дрогите от подземни органи (43). Най-висок е броят на дрогите, съдържащи етерично масло (33), flavonoиди (24) и слузни вещества (17). Общият брой на препаратите (*Herbal drug preparations*) във Ph. Eur. 7 и допълненията е 136, от които 63 статии за галенови препарати, 33 монографии за етерични масла и 40 статии за растителни и животински тълсти масла и восъци. Според съдържанието на активните вещества във фармакопейните галенови препарати най-голям е броят на препаратите, съдържащи алкалоиди (14 статии).

Важен извод е въвеждането на все по-точни съвременни инструментални методи за анализ на активните компоненти в дрогите и растителните препарати. Основните използвани методи са спектрометрични (при фенолните вещества), газова хроматография (за етерични масла) и ВЕТХ за почти всички други групи вещества.

## **Библиография**

1. Guidelines for quality specifications of plant materials and preparations. World Health Organization. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of Herbal Medicines. Manila, Philippines, 5-9 October, 1992.
2. Herbal Medicine into the new Millenium Conference. An International forum on the science, regulation, production & clinical application of medicinal plants. Lismore NSW, Australia, 16-18 June, 1999.
3. International Symposium: Herbal Medicinal Products: Quality evaluation. Nice, France, 16-17 November, 2000.
4. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Geneva, vol.1, 1999; vol. 2, 2002; vol. 3, 2007; vol. 4, 2009; vol. 5, 2010.
5. ESCOP Monographs, 2-nd Ed. 2003; Supplement 2009, Thieme, Germany. ([www.escop.com](http://www.escop.com)).
6. European Medicines Agency. EMA/HMPC. Community Monographs for Herbal Medicinal Products with well-established Medicinal use. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).
7. European Pharmacopoeia Monographs. EDQM Publication (European Directorate for the Quality of Medicines&Health Care): Ph. Eur.3, 1997; Ph. Eur.4, 2002; Ph. Eur. 5, 2004; Ph. Eur. 6, 2008; Ph. Eur. 7, 2011.
8. Николов С., Гусев Ч., Китанов Г., Асенов И. Стандартизация на растителните drogi в България – състояние, проблеми, съвременни изисквания. Фармация, 1994, 1-2, 42, 49-54.

# Адхезивни молекули и антиадхезивна терапия

---

Александър Дончев, Катя Стефанова, Гинка Делчева, Ръководител: Ана Манева

Катедра „Химия и Биохимия”, Фармацевтичен факултет, МУ – Пловдив

Клетъчната адхезия е ключово събитие за осъществяване на нормалните клетъчни функции, но също така и при възпалителни процеси, инфекции, автоЭимунни, туморни заболявания, сърдечносъдови нарушения и диабет. Генетични дефекти в експресията на адхезивни клетъчни рецептори (АКР) са свързани с имунен дефицит и други нарушения (1). Основните класове адхезивни молекули са членове на имуноглобулиновата суперфамилия, селектини и интегрини. Тези АКР често се свързват с ко-рецептори, които са АКР, или с молекули от екстраклетуларния матрикс (ЕЦМ) (2-4).

**1. Имуноглобулинова суперфамилия** – това е семейство адхезивни рецептори с множество функции. Тук принадлежат Т-клетъчния рецептор, образуващ комплекс със CD3. Други представители са ICAM-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule-1) и ICAM-2 (Intercellular Cell Adhesion Molecule-2), които са корецептори на левкоцитния интегринов рецептор LFA-1 (Leucocyte Function Antigen-1). ICAM-2 се свързва само с LFA-1, докато ICAM-1 може да взаимодейства и с друга интегрина молекула – Mac-1. ICAM-1 може да бъде експресиран върху Т- и В-лимфоцити, моноцити, ендотелни клетки, фибробласти и др. и неговата индукция при възпалението е важен механизъм на регулация на LFA-1 взаимодействията. Синтезата на ICAM-1 се индуцира от медиатори на възпалението – полизахариди, интерферон- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . VCAM-1 (Vascular

Cell Adhesion Molecule-1) е също член на това семейство и се индуцира върху ендотелните клетки също от медиатори на възпалението, където участва с партньор – интегрина VLA-1 (Vascular Leucocyte Antigen-1) (2-4).

**2. Интегрини** – хетеродимерни молекули, съдържащи нековалентно асоциирани  $\alpha$ - и  $\beta$ -субединици, които участват в междуклетъчната адхезия и в клетъчните контакти с извънклетъчния матрикс. Към тази група принадлежат 3 подгрупи – VLA, LEUCAM и цитоадхезини.

VLA (Very Late Activated) – групата е наречена така, тъй като адхезивните молекули се експресират *in vitro* върху лимфоцитите 1-2 седмици след антигенната стимулация. Тези интегрини не само опосредстват клетъчната адхезия, но и осъществяват стимулация на Т-клетъчните функции по комбиниран с Т-клетъчния рецептор/CD3 механизъм. Структурните области на интегрините съответстват на лиганда по такъв начин, че свързват пептиди със секвенция Arg-Gly-Asp (5).

Групата LEUCAM включва 3 члена – LFA-1 ( $\alpha$ L $\beta$ 2, CD11aCD18) с лиганди ICAM-1, ICAM-2 и ICAM-3; Mac-1(CD11bCD18) с лиганди ICAM-1 и ICAM-3, фибриноген и c3bi; p150, 95 ( $\alpha$ X $\beta$ 2, CD11cCD18) с лиганди фибронектин и c3bi. Тази група е известна още като левкоцитни интегрини, защото те се експресират само върху бели кръвни клетки. LFA-1 се намира върху поли-

морфонуклеарни левкоцити, моноцити, естествени килъри, Т-лимфоцити. Той отговаря за Т-килърната функция, Т-хелперната активност, В-лимфоцитните отговори, естествената килърна активност, антитяло-зависимата цитотоксичност, адхеренцията на левкоцитите към ендотелните клетки (2-4).

Интегрините инициират клетъчни сигнали, опосредствани от фокалната адхезивна киназа (ФАК). По този начин се провеждат сигнали на възпалителния процес, например посредством IL-1 след свързването му с рецептора. Интегрините, рецепторите за про-възпалителни цитокини и ФАК са асоциирани с други актин-свързващи белтъци и адапторни белтъци в сигнален комплекс (7).

**3. Селектини** – молекули, опосредстващи адхезията на левкоцитите от кръвния поток към съдовите стени чрез лабилни връзки. Представители са L-, E- и P-селектините. L-селектинът е левкоцитна молекула, която има няколко наименования – LECCAM (Lectin Cell Adhesion Molecule-1), LAM (Leucocyte Adhesion Molecule-1) и CD62L. E-селектинът се намира единствено върху ендотелни клетки и се означава като ELAM-1 (Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1) или CD62E. P-селектинът може да има ендотелен или тромбоцитен произход. Негови синоними са: PADGEM (Platelet Activation-Dependent Granular External Membrane), GMP-140 (Granular Membrane Protein-140) или CD62P. Счита се, че активирането на L-селектина преминава в клетъчен сигнал, активиращ  $\beta$ -2-интегриновите отговори, осигуряващи по-нататъшните адхезивни събития по време на възпалението. P-селектинът регулира синтеза на тромбоцит-активиращия фактор (PAF) и

улесянява фагоцитозата на тромбоцитите от моноцити. При дефицит на селектини са нарушени адхезивните събития, осигуряващи „търкалянето” (rolling) и преминаването на левкоцитите извън съдовите стени (2, 7).

**4. CD44** – семейство мембрани гликопротеини, експресирани върху бели кръвни, епителни клетки, миоцити, фибробласти, които участват в клетъчно-матриксни и междуклетъчни взаимодействия (2, 7).

### **Промени в клетъчната адхезия при ревматоиден артрит и диабет и антиадхезивна терапия**

Основните функции на АКР при ревматоидното възпаление са:

- 1) опосредстване прикрепянето на lining-клетките към тяхното обкръжение и съдействие на взаимодействието между подплатяващите клетки и хрущяла;
- 2) освобождаване на протеази, деструктиращи тъканта;
- 3) роля на рецептори за микроорганизми и аденоовируси, причиняващи артрити.

Установени са различия в експресията на АКР върху нормална и възпалена синовиална мембра, а също така и между различните видове клетки от възпалената синовиална мембра, между лимфоцитите от периферната кръв и синовиалната течност. При РА е характерна неоваскуларизация в синовиалната тъкан, която ангажира специфични адхезивни молекули –  $\beta$ 1-интегрини,  $\alpha$ V $\beta$ 3, E-селектин, селектин-отнасящи се глюкоконюгати, включващи Lewisy/H и меланомната клетъчна адхезивна молекула (MUC18), VCAM-1 и PECAM-1 (platelet-endothelial adhesion molecule 1). Експресията на АКР при РА е стимулирана от про-възпалителни цитокини – TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-1. Инхибирането на

сигнални пътища на клетъчната адхезия при РА се счита обещаваща стратегия за ограничаване възпалителните и деструктивни промени (8, 9).

