



Европейски съюз

ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ“
Инвестира във вашето бъдеще!



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛОВДИВ

„Докторантско Обучение в МУ-Пловдив за Компетентност, Творчество, Оригиналност, Реализация и Академизъм в Науката и Технологиите (ДОКТОРАНТ)“ BG051PO001-3.3.06-0011



Европейски социален фонд

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛОВДИВ МНД "АСКЛЕПИЙ"



посветени на
хуманността



НАУКА И МЛАДОСТ

Сборник научни съобщения от конкурсна сесия 2013

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

Пловдив 2013

"Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси“, съфинансирана от Европейския социален фонд на Европейския съюз"



Европейски съюз

ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА „РАЗВИТИЕ НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ“

Инвестира във вашето бъдеще!



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛОВДИВ



Европейски социален фонд

„Докторантско Обучение в МУ-Пловдив за Компетентност, Творчество, Оригиналност, Реализация и Академизъм в Науката и Технологиите (ДОКТОРАНТ)“ BG051PO001-3.3.06-0011



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ

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



Сборник научни съобщения
от конкурсен сесия 2013 г.

Пловдив 2013

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

ISSN 1314-9229



Уважаеми колеги и гости,

Приемете моето и на академичното ръководство на Медицински университет – Пловдив приветствие по повод конкурса „Наука и Младост 2013“. От тази година конкурсът се разви и бе обогатен с много нови инициативи, като се превърна в международна проява. Огромният интерес към предишните издания на конкурса недвусмислено показва, че броят на младите хора, които желаят да се занимават с наука в нашия университет с всяка изминалата година нараства. Да си изследовател и търсач на истината е предизвикателство, което не е по-силите на всеки. Нужни са силен дух, воля за научно дирене и много, много знания.

За пореден път аудиторния комплекс на МУ – Пловдив се превърща в „арена на академичен диспут“, на която ще се изявяват младите, умните, талантливите студенти, докторанти, учени-изследователи в нашата Алма матер. Младите учени заявяват своето академично място и привличат вниманието с иновативни идеи. Затова съм горд да приветствам търсещите хора и искам да пожелая да е вечен пламъкът на младостта и науката. Успех и ползотворна работа по време на форума.

Проф. д-р Стефан Костянев, дм, дмн

РЕКТОР

Съдържание

Епигенетика на епилепсията	9
Рискови фактори за развитие на постпартален тиреоидит (Обзор)	18
Терапия с хормон на растежа – втори шанс за пациентите с последици от мозъчни увреждания	24
Корелации между болка, функционални нарушения и резултати от образни изследвания при болни с дифузна идиопатична скелетна хиперостоза	31
Плейотропни ефекти на статините при лечението на възпалителните ставни заболявания	36
Имунохистохимично изследване на експресията на ендотелин-1 в абдоминалната аорта при пациенти с атеросклероза	41
Микробиологични аспекти на инфекциите в КАИЛ при УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив	46
Тромбоцитемичен дебют на хронична миелоидна левкемия	51
The role of oxygen dependent mechanisms in muscle fatigue development in healthy human subjects	55
Хирургията във времето	62
Ролята на медицинската сестра при интеграция на хора с психични увреждания в обществото	68
Улtrasoundография на бял дроб за доказване на пулмофиброза при системна склероза .	72
Затъсяване и метаболитен синдром в детска и юношеска възраст.....	74
Експериментално проучване ролята на 5-HT2 серотониновите рецептори в механизма на противовъзпалително действие на антидепресанта флуоксетин.....	80
Ендотелин-1 и матриксни металопротеинази-2 и 9 при пациенти с различна степен на артериална хипертензия.....	85
Измерване на качеството на живот при пациенти със захарен диабет тип 2	91
Biomarkers used for evaluation of the phenotypic flexibility during nutrition studies	95
Минимално инвазивно възстановяване на ендодонтски лекувани дъвкателни зъби...	101
Каква е вашата диагноза? (редки клинични случаи)	113
Rib fractures in blunt chest trauma – the incidence and mechanism of injury	118
Rib fractures and associated thoracic injuries in patients with blunt chest trauma.....	122
Анти-Мюлеров хормон – нещо ново при Синдрома на поликистозни яйчници	126
Биохимично и хистопатологично проучване на протективния ефект на воден извлек от листа на смрадлика (<i>Cotinus coggygria</i>) в модел на парацетамол-индуцирана хепатотоксичност при плъхове	134
Опиоид индуциран хипогонадизъм	139

Сколиоза – причина за ентезопатия на гръбначния стълб	146
Изследване на очната повърхност при пациенти с диабет с помощта на лазер сканираща конфокална микроскопия на живо	149
Плацентарна патология – SOS на бременността (Обзор).....	154
Развитие на асептична некроза при лечението наadolесцентна епифизиолиза на бедрената глава.....	160
Gene expression in glioma – in search for novel biomarkers for determining the grade of malignancy	163
Съвременни концепции за образна диагностика на остръ мозъчен инсулт	168
Low-dose 64 – MDCT Urography in Non-malignant Kidney Diseases	173
Опитна постановка за тестване сила на сръзване, микроопън и микронатиск	176
Основни клинично-химични характеристики на плъхове, подложени на комбинирана високо липидна и високо въглехидратна диета без добавен холестерол	180
Растителни вещества с възможно адаптогенно и антидепресивно действие.....	184
Лечение на дигиталните некрози при ПСС с вторичен феномен на Рейно с Иломедин и плейотропните ефекти на статините	190
Онкофармакологични проучвания на ацилфлороглуциноли изолирани от род. <i>Hypericum</i>	195
Оксидативен стрес и механизъм на хепатоцитно оцеляване при фруктозо-индуцирана чернодробна стеатоза.....	199
Анкетно проучване на сексуалната култура и образование сред учениците в гимназиален етап	204
Разтворими клетъчни рецептори – механизми на образуване, биологични ефекти и приложение в терапията	210
Ефект на тестостерон пропионат върху нивото на серумен калций след орхиектомия в експеримент	224
Лекарствени растения в Древна Мезоамерика и традиционни начини на използването им.....	230
Проблеми при консултиране на пациенти с хронични заболявания – пилотно проучване	236
Клинична оценка на мокренето на различни адитивни силиконови отпечатъчни материали	242
The role of 18F-FDG PET-CT in the evaluation of secondary malignant bone involvement	246
Случайно установена аритмия – познат рисков фактор за исхемичен мозъчен инсулт	248
Костна загуба при Дифузната идеопатична скелетна хиперостоза и анкилозиращ спондилит	252

Изследване на противовъзпалително действие на atorvastatin при модел на остро възпаление при плъхове	255
Приложение на методът на крайните елементи в денталната медицина.....	259
Бърнаут синдром сред жени, работещи в места за лишаване от свобода.....	266
Анализ на промените в пулпната температура по време на почистване и заглаждане на кореновите повърхности с Er:YAG лазер – <i>in vitro</i> изследване.....	271
Дорзална симпатектомия – основна терапевтична опция при пациенти с палмарна хиперхидроза (Обзор)	276
Има ли златен стандарт за оценка на роговицата?.....	287
Лекарствена безопасност: дизайн на предклиничното <i>in vitro</i> проучване	292
Мнението на специалисти за ролята им при интеграция на деца с увреждания	299
Корелация между YKL-40 и про-инфламаторни цитокини при ревматоиден артрит ..	303
Психомедицинско изследване на болни, подлежащи на неподвижно протезиране, с оглед психологията на преживялемостта.....	306
Неврологични усложнения на инфекциозен ендокардит при интравенозна употреба на наркотици	313
Метаболитни нарушения и прехипертония при жени със синдром на поликистозни яйчници	317
Капилярен хемангииом на стомаха	323
Молекулни механизми на ендоплазмения стрес	327
Клинична изява и терапевтично поведение при случай на белодробна саркоидоза	340
Микроструктурни характеристики на пингвекулата – пилотно проучване с конфокална микроскопия на живо	345
A Fetus with Meckel–Gruber Syndrome Associated with Isomerism	351
Тренировъчен модел за усвояване на микрохирургична техника на арахноидна дисекция при транссулкален достъп в неврохирургията.....	355
Съвременни методи за лечение на синдром на карпалния канал	360
Анализ на заболяваемостта сред домувашите в домове за стари хора в три региона на Южна България	363
Мъж със синдром на Клейнфелтер, синдром на Кушинг и вродена тромбофилия: представяне на клиничен случай	369
Хронична бъбречна заболяемост в стадии 1-4 в Черноморско-Дунавския регион.	
Анализ на причините	375
Socio-demographic characteristic of patients with orthodontic problems	379
Сравнително изследване на противовъзпалително и аналгетично действие на Propolin®, Diclofenac sodium и Metamizole при плъхове	384
Рисков профил на болни с колоректален карцином	388