Анти-адхезивната терапия използва различни стратегии при РА:

- 1) моноклонални антитела срещу АКР;
- 2) ниско-молекулни антагонисти на АКР;
- 3) съединения, инхибиращи активната свързваща последователност (RGD) в интегрините;
- 4) намеса в посттрансляционната преработка на RhoA;
- 5) използване на инхибитори на кинази;
- 6) промоторите на гените за Е-селектин, VCAM-1 и ICAM-1 съдържат NF-кВ-ДНК-свързваща активност, която провежда сигналите за възпаление и окислителен стрес, придвижаващи проявите на РА. NF-кВ-е неактивен в комплекс с инхибитора си – IкВ. Фосфорилирането на инхибитора води до бързото му протеолитично разграждане и освобождаване на активен NF-кВ. Перспективни се считат стратегии, възпрепятстващи по различен механизъм активирането на NF-кВ – блокиране протеолизата на IкВ, използване аналоги на АКР, инхибиране сигналите на провъзпалителните цитокини, използване на антиоксиданти и други (8, 9).

Диабетът протича със слаб хроничен възпалителен процес и окислителен стрес, които са едни от основните причини за настъпващите усложнения. Има данни за пряка връзка между промените в клетъчната адхезия и състоянията на хипертония, метаболитен синдром и хипералбуминемия, ретинопатия (10). Аномални серумни нива на някои разтворими адхезивни молекули (sICAM-1, sVICAM-1, sE-селектин, sP-селектин, sL-селектин) са открити при пациенти с диабет тип 2. Нивата на разтворими адхе-

зивни молекули зависят от гликемичния контрол, нарушения в липидния метаболизъм, затлъстяване и инсулинова резистентност (10-12). Механизмите на клетъчна адхезия при диабет са под контрол на про-възпалителни цитокини. Принципно подходите на антиадхезивната терапия при диабет и РА са еднакви. Антиадхезивен ефект е намерен чрез блокиране на АКР с антитела и разтворими форми на рецепторите, чрез намеса в сигнални механизми с използване на глюкокортикоиди и нестероидни противовъзпалителни медикаменти, използвани са т. нар. „antisense” нуклеотиди за намеса в генната експресия, антиоксиданти (8, 11).

### **Сравнение на серумното съдържание на sRAGE при РА и диабет**

Диабетът и РА имат различна етиология и клинична картина, но и двете заболявания протичат с възпалителен процес, окислителен стрес, хипертония, сърдечно-съдови усложнения и атеросклероза (13, 14).

Белъците с напреднало гликиране (Advanced glycation end products - AGEs) се образуват по време на възпаление и могат да бъдат установени при диабет и РА и да участват в развитието на сърдечно-съдови заболявания като се считат за ранен маркер на настъпващи усложнения (11, 12). RAGE (Receptor for advanced glycation end products) е рецептор за AGEs и участва в клетъчната адхезия с партньори Mac-1 и ICAM-1 (15). Този рецептор е с повишена експресия при диабет и РА като провежда сигнали на възпалението и окислителния стрес (16-18). RAGE има множество лиганди, които опосредстват ефектите на AGE, и

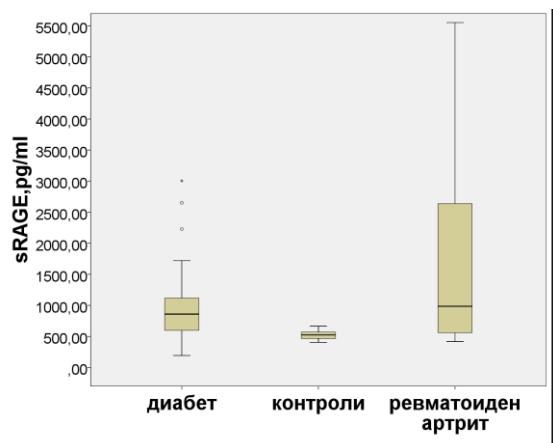
се експресира върху много клетъчни видове – съдови ендотелни клетки, гладкомускулни клетки, макрофаги и др. Лигандите за RAGE са AGEs, семейството белтъци на S100/калгранулин, амфотерин и пептида амилоид- $\beta$  (18). RAGE играе съществена роля в иницииране на възпалението и активиране на ендотела, което е предпоставка за развитие на атеросклероза при пациенти с диабет и РА (18). Ендогенно секрецираната или протеолитично отцепената от мембранныта форма на рецептора (sRAGE) упражнява протективни ефекти като блокира сигналите на RAGE (9). sRAGE е използван като маркер за мониториране активността на болестния процес и като мишена за терапия (11). Ниски нива на sRAGE в плазмата корелират с влошаване на ос-

новния болестен процес при диабет (5) и РА (8) и са съчетани с коронарна болест и настъпване инфаркт на миокарда (16). Известно е, че при болни от диабет основните лиганди на RAGE са AGE, докато при РА е доказано свързване на RAGE с S100/калгранулин (15, 19). Също така при диабет тип 2 за разлика от РА има слаб хроничен възпалителен процес. В литературата няма данни, съпоставящи нивата на sRAGE при болни с РА и диабет.

В наше проучване съпоставихме резултатите от определяне серумното съдържание на sRAGE при 80 болни с диабет, 55 болни с РА и 21 здрави контроли. Получените данни са сравнени на Табл. 1 и Фиг. 1:

**Табл. 1.** Сравнение на стойностите на sRAGE при здрави контроли и болни с диабет и ревматоиден артрит.

Групи	sRAGE, pg/ml	P
Здрави контроли (n = 21)	529,3 ± 79,5	
Ревматоиден артрит (n = 55)	985,2 (559,6 – 2703,5)	< 0,001
Здрави контроли (n = 21)	529,3 ± 79,5	
Диабет (n = 80)	859,7 (597,0 – 1124,5)	< 0,001
Диабет (n = 80)	859,7 (597,0 – 1124,5)	
Ревматоиден артрит (n = 55)	985,2 (559,6 – 2703,5)	> 0,1



**Фиг. 1.** sRAGE при здрави контроли, диабет и ревматоиден артрит.

Резултати показват, че нивата на sRAGE са с 62% (диабет) и с 86% (РА) по-високи в сравнение със здравите контроли. sRAGE е с 14% по-високи нива при РА, но разликата няма статистическа достоверност (Фиг. 1 и Табл. 1). Болните са обща група, без да са разпределени според активността на основния болестен процес и степента на настъпили усложнения. Допълнителни изследвания са необходими, за преценка на значението на активността на заболяването, терапията и съпътстващите усложнения при

двете заболявания, за преценка информативността на показателя.

Получените данни ясно показват, че при диабет и РА има увеличение в експресията на RAGE, преценена по серумните нива на разтворимия receptor. Този показател би бил полезен за мониторинг и ранно улавяне промяна в активността на болестния процес, тъй като намаляването нивата на sRAGE отговарят на влошаване състоянието на болници (8, 12, 19).

### Библиография

1. Arnaout MA. Leukocyte adhesion molecules deficiency: its structural basis, pathophysiology and implications for modulating the inflammatory response. *Immunol Rev.* 1990; 114: 145-180.
2. Манева А. Адхезивни клетъчни рецептори: Видове, химична природа и биологични функции. Педиатрия. 1998; 3: 9-13.
3. Манева Л, Манев В, Манева А. Промени в клетъчната адхезия при канцерогенеза. Онкологос. 2000; 3: 27-32.
4. Fowl D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis & Rheumatism.* 2004; 50(12): 3762-3771.
5. McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, Basran RS, Pearce C, Orvold J, Devilliers J, Prasad K. Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST elevation myocardial infarction patients. *Int J Angiol.* 2009; 18 (4): 187-192.
6. Lu X, Lu D, Scully MF, Kakkar VV. Integrins in drug targeting-RGD templates in toxins. *Curr Pharm Des.* 2006; 12 (22): 2749-2769.
7. Cronstein BN, Weissman G. The adhesion molecules in inflammation. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 147-157.
8. Pullerits R, Bokarewa M, Dahlberg L, Tarkowski A. Decreased levels of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with rheumatoid arthritis indicating deficient inflammatory control. *Arthritis Research & Therapy.* 2005; 7: R817-R824.
9. Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K. Kinetics, role and therapeutic implications of endogenous soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetes. *Curr Drug Targets.* 2007; 8 (10): 1138-1143.
10. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest.* 2001; 108: 949-955.
11. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res.* 2003; 93: 1159-1169.
12. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Ayala GV, Escalante-Acosta BA. Correlation between circulating adhesion molecule levels and albuminuria in type 2 diabetic normotensive patients. *Med Sci Monit.* 2007; 13 (8): CR349- CR352.
13. Okamoto H, Hoshi D, Kiire A, Yamanaka H, Kamatani N. Molecular targets of rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2008; 7 (1): 53-66.
14. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, Kyrikou EK, Georgopoulos G, Protoporou AS, Vasileios F, Sandoo A, Tentolouris NS, Myron M, Sfikakis PP, Panoulas, Chryssohoou. Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Versus Diabetes : A Comparative Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 1702-1708.
15. Frommhold D, Kamphues A, Hepper I, Pruenster M, Lukic IK, Socher I, Zablotskaya V. 1 RAGE and ICAM-1 cooperate in mediating leukocyte recruitment during acute inflammation in vivo. *Blood.* 2010; 116 (5): 841-849.
16. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis.* 2012; 224 (2): 309-317.
17. Szekanecz Z, Haines GK, Lin TR, Harlow LA, Goerdt S, Rayan G, Koch AE. Differential distribution of intercellular adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-2, and ICAM-3) and the MS-1 antigen in normal and diseased human synovia. Their possible pathogenetic and clinical significance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (2): 221-23.
18. Vazzana N, Santilli F, Cuccurullo C, Davi G. Soluble forms of RAGE in internal medicine. *Intern Emerg Med.* 2009; 4: 389-401.
19. Grossin N, Wautier MP, Meas T, Guillausseau PJ, Massin P, Wautier JL. Severity of diabetic microvascular complications is associated with a low soluble RAGE level. *Diabetes Metab.* 2008; 34 (4): 392-395.

# Лактоферинът като регулатор на тромбоцитната гликолиза

Красимир Боянов, Ръководител: Ана Манева

Катедра „Химия и биохимия”, Фармацевтичен факултет, МУ – Пловдив

e-mail: Красимир Боянов – [krasi.boyanov@abv.bg](mailto:krasi.boyanov@abv.bg)

## Въведение

Лактоферина (Лф) е катионен, 80 кДа, желязо-свързващ гликопротеин, който се открива във всички екзокринни секрети, в различни концентрации и притежава редица противовъзпалителни, имуномодулаторни и антимикробиални свойства (1). Проявява и инхибиторен ефект върху тромбоцитната агрегация (2), която често причинява усложнения при атеросклероза, диабет, сърдечносъдови заболявания и рак (3).

Антикоагулационната активност на Лф се опосредства от предварителното му взаимодействие с тромбоцитни мембрани рецептори (2, 4). Инхибирането на тромбоцитната агрегация се наблюдава при концентрации на Лф не по-ниски от 5 nM (2). Подобни концентрации са близки до физиологичните в кръвта (1 – 3 nM) и могат лесно да се достигнат при патологични състояния, когато Лф се освобождава локално от вторичните гранули на левкоцитите (2).

Тромбоцитната агрегация представлява натрупване на тромбоцити в хемостатичен тромб на база формиране на множество тромбоцит-тромбоцит взаимодействия (5). Тромбоцитната агрегация се опосредства от интегрина  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , който свързва различни екстрацелуларни макромолекулни лиганди включително фибриноген и фактора на фон Вилебранд (5). Димерната структура на фибриногена и мултимерната структура на фактора на

фон Вилебранд позволява тези лиганди да свържат кръстосано тромбоцитите и да се образува тромбоцитен агрегат (5).

Leveugle и съавт. (1993) доказват, че Лф не участва в сигнални комплекси с GPIb/GPIIa и затова не предотвратява свързването на фибриногена към активираните тромбоцити (2). Maneva и съавт. (1993) и Leveugle и съавт. (1993) доказват, че тромбоцитите свързват специфично Лф, като установяват наличието на два типа свързващи места за Лф (2, 4).

Лф взаимодейства също с мембрани рецептори по повърхността на еритроцитите (6) и полиморfonуклеарните левкоцити (7). Един от ефектите на това взаимодействие при еритроцитите е стимулация на гликолизата, която се наблюдава при концентрации на Лф от 50 до 100 nM и се изразява в повишена продукция на лактат (6).

## Цел

Целта на настоящето изследване е да се установи дали Лф играе ролята на стимулатор на гликолизата при неактивирани тромбоцити и при какви концентрации проявява този ефект.

## Материал и методи

### Изолиране на тромбоцити

Тромбоцити бяха получени от човешка кръв на здрави донори използвайки натриев цитрат. Богата на тромбоцити плазма беше отделена чрез центрофуги-

ране при 400 g за 10 мин. и след повторно центрофугиране за 15 мин. при 1100 g бяха получени тромбоцитите (4). След трикратно промиване с 1 mM EDTA/фосфатно-солеви буфер (PBS), pH 7,4, и веднъж с PBS pH 7,4, тромбоцитите бяха разтворени в 50 mM PBS (4) до крайна концентрация  $25 \times 10^6$  клетки/мл. Всички процедури бяха проведени на стайна температура.

#### *Инкубиране на тромбоцити*

Инкубационната смес беше с общ обем 1 мл. и съдържаше: тромбоцити –  $25 \times 10^6$  клетки; глюкоза – 10 mM; Лф – 0-200 nM; 50 mM PBS pH 7,4. Времето за инкубиране беше 30 мин. при температура 37° C (8). Пробите несъдържащи Лф (Лф – 0 nM) представляваха контролите спрямо които се определяше влиянието на Лф върху тромбоцитите.

#### *Определяне съдържанието на лактат в тромбоцити*

След изтичане времето за инкубация, пробите бяха центрофугирани за 10 мин. при 2000 g (6). Утаените тромбоцити бяха ресуспендираны в 0,4 ml 10% трихлороцетна киселина (6). За цялостно утайване, пробите бяха охладени на лед за 10 мин. и центрофугирани отново при същите условия (6). 0,1 ml от супернатантата беше използван в понататъшното определяне съгласно протокола на Sigma-Aldrich. Методът се базира на редукция на пирувата в присъствие на НАДН и лактат дехидрогеназа (ЛДХ). За да се определи лактата, реакцията се провежда в излишък на НАД<sup>+</sup>, като абсорбцията на получаващия се НАДН се измерва при 340 nm дължина на вълната. Резултатите се изчисляват съобразно приложената в теста формула и се представяха в μM.

## **Резултати**

$25 \times 10^6$  клетки бяха инкубиирани в присъствие на 10 mM глюкоза и различни концентрации Лф – 0-200 nM. Ефектът на Лф върху тромбоцитната гликолиза беше определен чрез измерване на образувания се лактат. От резултатите представени в табл. 1 се вижда, че Лф проявява стимулиращ ефект върху гликолизата във всяка една от приложените концентрации.

**Табл. 1.** Продукция на лактат и съответстваща стимулация на гликолизата в присъствие на различни концентрации Лф. n – брой повторения; SD – стандартно отклонение; p – ниво на значимост.

Лф, nM (n=7)	Лактат, μM (x ± SD)	p	Стимулация, %
0	$1,531 \pm 0,851$	0	-
15	$3,238 \pm 1,985$	> 0,05	111,46
25	$2,412 \pm 0,403$	< 0,001	57,51
50	$1,817 \pm 0,936$	> 0,1	18,60
100	$3,095 \pm 1,705$	< 0,025	102,15
200	$1,800 \pm 0,407$	> 0,1	17,57

Най-голяма продукция на лактат се наблюдава при концентрации на Лф 15 nM и 100 nM, съответно – 3,238 μM ( $> 0,05$ ) и 3,095 μM ( $< 0,025$ ) лактат. Ефектът е достоверен при концентрации на Лф 25 nM и 100 nM.

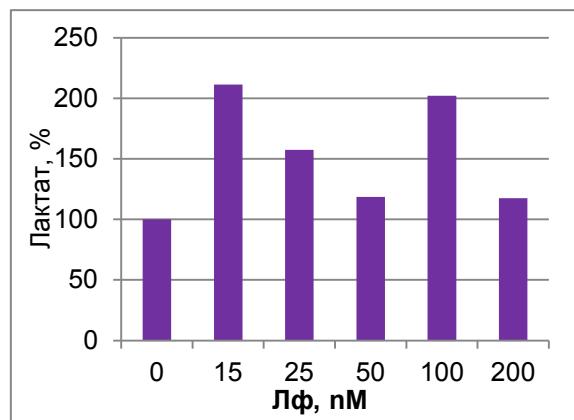
## **Обсъждане**

Положителната корелация между концентрацията на добавения Лф и образувания се лактат в еритроцити (6), както и факта, че аеробната гликолиза е необходима за нормалното функциониране на тромбоцита (9) доведоха до предположението, че Лф ще оказва стимулиращ ефект върху гликолизата и при тромбоцити. Получените резултати потвърждават това предположение.

Както се вижда от фиг. 1, има два пика на продукция на лактат – при 15 nM Лф и при 100 nM Лф, което съответства на установените два типа свързващи места за Лф (4) (едното свързващо при високи концентрации на Лф, а другото – при ниски). Подобни две места с различен афинитет към Лф са установени и при полиморфонуклеарните левкоцити (7).

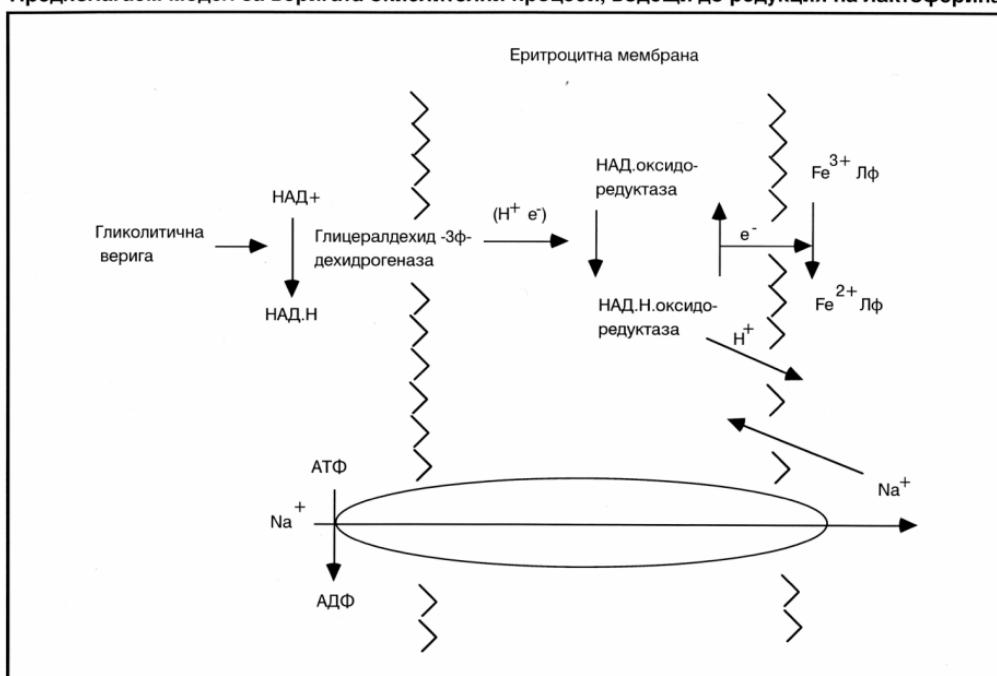
Все още не се знае как Лф стимулира гликолизата при тромбоцити. При еритроцити този ефект се медиира от Лф-рецепторното взаимодействие: Лф като краен мембраният акцептор на електрон транспортна верига, стимулира гликолизата възстановявайки НАД<sup>+</sup> (6). Fe<sup>3+</sup>Лф приема e<sup>-</sup> от НАДН, генериран при глицералдехид-3-фосфат дехидрогеназната

реакция (6). Този e<sup>-</sup> редуцира Fe<sup>3+</sup>Лф до Fe<sup>2+</sup>Лф, като тази редукция е необходима за Лф-рецепторното взаимодействие (фиг. 2) (6). Подобен механизъм на действие предполагаме и при тромбоцити.