Вертебробазиларна недостатъчност имитираща цереброваскулит при болна със системан лупус еритематодес (Case report).....	392
Тестове на Гийсен и Айзенк при болни със системен лупус еритематодес	396
Изследване нагласите за текучество на медицинските сестри	401
Комбиниран лечебен подход при клиничен случай на плак-индуциран гингивит в пубертетна възраст	405
Честота на изграждане на силно разрушени зъби с ляти метални щифтови пънчета – анализ на работни модели	407
Анализ на промените в пулпната температура по време на почистване и заглаждане на кореновите повърхности с Er:YAG лазер – <i>in vitro</i> изследване.....	411
Промяна в цвета на композитен материал за временни конструкции под действието на естествени и изкуствени оцветители.....	416
Магниторезонансна томография при хипоксично-исхемична енцефалопатия у деца с епилепсия.....	420

Епигенетика на епилепсията

Павлина Андреева-Гатева^{1,2}, Сиана Георгиева², Евгени Харитов¹, Надка Бояджиева¹

¹Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет – София

²Катедра по вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, Педиатрия, Епидемиология, Инфекциозни болести и Дерматология – СУ „Св. Климент Охридски”

e-mail: siyana.georgieva@yahoo.com

Увод

Думата „епилепсия“ произхожда от гръцки „epilambanein“ и значи „хващам“ или „сграбчвам“. Описва се като често хронично неврологично заболяване, характеризиращо се с **рекурентни спонтанни епизоди, резултат от абнормни електрически разряди в мозъка**. Епилепсията не е едно заболяване, а синдром с много причини (наследствени, травматични, съдови). Това е хетерогенно заболяване с голямо разнообразие в етиологията и клиничните прояви. Проучване¹ в САЩ сочи, че при 5% от населението в страната са се проявили единични пристъпи, а около 2,5 miliona от американската популацията са засегнати от това заболяване, като всяка година са откривани по 100 000 нови случая. Епилепсията е по-често срещано заболяване от Паркинсоновата болест, множествената склероза (МС) и мускулната дистрофия, взети заедно. До момента са идентифицирани над 50 епилептични синдрома.

В последните няколко години са идентифицирани повече от 25 гена, свързани с появата на епилептичен синдром. Тъй като много от идентифицираните гени са отговорни за експресията на волтаж- зависими (натриеви, калиеви, калциеви, хлорни) или лиганд- зависими канали (напр. никотинови или GABA-рецептори), епилепсията може да

се разглежда като **патология на каналите**².

Други състояния, които могат да са предпоставка за развитието на мозъчна дисфункция (на определена част или цялостна) и това да предизвика рекурентни гърчове, са: генетична обремененост; черепно-мозъчна травма; инсулт; мозъчен тумор; инфекции – менингит, енцефалит; множествена склероза и др.

Терминът епилепсия не включва гърчове, които непосредствено следват видима причина, като фебрилни гърчове, гърчове при алкохолна абстиненция или гърчове, дължащи се на електролитни нарушения. Според International League Against Epilepsy³ гърчовете могат да бъдат два основни типа:

- Генерализирани припадъци, които обхващат дифузно мозъка от самото начало. Двата най-чести типа генерализирани припадъци са тонично-клоничните (grand mal) и абсансите (petit mal).