**Фиг. 1.** Стимулация (%) на продукцията на лактат в присъствие на различни концентрации Лф. Концентрацията на лактат в отсъствие на Лф приемаме за 100%.

Предполагаем модел за веригата окислителни процеси, водещи до редукция на лактоферина



**Фиг. 2.** Предполагаем модел за окислителните процеси, водещи до редукция на Лф и стимулация на гликолизата в еритроцити (10).

Лф е мултифункционален цитокин, който се намесва в контрола на множество сигнални пътища. Бъдещи проучвания ще бъдат посветени за изясняване на клетъчните сигнали, които използва Лф при стимулиране на гликолизата в тромбоцитите.

### **Изводи**

Лф се явява стимулатор на тромбоцитната гликолиза. Този ефект на Лф се наблюдава при всички приложени концентрации, като най-значима стимулация се наблюдава при 15 nM Лф и 100 nM Лф.

### **Библиография**

1. Aguilera A, Brock JH. Lactoferrin: Antimicrobial and Diagnostic Properties. *Biotechnol Appl*. 2001 April; 18(2):76-83.
2. Leveugle B, Mazurier J, Legrand D, Mazurier C, Montreuil J, Spik G. Lactotransferrin binding to its platelet receptor inhibits platelet aggregation. *Eur J Biochem*. 1993 May; 213(3):1205-1211.
3. Chakrabarti R, Das SK. Advances in antithrombotic agents. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2007 Jul; 5(3):175-85.
4. Maneva A, Taleva B, Manev V Sirakov L. Lactoferrin binding to human platelets. *Int J Biochem*. 1993 May; 25(5):707-712.
5. Offermanns S. Activation of Platelet Function Through G Protein-Coupled Receptors. *Circ Res*. 2006 Dec; 99(12):1293-1304.
6. Maneva A, Taleva B, Maneva L. Lactoferrin-Protector against Oxidative Stress and Regulator of Glycolysis in Human Erythrocytes. *Z Naturforsch C*. 2003 Mar-Apr; 58(3-4):256-262.
7. Maneva A, Sirakov L, Manev V. Lactoferrin binding to neutrophilic polymorphonuclear leucocytes. *Int J Biochem*. 1983; 15(7):981-984.
8. Cesar JM, Pallares E, Rubi J, Navarro JL. Lactate production by thrombin-activated platelets of patients with primary thrombocythemia. *Thromb Res*. 2006; 118(3):335-339.
9. Doery JCG, Hirsh J, Cooper I. Energy Metabolism in Human Platelets: Interrelationship Between Glycolysis and Oxidative Metabolism. *Blood*. 1970 Aug; 36(2):159-168.
10. Манева А. Проучвания върху механизмите на регулация на функциите на кръвни клетки от лактоферин и трансферин. Дисертация. 2008; 201.

# Thermochemical studies of Al–Si–Zr alloys

---

*Kiradzhiyska Denitsa<sup>1</sup>, Vassilev Georgiu<sup>2</sup>, Mantcheva Rositsa<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, Medical University, Plovdiv, Bulgaria

<sup>2</sup> Faculty of Chemistry, University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

e-mail: Denitsa Kiradzhiyska – denica.kiradjiska@gmail.com

## Introduction

The materials used in medicine as implants must have compatibility with living organisms and suitable mechanical properties. Increasingly, Al–Si–Zr alloys are used, due to their ability to create oxide barrier coating that can effectively isolates the metal surface of living tissue. Zirconium as an alloying element participates in the dispersion of the cast structure and forms ternary intermetallic compounds (1). They represent a strengthening phase and increase corrosion resistance, which should be considered when creating biocompatible aluminum alloys.

Zr solubility (at room temperature) in the fcc-Al phase (denoted further as (Al)) is rather small (2-4) and the intermetallic compound (IMC)  $\text{AlZr}_3$  forms, commonly, when this limit has been crossed. Nine more IMC have been reported in the Al–Zr system.

The ternary Al–Si–Zr alloys are usually obtained by adding Zr to Al–Si alloys. In the ternary system, binary Si–Zr IMC (6 low-temperature and 3 high-temperature phases) are expected to appear (depending on the concentration and temperature intervals).

Experimental information for the ternary Al–Si–Zr system is available at temperatures above 700° C (4,5) only.

## Aim

The purpose of this work is to obtain information about the phase composition of ternary Al–Si–Zr and in this way to reach conclusions about the construction of the system.

## Material and methods

Ribbon like Al–Si–Zr samples have been prepared from the respective master alloys by flat-flow casting (4, 5).

Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (was used in order to determine experimentally Zr contents of the alloys.

Thermochemical analyses of these “as cast” ribbons have been done under helium flux. Two regimes (DSC and DTA) have been applied depending on the samples behavior.

Scanning electron microscope (SEM) was used for microstructure studies.

## Results and discussion

Experimentally obtained chemical compositions of the ribbon-like samples have been compiled in Table 1. As one can see Zr content varies from 0.27 wt. % to 1.34 wt. %. It is essential to note that the chemical compositions of all samples investigated in this work are, generally, near to that of the Al–Si eutectic point (that is 12.6 wt. % Si (2, 3)).

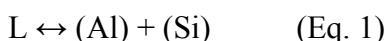
**Table 1.** Experimentally determined chemical compositions of the master alloys and the ribbons. N and  $N^R$  – consecutive number of the master alloys and of the respective ribbons;  $C_{Si}$  – Si content of the master alloy (mass %);  $C_{Zr}$  – Zr content of the respective ribbon (mass %);  $C_{Al}$  – estimated aluminium content; RSD – relative standard deviation (mass %).

N	$C_{Si}$ mass %	$C_{Zr}$ mass %	$C_{Al}$ mass %	$N^R$	$C_{Zr}$ mass %	RSD mass %
1	9.70	0.30	90.00	1 <sup>R</sup>	0.27	±0.01
2	10.00	0.82	89.18	2 <sup>R</sup>	1.09	±0.08
3	11.30	1.20	87.50	3 <sup>R</sup>	1.16	±0.07
4	9.30	1.40	89.30	4 <sup>R</sup>	1.34	±0.03

The results of the thermochemical (DSC or DTA) analyses have been shown in Figs. 1 and 2, and Tables 2 and 3.

Data for the binary end-systems (Al–Si, Al–Zr, and Si–Zr) from the phase diagrams compilation of Massalski (3) have been used as standards in order to identify the possible invariants' and other phase transitions' temperatures.

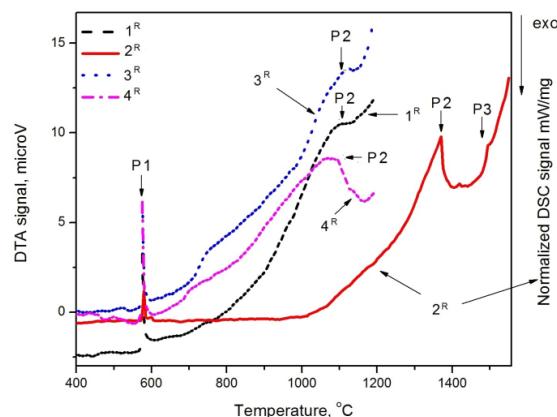
As expected, the most common and strongest thermal arrests (registered with all samples, see Tables 2 and 3) correspond to the well known eutectic reaction in the Al–Si system:



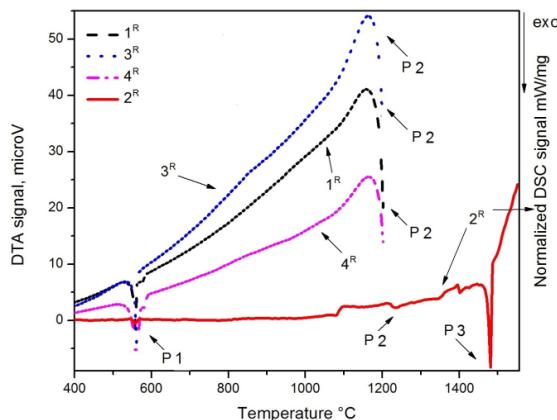
Here L is for the liquid phase, (Al) – for face centered cubic aluminium, and (Si) – for tetragonal silicon phase.