- Парциалните припадъци първоначално засягат само една област в мозъка, но впоследствие могат да се генерализират. Парциалните припадъци могат да причинят широк кръг от симптоми в зависимост от засегнатата област от мозъка. Простите парциални припадъци не водят до промени в съзнанието. Комплексните парциални припадъци водят до промени в съзнанието.

Status epilepticus е продължителен

припадък от какъвто и да е тип. Спорно е колко трябва да продължават припадъците, за да се класифицират като *status epilepticus*, но според повечето автори общоприетото време е около 30 минути.

Епидемиологичните проучвания показват, че **фактори на средата оказват влияние**, както върху иктафинната готовност на индивида, така и на хода на епилептогенезата⁴. Най-яркият пример за това са монозиготните близнаци. Тези индивиди имат идентична ДНК-последователност, но пенетрантността на редица заболявания, в това число и неврологични, може да бъде различна. Монозиготните близнаци имат епигенетични различия, които се задълбочават с възрастта, особено ако живеят разделени и при различни условия на живот.

Епигенетика – същност и механизми

Епигенетиката изучава унаследяемите промени в генната експресия, които не се дължат на алтерации в ДНК-последователността⁵. Началото в изучаване ролята на епигенетиката за заболяванията при човека е поставено най-напред в областта на онкологията, но впоследствие обхваща и редица неврологични заболявания – болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, болест на Хънтингтън, синдром на Rett, мултиплена склероза, латерална амиотрофична склероза, в това число – и епилепсията.

Фундаменталната (основната) единица на хроматина е нуклеозомата, състояща се от 147 двойки бази, навити около октамер, състоящ се от 4 сърцевинни хистонови протеини (H3, H4, H2A и H2B). Сърцевинните хистони са предимно глобуларни, с гъвкави опашки откъм N-терминалата. Тези опашки варират по дължина и се състоят от аминокиселини,

които позволяват най-малко 9 различни типа модификации – фосфорилиране, ацетилиране, метилиране, убиквитиниране, АДФ-рибозилиране, кабонилиране, SUMO-модификация (свързване с т. нар. свързване със SUMO-проеини – **SUMO Small Ubiquitin-like Modifier** – малки убиквитин-подобни модификатори), гликозилиране и биотинилиране⁶. Модификацията на хистоните корелира с генното активиране и потискане⁷. Освен модификацията на хистоните, ДНК-метилиринето също може да направи гените „мълчаливи”, като съществуват редица доказателства за непрекъснат обмен на информация (cross-talk) между тези процеси, което довежда до динамична модификация на хроматиновата структура под влияние на външни стимули. Както ДНК, така и белтъците на хистоните, са обект на епигенетични модификации, които променят общата структура на **хроматина**, променят нагъването на **ДНК** **около хистоните**, а с това и **експозицията** на различни гени на външни влияния.

С малки изключения всички клетки в организма имат идентичен генотип, на базата на който се развива голямо разнообразие от диференцирани клетъчни типове, с различни функции, оформящи различни тъкани и органи. Това се отнася и до изключително сложната и високо структурирана ЦНС. Стем-клетките се диференцират до високоспециализирани посредством активиране и потискане на стадий- и линия-специфични гени, при което различни участъци от генома се нагъват в хетерохроматина и по този начин биват изключвани от транскрибцията (стават „мълчаливи“)⁸. Така клетъчната диференциация зависи, поне отчасти, от **епигенетичната регулация на ген-**

ната експресия. Молекулните механизми, участващи в епигенетичната регулация, са:

- ДНК-метилирането;
- ремоделирането на хроматина, чрез ацетилиране;
- посттрансляционните промени в хистоните;
- контрола на организацията на хроматина в ядрото;
- регулацията, осъществявана от некодиращи РНК.

От тях във връзка с епилепсията особено интензивно се проучват ДНК-метилирането, ацетилирането на хистоните и участието на микроРНК.