In Table 2 results obtained using DTA at heating and cooling, with ribbons nos. 1, 3 and 4 are presented. Two peaks have been registered with all these samples. The peaks nos. 1 of type  $T_{onset}$  correspond to the reaction 1, and are situated at around 572°C (with standard deviations less than 1°C). The intensity of a thermal effect is proportional to enthalpy change value, from one side, and to the quantity of the phases taking part in the corresponding reaction. Consequently, it could be concluded that the amount of the Al–Si eutectic is the

greatest in ribbon no. 1, as it exhibits the strongest heat effect values 50.4  $\mu\text{V/g}$ . This sample has the smallest Zr content (0.27 wt. %, Table 1).



**Fig. 1.** DTA curves at heating (first run) of ribbon nos. 1, 3 and 4 and DSC curve of ribbon no. 2. Heating rate: 10 K/min.



**Fig. 2.** DTA curves at cooling (first run) of ribbons nos. 1, 3 and 4 and DSC curve of ribbon no. 2. Cooling rate: 40 K/min.

**Table 1.** Results of the DTA experiments with Al–Si–Zr ribbons. The heating rate is of 10 deg/min, the cooling rate is of 40 deg/min. N° – specimen number, P<sub>i,h</sub> – peak number at heating, P<sub>i,c</sub> – peak number at cooling, P<sub>t, Onset</sub> – Peak temperature °C, P<sub>t, MI</sub> – peak temperature at the maximum intensity (MI) °C, P<sub>I</sub> – Peak intensity (VS – very strong, S – strong, M – middle, W – weak), T<sup>Eq</sup> – literature value of the associated phase transition or reaction at equilibrium.

N°	P <sub>i,h</sub> P <sub>i,c</sub>	P <sub>t, Onset</sub> ± SD, °C	P <sub>t, MI</sub> ± SD, °C	P <sub>I</sub>	Notes and Suggested phase transition
1	P <sub>1,h</sub>	571.7 ± 0.3	575 ± 0.3	S	Al–Si eutectic melting (Eq. 1, T <sup>Eq</sup> = 577 ± 1 °C)
	P <sub>1,c</sub>	561.6 ± 1.3	557.8 ± 0.8	S	Al–Si eutectic crystallization (Eq. 1)
	P <sub>2,h</sub>	1066.5 ± 10.8	N. A	W	AlZr <sub>3</sub> peritectic melting (Eq. 2, T <sup>Eq</sup> = 1019 °C)
	P <sub>2,c</sub>	585.3 ± 0.7	N. A	W	Al–Si liquidus crossing
	P <sub>3,c</sub>	≈1200	N. A	W	AlZr <sub>2</sub> peritectic crystallization (Eq. 3)
3	P <sub>1,h</sub>	572.5 ± 0.3	575.9 ± 0.5	S	Al–Si eutectic melting (Eq. 1)
	P <sub>1,c</sub>	566.1 ± 0.8	560.9 ± 0.2	S	Al–Si eutectic crystallization (Eq. 1)
	P <sub>2,c</sub>	≈1200	N. A	W	AlZr <sub>2</sub> peritectic crystallization (Eq. 3)
4	P <sub>1,h</sub>	571.8 ± 0.3	577.4 ± 2.0	VS	Al–Si eutectic melting (Eq. 1)
	P <sub>1,c</sub>	572.1 ± 2.5	559.1 ± 0.2	S	Al–Si eutectic crystallization (Eq. 1)
	P <sub>2,h</sub>	1063.3 ± 7.5	N. A.	M	AlZr <sub>3</sub> peritectic melting (Eq. 2)
	P <sub>2,c</sub>	587.4 ± 0.6	579.7 ± 0.6	M	Al–Si liquidus crossing
	P <sub>3,c</sub>	≈1200	N. A	W	AlZr <sub>2</sub> peritectic crystallization (Eq. 3)

Another peak (Table 2) has been registered with the ribbons nos. 1 and 4 (Fig. 1) at around 1056–1066 °C. It is probably related to the reaction of the AlZr<sub>3</sub> peritectic melting (at 1019 °C in the binary Al–Zr system, Eq. 2):



The results obtained by DTA at cooling are shown in Table 2 also. The eutectic peak temperatures measured at cooling are reasonably lower (562–572 °C) than those registered at heating (575–577 °C). It is interesting to notice that the crossing of the liquidus has also been registered at cooling with sample nos. 1 and 4 (Table 2).

Another peak is observed with ribbons 1, 3 and 4 at around 1200 °C. This

temperature value is in good agreement with the reaction of the AlZr<sub>2</sub> peritectic formation (1215 °C according to (3)):



DSC has been used for thermochemical studies with ribbon no. 2 (Table 3). The thermal arrest corresponding to the eutectic reaction (eq. 1) has been observed at 576.0 °C.

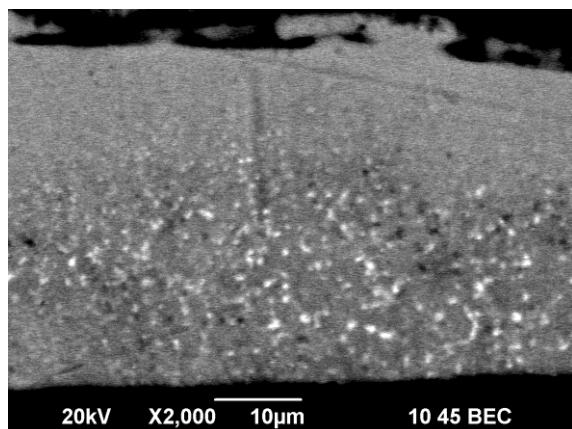
Two more thermal arrests (2<sub>h</sub> and 3<sub>h</sub>, respectively) at heating have been registered at 1257 and ≈1490 °C. The first one could be associated with the same invariant reaction (Eq. 3) probably. The second might be related to the high-temperature eutectic reaction:



**Table 3.** Results of the DSC experiments with Al–Si–Zr ribbon No 2. The heating rate is of 10 deg/min, the cooling rate is of 40 deg/min. N° – specimen number,  $i_h$  – peak number at heating,  $i_c$  – peak number at cooling,  $P_{t, \text{Onset}}$  – Peak temperature  $^{\circ}\text{C}$ ,  $P_{t, \text{MI}}$  – peak temperature at the maximum intensity (MI)  $^{\circ}\text{C}$ ,  $P_I$  – Peak intensity

N°	$i_h$ , $i_c$	$P_{t, \text{Onset}}$ $^{\circ}\text{C}$	$P_{t, \text{MI}}$ $^{\circ}\text{C}$	$P_I$	Suggested phase transition
2	$P_{1,h}$	576.0	578.8	S	Al–Si eutectic melting (Eq. 1)
	$P_{1,c}$	562.5	560.2	M	Al–Si eutectic crystallization (Eq. 1)
	$P_{2,h}$	1257	N. A	VS	AlZr <sub>3</sub> peritectic melting (Eq. 3, $T^{\text{Eq}} = 1215\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
	$P_{2,c}$	1251	1236	n.a.	AlZr <sub>3</sub> peritectic formation (Eq. 3, $T^{\text{Eq}} = 1215\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
	$P_{3,h}$	$\approx 1490$	1499	VS	High-temperature eutectic reaction (Eq. 4, $T^{\text{Eq}} = 1485\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
	$P_{3,c}$	1485	1481	S	High-temperature eutectic reaction (Eq. 4, $T^{\text{Eq}} = 1485\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

The SEM analyses have shown that nano- and microsized Zr-riched phases have been formed in the Al–Si–Zr ribbons (Fig. 3). Nevertheless it is technically impossible to determine exactly their compositions by this method, because the electron beam dimension ( $\approx 1\text{--}2\text{ }\mu\text{m}$ ) is larger than the particles size.



**Fig. 3.** SEM micrograph of ribbon No. 4. Nano- and microsized Zr-rich phases (bright areas) are observed in the aluminium matrix.

## Conclusions

The study of alloys of the Al–Si–Zr system by thermochemical and electron microscopy analysis provides information about the ongoing phase transitions and the influence of the alloying element Zr on structure and properties.

## References

1. Stoichev N., Petrov K., Yaneva S., Kovachev P., Tzvetanova N., Mater Sci Eng A, 2002; 337(1):12-16
2. Murray J, McAlister L.A.J, Bull. Alloy Phase Diagrams. 1984; 5:74-84.
3. Massalski T, ASM CD-ROM, ASM International, 1996, Binary Phase Diagrams, Sec. edition
4. Tong G, Dakuia L, Zuoshanb W, Xiangfaa L. Materials Science and Engineering A. 2012; 552:523–529.
5. Schob O., Nowotny H., Benesovsky F., Planseeber. Pulvermetall. 1962; 10:65-71.

# Съществува ли болестта на студента по медицина в България?

Марияна Ангелова<sup>1</sup>, Даниела Красимирова<sup>1</sup>, Стоянка Попова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Студент V курс, Медицински университет – Варна

<sup>2</sup> Катедра по социална медицина, Медицински университет – Варна

## Въведение

Хипохондрията е разстройство, при което човек постоянно вярва или се страхува, че има сериозно заболяване поради грешна интерпретация на своите телесни симптоми. Хипохондриците обикновено се тревожат при научаване за болестта, когато някой друг е болен или от усещания, наблюдения и явления, свързани с тяхното тяло. Обстойният медицински преглед не установява органични нарушения, които да обясняват опасенията на лицето и страховете на пациентите често персистират независимо от липсата на потвърдено заболяване.<sup>1</sup>

Болестта на студента по медицина (още синдром на студента по медицина, нозофобия) се определя като развитие на тревожност или хипохондрия относно заболяване, което студентът изучава. Някои автори смятат, че е преходна хипохондрия, тъй като опасенията са с кратка продължителност и благоприятна прогноза. Други я приемат като лека форма на „тревожност за здравето“. Въпреки това тази повишена тревожност за здравето не може да обясни напълно абнормностите в оценката на симптомите и терминът може да обхваща и състояния като „фобия от болести“ и „соматични делюзии“. Освен това страхът от придобиване на бъдеща болест е основна характеристика на тревожността за здравето, докато страхът от вече съществуващо заболяване има централна роля при

болестта на студента по медицина.