ДНК-метилиране и епилепсия

ДНК-метилирането е постсинтетичен процес и е основен детерминант на стабилността на генната експресия⁹. При гръбначните, в т. ч. и при човека, ДНК-метилирането почти изключително се осъществява в **цитозин-фосфат-гуанин (CpG)-динуклеотидите**¹⁰. ДНК-метилирането се катализира от ДНК-метилтрансферази (DNMTs). Този процес потиска транскрипцията, както директно (чрез свързване със специфични транскрипционни фактори, така и индиректно, посредством привличане на белтъци, свързващи methyl-CpG¹¹ (т. нар. **MBD белтъци**). ДНК-метилирането е процес, абсолютно необходим за тъканно-специфичната генна експресия, геномния импринтинг, инактивирането на X-хромозомата, канцерогенезата, стареенето и т.н.

Установено е, че степента на метилиране засяга **невро- и глиогенезата**. Проучванията на няколко колектива показват, че DNMTs директно участват в невроналната миграция и преживяемост¹².

De novo DNMTs се експресират секвенциално в хода на неврогенезата и са критично важни за регулиране на гените, директно участващи в неврогенезата и в невроналната функция. DNMT 1 са критично важни и за астроцитната диференциация¹³. Липсата на DNMTs при опитни животни се свързва с преждевременно формиране на астроцитите и структурни аномалии, причинени от аберантна астроцитна миграция. Подобни малформации се установяват все по-често и при пациенти с епилепсия¹⁴.

MBD-белтъците също **са регулатори на неврогенезата**, особено в неврогенни ниши при възрастни, като напр. субвентрикуларната зона. Протеинът **MeCP2** е вероятно най-добре охарактеризираният протеин от фамилията на MBD-белтъците, тъй като мутацията в кодиращия му участък е причина за *синдрома на Rett*¹⁵. Развитието на епилепсия при голяма част от пациентите с този синдром може да се разглежда като директно доказателство за връзката между дисрегулацията на MBD-белтъците и епилепсията.

Напоследък се натрупват и доказателства за ролята на **ДНК-метилирането в патофизиологията на темпоралната епилепсия**, при която се установяват високи нива на метилиране в **промоторния участък на гена за реелин**¹⁶. Реелинът представлява екстрацелуларна матриксна молекула от голямо значение за клетъчното позициониране и невроналната миграция по време на мозъчното развитие, както и във функционирането на синапсите и в пластичността при възрастния индивид.

Нивото на реелина е силно понижено в хипокампуса на пациенти с темпорална епилепсия и това се асоциира с

хиперметилиране на промоторния участък на гена, кодиращ този гликопротеин¹⁷.

Проучванията сочат, че реелин отсъства от синаптичните везикули, а се отделя чрез конститутивен секреторен път и се съхранява в секреторните везикули на Голджи⁴⁴. Скоростта на освобождаване на реелина не се регулира от деполяризация, а на принципа на обратната връзка. На същия принцип се регулира отделянето и на други извънклетъчни матрични протеини.

По време на развитието на мозъка, reelin се секретира в кората на главния мозък и хипокампса, от така наречените Cajal-Retzius клетки⁴⁵. Реелин-експресиращите клетки, в пренаталното и началото на постнаталното развитие на мозъка, са предимно в маргиналната зона (MZ) на кората на главния мозък⁴⁶ и в хипокампса. При възрастните реелин се отделя в кората на главния мозък от GABA-ergicните интерневрони на кортекса и глутаматергичната церебеларните неврони⁴⁷ и от няколко съществуващи Cajal-Retzius клетки.

ДНК-метилирането е важно също и за геномния импринтинг и функционалните и цитогенетични аномалии, характерни за синдромите **Prader-Willi** и **Angelman** – разстройства от аутистичния спектър, при които има и епилепсия. И при двета синдрома е нарушенна експресията (в резултат от ДНК-метилиране) на гените за UBE3 (убиквитин-лигаза) и за GABA-рецепторна субединица¹⁸.

Деацетилиране на хистоните и епилепсия

Деацетилирането на хистоните се съществува от **хистон-деацетилази** (HDACs), които отстраняват ацетилни групи от лизиновите остатъци в белтъ-

ците на хистоните, като с това се повишава техния позитивен товар и се усилва тяхното взаимодействие с негативно на-товарените фосфатни групи на ДНК. Това води до стабилизиране на хроматина и се намалява свързването на транскрипционни фактори към промоторните участъци на гените. Тази реакция е обратима под действието на **хистон-ацетилтрансферази (HATs)**. По правило **повишеното ацетилиране на хистоните се свързва с повишена транскрипционна активност**, докато **намаленото ацетилиране се свързва с потискане** на генната експресия¹⁹.