Медицинското образование е свързано с голям психологически натиск поради сериозното учене, стреса при изпити, местенето в нов град, конкурентната среда, новия клиничен опит, страха от причиняване на болка на пациента и други. Този стрес води до автономна активация и повлиява способността за откриване на симптоми чрез засилване на физическите усещания за телесното състояние. Повишената чувствителност към разпознаване на симптоми също може да се обясни с въздействие върху обработката на данни – високото външно натоварване като стрес може да доведе до фиксиране на вътрешна информация.

Друг фактор, характерен само за студентите по медицина, са интензивните предклинични и клинични знания, които те усвояват. Тези знания водят до „селективно внимание“ у студента по медицина към определени физични усещания. Той открива тънката линия между здраве и болест и преоткрива преди неглизираните симптоми в контекста на наскоро придобитите знания.

Тези знания съчетани с натиска на медицинското образование предизвикват неоправдан страх у студентите по медицина относно безобидна телесна дисфункция обикновено след пациент, който са видели, клиничен случай, за който са научили или член на семейството, който не е бил добре здравословно.<sup>2</sup>

Taylor & Asmundson (2004) описват последици от погрешна интерпретация на телесни усещания – здраво тяло произвежда различни „шумове” включително потрепвания, сърбези, но хипохондрични опасения се появяват, когато тези безобидни „шумове” се тълкуват погрешно така, че да се посочи заболяване, което ги е предизвикало.<sup>3</sup>

Съществуват и редица начини за облекчаване на тази тревожност от студентите по медицина. На първо място е самодиагностиране и съвет от колега. Тези, които не успят да се успокоят, търсят съвет от специалист. Има и описани случаи, при които студентът не може да се довери само на лекарско мнение и се успокоява само след диагностични процедури като образно изследване.<sup>2</sup>

### Цел

Целта на проведеното пилотно проучване е да се установи дали болестта на студента по медицина се среща в България и да се изяснят негативните последици за психичното състояние.

### Материал и методи

Настоящето проучване е проведено сред представителна извадка от 100 студенти по медицина от първи до шести курс от три висши учебни заведения в страната – Варна, Плевен и Пловдив. Те доброволно попълниха анонимни онлайн анкети в периода декември 2013 – януари 2014 година. Анкетната карта съдържа 7 въпроса с възможност за отворени отговори. Попълниха я 73 жени и 27 мъже. Разпределението по курсове е представено на диаграмата. Използвани са методи за оценка на резултатите статистическо и графично интерпретиране на данни.



**Фиг. 1.**

### Резултати и обсъждане

По данни от анкетните карти 87% от участниците отговарят, че по време на обучението си са вярвали, че са болни от изучавано заболяване, те са имали болестта на студента по медицина. При 32% това състояние не е било еднократно, а се случва често и продължава и в момента на провеждане на проучването.

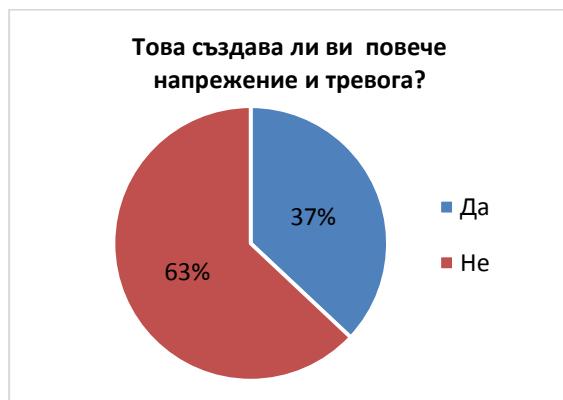
Същият дял (32%) споделят, че силно аgravират реални симптоми като температура, болка и други и са подозирали, че се дължат на сериозни болести като ОХК, пневмония, карцином, менингит. Повече от половината анкетирани – 62% са били търсени от колеги за съвет относно такива страхове – те са опитали да се справят сами и с помощ от съ对学生. 34% са потърсили лекарско мнение относно опасенията си. Тази част от студентите не са успели да превъзмогнат тревожността и са имали нужда от успокоение от специалист. Почти същият дял от анкетираните – 37% споделят, че се чувстват по-тревожни и се страхуват повече за здравословното си състояние. Това показва, че болестта на студента по медицина повишава нивата на стрес и се отразява неблагоприятно върху психическото състояние на тази част от студентите.



**Фиг. 2.**



**Фиг. 3.**



**Фиг. 4.**

Участниците имат повищено внимание за заболявания не само у себе си, но пренасят страховете си и у околните. 58% съобщават, че са подозирали, че техен близък има заболяване, което са изу-

чавали. Посочени са диабет, неоплазми, ХОББ, язва, депресия и други.

### Изводи

Според получените резултати от пилотното проучване болестта на студента по медицина се среща и в България. За част от студентите тя не е безобидно състояние, а повишава нивата на стрес, което носи своето негативно влияние както върху психоемоционалната сфера и работоспособността, така и би могло да доведе до реални здравословни проблеми – отслабена имунна система, нарушения в съня, депресии и други. За спроявянето с нея би следвало да се предостави по-голяма информация на студентите и тя да бъде част от методиката на преподаване в медицинските училища.

### Библиография

- American-Psychiatric-Association.- (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington DC.
- Waterman L. (2011), Does medical school lead students to repeatedly visit the doctor with concerns about having serious health problems? A cross-sectional study of ‘Medical Student Syndrome’.
- Taylor-S.-Asmundson-G.- (2004) Treating health anxiety: a cognitive-behavioural approach. New York: Guilford.

# Терапевтичните стратегии при лечението на диабет тип 2

---

*Костадин Костадинов, Елизар Цветков, Ники Гурдев*

Студенти в трети медицински курс на МУ – Пловдив

Диабет тип 2 безспорно е едно от водещите социално значими заболявания в световен мащаб. Към 2013 г. в световен мащаб болните от диабет са 366 милиона, като към 2030 г. техния брой се очаква да се повиши до 522 милиона. Около 90% от тези пациенти страдат от диабет тип 2. Тези данни дори биха ни позволили да класифицираме диабета като една пандемия на развитите и развиващи се страни.

В България броят на диабетно болните е около 577 124 души, като още около 112 340 души са поставени в категория „предиабет“.

Именно ранната диагностика, точния терапевтичен алгоритъм и стриктния контрол по отношение на диабет тип 2, би довел до съществено намаляване на придружаващите сърдечно-съдови, неврологични и др. заболявания сред тези пациенти.

В настоящия обзор са разгледани и анализирани терапевтичните стратегии предложени от Американската диабетна асоциация (ADA) и европейската такава (EADS). Внимателно са проучени и зададените цели на съответното лечение като строг гликемичен контрол (HbA1c), оценка на сърдечно съдовия риск и неврологичния статус на пациентите. Разгледани са използването на новите поколения лекарства като инкретините – GLP-1 аналоги като liraglutin и DPP-4 инхибиторите (vildagliptin) като средство на избор в терапията на диабет тип 2.

Очетени са и техните преимущества спрямо други средства като сулфонилурейните препарати. Представени са нови данни за ефекта им като сърдечно-съдови протектори (William B. White, Christopher P. Cannon, 2009).

Целта на гликемичния контрол при диабет тип 2 е да се постигне и поддържа ниво на гликиран хемоглобин A1c (HbA1c):

- < 7%, според EASD и ADA\* (Европейската асоциация за изследване на диабета и Американската диабетна асоциация);

- 6.5%, според AACE и ACE\* (Американската асоциация на клиничните ендокринолози и Американската колегия на ендокринолозите), ако това не води до увеличаване на честотата на хипогликемии.

При някои пациенти с диабет тип 2 е допустимо поддържането на по-високо ниво (7.5%-7.9%) – това са хора с по-кратка очаквана продължителност на живот, с напреднали диабетни усложнения (автономна невропатия, нарушен усет за долавяне на хипогликемия) и придружаващи сърдечносъдови заболявания (миокардна или мозъчна исхемия, сърдечна аритмия). При по-голямата част от пациентите с диабет тип 2 не може дългосрочно да бъде поддържан адекватен гликемичен контрол, което налага стъпаловидно добавяне на нови антидиабетни средства в терапевтичния

режим. Основните обективни причини за това са:

- комплексната и прогресираща природа на метаболитните нарушения при диабет тип 2, обусловени от няколко патофизиологични дефекти, които взаимодействат помежду и потенцират неблагоприятното си влияние:

- класически нарушения: повишена инсулинова резистентност (нарушено инсулиново действие), намалена секреция на инсулин (секреторен дефект) и повишена чернодробна продукция на глюкоза на гладно (в следствие на другите две нарушения).

- по-нови представи: нарушен инкретинов ефект (намалена секреция и/или резистентност към действието на интестиналния глюкагоно-подобен пептид-1 – GLP-1), което е причина за намалена глюкозо-зависима секреция на инсулин (бета-клетъчна дисфункция) и нарушена супресия на секрецията на глюкагон (алфа-клетъчна дисфункция), като двете нарушения водят до нарушена ранна фаза на прандиалния инсулинов отговор (липса на пик), хиперглюкагонемия (липса на супресия) и постпрандиална хипергликемия.

- изчерпване на ефекта на антидиабетните средства, прилагани като монотерапия (независимо от средството на първи избор) поради прогресираща загуба на бета-функция и маса (увеличена апоптоза), което налага добавянето на втори или дори на трети медикамент от друг клас с различен и допълващ се механизъм на действие.

- появата на нежелани странични ефекти като хипогликемия (сулфонилурейни препарати, инсулин), наддаване на тегло (сулфонилурейни препарати,

инсулин, тиазолидиниони) и/или отоци (тиазолидиниони, инсулин).

- увеличаване на честотата и тежестта на хипогликемиите – сериозен нежелан страничен ефект, който може да намали ползите, постигани от дългосрочното подобряване на гликемичния контрол, и дори да доведе до неблагоприятни крайни резултати (увеличаване на сърдечно-съдовите исхемични инциденти и на смъртността).

Инхибиторите на дипептидилпептидаза-4 (DPP-4) възстановяват физиологичните нива на глюкагоно-подобния пептид-1 (GLP-1), които са понижени при пациентите със ЗДТ2, както и подобряват намаления при тази популация болни отговор и към двата инкретина – GLP-1 и глюкозо-зависим инсулинопротен полипептид (GIP).

Този клас перорални антидиабетни потискат разграждането на GLP-1 от ензима DPP-4, което води до удължаване на плазмения полуживот на инкретина и съответно – на метаболитната му активност. Основното действие на GLP-1 е да увеличава глюкозо-зависима инсулиновата секреция (особено първата фаза на секреторния отговор) от бета-клетките (инкретинов ефект) и да потиска чернодробната продукция на глюкоза поради понижаване на глюкагоновата секреция от алфа-клетките.

В резултат на стимулираната първа фаза на инсулиновата секреция и на подобрената глюкагонова контрапрегулация се постига понижаване на постпрандиалната кръвна глюкоза.

Типично за пациентите с диабет тип 2 е повишението на постпрандиалната кръвна глюкоза, която е подходяща ранна цел за подобряване на гликемичния

контрол (достигане на прицелните нива на HbA1c).

DPP-4 инхибиторите понижават таргетно постпрандиалната хипергликемия по глюкозо-зависим начин, което намалява риска за хипогликемия. За разлика от сулфонилурейните препарати (СУП), те коригират също така и неблагоприятната хиперглюкагонемия при ЗДТ2, без да водят до хипогликемия или до наддаване на тегло

Пациент-централизираният подход се дефинира като „осигуряване на лечение, което уважава и съответства на индивидуалните предпочитания, нужди и ценности на пациента и подсигурява именно ценностите на пациента да напътстват клинициста във вземането на всяко едно решение“. Това би трябвало да бъде основен принцип в оказването на здравна помощ на пациентите с всяко хронично заболяване, но имайки предвид надигащата се вълна от несигурност в концепцията за постигане на гликемичен контрол при ЗД тип 2 (избор и последователност на въвеждане на медикаментите), този принцип с пълна сила трябва да се прилага именно при тях. В крайна сметка пациентът е този, който определя какви иска да бъдат начинът и качеството му на живот, и до известна степен това рефлектира върху избора на терапия. Участието на пациента във вземането на крайното решение е един от ключовите принципи на медицината на доказателствата. Златната среда се намира някъде между доказателствата от големите клинични проучвания, клиничния опит на специалиста и склонността на пациента да се вслуша в него. По време на повторните срещи лекарят трябва да преценя до каква степен пациентът желае да съучаства и според това да бъдат обсъ-

дени терапевтичните опции като знанията и опитът на лекаря спомагат за правилното насочване на пациента във вземането на крайното решение. Това е т. нар. модел на партньорство във взаимоотношението лекар-пациент. Този модел има доказана ефективност и освен всичко друго може да амбицира пациента да се придържа към терапията.

### **Изводи**

1. Промяната в стила на живот (диета и редовна физическа активност) могат да подобрят значимо нивото на гликирания хемогlobин A1c при пациентите с диабет тип 2, но не трябва да се очаква те да постигнат по-голямо понижение на изходното ниво от 1%.

2. Повечето антидиабетни средства, използвани като монотерапия, могат да доведат до редукция на A1c 1%, като двойната терапия може да постигне понижение с още 1%.

3. Metformin е средство на първи избор за лечение на диабет тип 2.

4. При пациентите с висок риск за тежка хипогликемия или с висок риск за влошаване на крайните сърдечносъдови резултати в следствие на хипогликемия трябва да се избягва употребата на СУП, особено на дългодействащи СУП.

5. При пациентите с диабет тип 2 трябва да се прилага персонализирана терапия в зависимост от фенотипните им характеристики. Това означава:

– първо да се определят индивидуалните цели за контрол;

– второ да се изберат най-подходящите средства за тяхното реализиране при конкретния пациент (оптималното съотношение полза:рисков).

6. Принципно, таргетната стойност на A1c е < 7%. При млади пациенти без

придружаващи заболявания тази цел е оправдана (< 7%-6.5%). Има доказателства, че при подобна популация болни интензивният гликемичен контрол намалява риска за микроваскуларни усложнения (най-вече за диабетна нефропатия), а вероятно и за макроваскуларни усложнения, ако се контролират и останалите сърдечносъдови рискови фактори.

7. Обратно – при пациенти в напреднала възраст, с коронарна артериална болест, с диабетни усложнения (микро и макроваскуларни) и анамнеза за тежка хипогликемия – целите за гликемичен контрол трябва да са по-умерени (> 7-7.5%). Има доказателства, че при подобна група болни интензивният гликемичен контрол не води до намаляване на риска за макроваскуларни усложнения и дори може да доведе до влошаване на крайните резултати.

## Библиография

1. Bennett W, Maruthur N, Singh S. et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Int Med. 2011;154:602-613 [www.annals.org](http://www.annals.org)
2. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. American Endocr Pract. 2011;17(Suppl 2):1-53 <http://aace.metapress.com/content/t7g5335740165v13/fulltext.pdf>
3. Zoungas S, Patel A, Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med. 2010;363:1410-1418 [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
4. Skyler J, Bergental R, Bonow R. et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. Diabetes Care 2009;32:187-192 <http://care.diabetesjournals.org>
5. Sylvie Dejager S, Schweizer A. Minimizing the risk of hypoglycemia with vildagliptin: clinical Experience, mechanistic basis, and importance in type 2 diabetes management. Diabetes Ther (2011) 2(2) [www.diabetestherapy-open.com/Library/journalfiles/97DT13\\_Dejager.pdf](http://www.diabetestherapy-open.com/Library/journalfiles/97DT13_Dejager.pdf)

# Микроеволюция и макрореволюция: анти микробна резистентност

Теодора Къртева<sup>1</sup>, Димитър Атанасов<sup>2</sup> (ментор)

<sup>2</sup>Медицински университет – Пловдив, Факултет по дентална медицина,

Катедра по орална хирургия

<sup>1</sup>Медицински университет – Пловдив, Факултет по дентална медицина, студент IV курс

## Въведение

В ерата на антибиотиците лечението на инфекциозните заболявания е рутинна процедура, която спасява живота на милиони хора всяка година. В същото време обаче се наблюдава нарастване на броя пациенти, при които антибиотично лечение е неефективно. Причината се крие от една страна в забележителната способност на микроорганизмите да се адаптират, благодарение на което те изграждат резистентност към антибактериалните агенти, а от друга – в масовата, безразборна, неправилна и немотивирана употреба на тези медикаменти<sup>(1)</sup>. Днес мнозина разглеждат този феномен като доказателство за един неспирен еволюционен процес.

**Целта** на този обзор е да се подчертава значимостта на анти микробната резистентност като глобален феномен, да се разгледат основните механизми на нейното развитие и разпространение и да се насочи погледът към съвременните стратегии за борба с нея.

## Микроеволюция

Микроеволюционният процес се основава на промяната в честотата на определени алели от генофонда на популацията, в резултат на което възниква нов биологичен вид<sup>(2)</sup>. Мутацията е основни-

ят материал на еволюцията – промяна в базовата последователност на ДНК, вследствие на която различни аминокиселини се включват в синтезирания протеин и резултатът е променен фенотип. По този начин се отключват специфични механизми, повишаващи устойчивотта на бактериалната клетка спрямо въздействието на антибиотика<sup>(3)</sup>. Това обаче е само първата стъпка по дългия път на еволюцията, която е процес не само на възникване, но и на утвърждаване на новите белези.

## Мутации

Докато редица бактерии са естествено резистентни към действието на определени анти микробни агенти, други могат да придобият тази способност в резултат на настъпили промени в генотипа. Резистентността към стрептомицин например често е резултат от мутация в *rpsL* гена, кодиращ рибозомния протеин S12 в 30S субединицата<sup>(4)</sup>. Настъпилата 523A→C трансверзия води до намаляване на афинитета на стрептомицина към рибозомната молекула и невъзможност на анти микробния агент да блокира синтеза на бактериални протеини. Установено е, че повечето механизми на придобиване на резистентност се основават на загуба на предшестващ функционален компонент или активност<sup>(5)</sup>.



### Основни механизми на антимикробната резистентност.

Микроорганизми, придобили мутация, осигуряваща устойчивостта им към действието на определени антибиотици, често имат намалена размножителна и инвазивна способност и по-слабо изразена трансмисивност<sup>(6)</sup>. Те стават по-податливи към промените в условията на средата и се създава възможността тази мутация да не се утвърди във времето. Според Чарлз Дарвин по-добрата приспособеност към околните физически условия е ключ към оцеляването<sup>(7)</sup>. Този факт поставя под въпрос възможността на антимикробната резистентност да бъде част от един пълноценен еволюционен процес. Въпреки това се установява, че загубата на приспособеност към околната среда за сметка на резистентност към даден антимикробен агент, често може да бъде ограничена от настъпили вторични мутации<sup>(8)</sup>. Тези така наречени компенсаторни мутации могат да доведат до частично или пълно възстановяването на устойчивостта на микроборганизмите. Независимо от това, редица изследвания доказват, че повечето резистентни микроборганизми губят само незначителна част от способността си да

оценяват.  $523A \rightarrow C$  трансверзията, отключваща стрептомициновата резистентност, води до само 5% зауба на приспособеност в дадено поколение микроборганизми<sup>(9)</sup>.

### Популационни вълни и естествен отбор

Веднъж възникнал в резултат на мутация, генът, кодиращ резистентността, може бързо да се разпростири из една бактериална екосистема. Утвърждаването на възникналите нови белези е ключово за еволюционния процес. При рязка промяна в условията на средата, дължаща се на прилагането на даден антимикробен агент, всички чувствителни към неговото действие микроборганизми ще бъдат унищожени. Притежаващите резистентните гени бактерии обаче ще оцелеят и ще предадат тази способност в поколението си. По този начин вертикалният генен трансфер ще осигури възстановяване на числеността на популацията, но нейната структура ще бъде променена – ще настъпи доминиране на носителите на резистентни гени, унаследени от поколение на поколение.



Разпространение на гените за резистентност в популацията.

Характерен за микрорганизмите и много по-значим от клинична гледна точка е хоризонталният генен транфсфер. Той се осъществява с помощта на малки двуверижни пръстеновидни ДНК молекули наречени плазмиди, които се реплицират автономно<sup>(2)</sup>. Резистентните плазмиди носят в себе си гени, осигуряващи устойчивостта към действието на различни антибиотици. Те съдържат един или повече доминантни гени, кодиращи синтезирането на инактивиращи или модифициращи антибактериалния атент ензими. Гените за мултирезистентност се разпространяват и чрез транспозони, интегрирани в плазмиди. Предаването им най-често се осъществява чрез конюгация (при наличието на фактор F) и по-рядко чрез трансдукция и трансформация<sup>(10)</sup>.

### Миграции

По този начин мутация, даваща предимство при оцеляването, ще бъде запазена от естествения отбор. Резистентният щам ще превалира в дадена популация, което ще увеличи шанса да бъде предаден от един гостоприемник на друг в хода на разпространението на дадено инфекциозно заболяване. Този феномен води своето начало още от навлизането на антибиотичните средства в клинична-

та практика през 40-те години на ХХ век. През следващото десетилетие щамове на *Staphylococcus aureus* които притежават ген, кодиращ индуцируема пеницилаза, се разпространяват из болниците по цял свят. През 70-те години единичен плазмид, определящ резистентност към гентамицин на няколко рода ентеробактерии, бива открит за първи път в болници, разпръснати в различните части на САЩ и Венецуела. Tn1331 – транспозон, кодиращ резистентността към амикацин, е открит първо в Аржентина и Чили, но бързо обхваща целия свят. Тези миграции също са еволюционен фактор, допринасящ за утвърждаването на новите белези<sup>(11)</sup>.

Това разпространение на антимикробната резистентност не се основава само на голямата размножителна способност на бактериите. До голяма степен това бива подпомагано от множество други фактори. Свободното движение на хора по цял свят позволява на резистентността да премине регионални, национални и континентални граници. Неконтролираното прилагане на антибиотици в селското стопанство също увеличава риска от развитие на резистентни щамове<sup>(12)</sup>. Установено е, че повече от половината антибиотични средства в САЩ се използват в производството на храна за

животни<sup>(13)</sup>. Те промотират растежа и предотвратяват различни инфекциозни заболявания. Това е иконоомически изгоден начин за намаляване на цената на продукцията. Повечето използвани медикаменти не изискват ветеринарно предписание и се приемат чрез храната, водата или парентерално. От друга страна фекалните отпадъци на животните също се третират с антимикробни агенти и се използват в растениевъдството за наторяване. Изследвания потвърждават, че множество инфекции със *Salmonella* и *Campylobacter* в развитите страни водят своето начало главно от животински или друг селскостопански източник. Друг основен обект на изследване е *Escherichia coli*, поради достъпната програма за проследяване и серотипиране. Така се откриват доказателства, че чувствителния на антибиотици щам O157:H7 се предава от хора на животни чрез храната<sup>(12)</sup>.

Основни причини, допринасящи за развитието на резистентността, са и грешките в хода на антибиотичното лечение. Според годишния отчет на Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC Office of Infectious Diseases) в САЩ за 2013 година използването на антимикробни средства в клиничната практика е основният фактор за възникването на резистентни щамове в световен мащаб<sup>(14)</sup>. 50% от предписаните антибиотици са ненужни или недостатъчно ефективни, поради липса на точна информация за чувствителността на конкретните микророганизми към тях. Назначаването на малки или прекалено големи дози антибиотик, както и неправилното му приемане, също допринасят за възникването на резистентни микророганизми.

## Макрореволюция

Всеки прием на антимикробни средства от страна на макроорганизма основно променя неговата микробна екосистема и може да доведе до появата на резистентни щамове. Това от своя страна създава възможност за провал на лечението на дори и най-често срещаните заразни заболявания. Намаляват възможните средства за лечение, увеличава се цената на терапията, а в глобален мащаб нараства честотата, тежестта и продължителността на инфекциите.

Представената сравнителна характеристика на процента резистентни към редица антибиотици изолати в 20 европейски страни през 2002 и 2012 година е базирана на данни на Европейската мрежа за надзор на антимикробната резистентност. За периода от 10 години се наблюдава значително повишаване на броя на резистентните микроорганизми към най-широко употребяваните антибиотици в клиничната практика<sup>(12)</sup>. Причината за това бързо разпросранение на резистентността са основните фактори, обуславящи и еволюционния процес – наличието на мутации, даващи предимство в оцеляването на бактериите при срещата им с антимикробни агенти, последвалите колебанията в броя на индивидите в популацията, действието на естествения отбор и възможността за разпространение на тези мутации в световен мащаб. За да се говори за микроеволюция обаче, тези условия трябва да действат продължително време. Антимикробната резистентност е феномен, който е наблюдаван от по-малко от век и дори голямата и бърза размножителна способност на микроорганизмите не може да даде основание да се говори за „еволюция в петри“. Въпреки това липсата на промя-

на в начина на използването на антибиотичните средства би могла да доведе до утвърждаване на тази тенденция и създаване на възможност за включване на последния фактор, необходим за един еволюционен процес. Обществото може да върви в крачка с този феномен само с насочени усилия към предотвратяване на инфекциозните заболявания,

проследяване и ограничаване на разпространението на резистентните микроби, насърчаване на научни изследвания за разработването на нови антимикробни агенти и стремеж към макрореволюция в представата на лекари и пациенти за приложението и същността на антибиотиците.



Сравнителна характеристика на процента резистентни към редица антибиотици изолати в 20 европейски страни през 2002 и 2012 година

## **Библиография**

1. Атанасов Д. Учебник по Орална хирургия за студенти от Специалността Дентална Медицина, Пловдив, Taftprint, 2011.
2. Сарафян В., М. Василевска, И. Ватев, Хр. Радева., „Медицинска биология”, Пловдив, 2005
3. Virella G, Microbiology and Infectious Diseases, Lippincott Williams & Wilkins; 3 Sub edition, 1999
4. Springer B, Kidan Y, Prammananan Y, Mechanisms of Streptomycin Resistance: Selection of Mutations in the 16S rRNA Gene Conferring Resistance, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, April 2014, Volume 58, Issue 4
5. Anderson K, Is Bacterial Resistance To Antibiotics An Appropriate Example Of Evolutionary Change?, Creation Research Society Quarterly, Volume 41, 2005
6. Schulz P, Engelstädtter J, Bonhoeffer S, Compensation of Fitness Costs and Reversibility of Antibiotic Resistance Mutations, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, April 2014, Volume 58, Issue 4
7. Darwin C, On the origin of species by means of natural selection, John Murray, London, 1859
8. Cowan M, Microbiology: A Systematic Approach, McGraw-Hill, 3rd edition, 2012
9. Sander P, Springer B, Prammananan T, Fitness Cost of Chromosomal Drug Resistance-Conferring Mutations, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, April 2014, Volume 58, Issue 4
10. Black J, Microbiology : Principles and Exploration, Joh Wiley & Sons, 8th edition, 2012
11. Brien T, Emergence, Spread, and Environmental Effect of Antimicrobial Resistance: How Use of an Antimicrobial Anywhere Can Increase Resistance to Any Antimicrobial Anywhere Else, Clinical Infectious Diseases, Volume 34 Supplement 3 June 1, 2002
12. Barza M, Gorbach S, The Need to Improve Antimicrobial Use in Agriculture : Ecological and Human Health Consequences, Clinical Infectious Diseases, Volume 34 Supplement 3 June 1, 2002
13. Frieden T, Antibiotic Resistance Threats In The United States, Centers for Disease Control and Prevention, 2013
14. Silbergeld E, Graham J, Price L, Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health, Public Health, Volume 29, 2008