Степента на ацетилиране също модулира невро- и глиогенезата. HDAC1 и HDAC2 се експресират в различни стадии на неврогенезата и невроналната диференциация. Невроналните прогенитори, които поддържат **висока експресия на HDAC1**, се диференцират в **глиални** клетки, а тези, които **загубват HDAC1** експресията и започват да експресират HDAC2, се диференцират в **неврони**. HDAC1 е високо експресиран също и в corpus calosum²⁰, а активността му е критично важна за диференциацията на **олигодендроцитните** прекурсори. **HDAC2**, от друга страна, е необходим за **инхибиране на астроцитната** диференциация²¹. С други думи, HDAC2 е необходим за потискане на глиалните гени, а HDAC1 – за потискане на невроналните гени.

Предполага се, че действието на HDAC1 и на HDAC2 се осъществява с помощта на нуклеарния протеин **REST** (repressor element-1 silencing transcription factor)²². Интригущ факт е, че REST е отговорен за експресията на няколко гена – участници в епилептогенезата, включващи растежни фактори, йонни

канали, невротрансмитерни рецептори, невросекреторни везикули и др.²³.

Абнормната активност на епигенетичните регулатори, като DNMTs, MBDS, HDACs и репресорните комплекси, могат да причинят нарушения в невро- и глиогенезата, аберантна миграция на младите клетки и неточна интеграция на тези клетки, причинявайки свръхвъзбудими кръгове и гърчове.

Едни от най-ефикасните методи за изучаване на епилепсията са животинските модели с **каинова** киселина. Стимулирането с каинова киселина индуцира бързо транзиторно фосфорилиране на хистон H3 в gyrus dentatus и по-обширно и продължително ацетилиране на хистон H4 в хипокампалните неврони *in vivo*²⁴. Тези промени в хроматина предизвикват промяна в експресията на специфични *гени, участващи в гърчовете*. Т. напр. 3 часа след провокиране на гърчове **хистон H4 в промотора на гена за BDNF** (brain-derived neurotrophic factor – мозъчен невротрофен фактор) показва **хиперацетилиране**, което корелира с повишени нива на **мРНК**. Промоторът на **глутаматния рецептор-2 GluR2** също е подложен на епигенетично регулиране и след гърчовете неговите хистони H3 и H4 бързо се **деацетилират**, което корелира с понижени нива на мРНК²⁵. При използване на друг модел на епилепсия с електроконвултивно предизвикана епилепсия не само че се потвърждават тези находки, но и се **установяват промени в хистоните H4 и H3 на CREB-промотора** (CREB – cAMP response element-binding – свързващо място за цАМФ-респонсивен елемент)²⁶.

РНК-интерференция и епилепсия

През 1998 г. за пръв път е описано яв-

лението РНК-интерференция²⁷, а през 2006 Fire и Mello получават Нобелова награда в областта на физиологията или медицината за това откритие. РНК-интерференцията се осъществява от т. нар. микро-РНК (miRNA), представляващи малки некодиращи едноверижни РНК, съставени от 19-25 нуклеотида. Посредством сдъвояване на базите те взаимодействат с матричната РНК и могат да правят гените „мълчавливи”, като потискат тяхната транслация или като разцепват РНК. Засега проучванията на ролята на микроРНК при епилепсия са още твърде осъ走得ни. Проучването на една ендогенна miRNA (miR-146a) – предполагаем **ендогенен регулатор на вроденния имунен отговор**, показва, че дисрегулацията в имунните механизми, могат да допринесат (или да бъдат последици) от епилептогенезата²⁸.

Синдромът на **чупливата X хромозома**, проявяващ се с аутизъм и епилепсия, се свързва с нарушения в miRNA-регулацията в синтеза на протеина FMRP (Fragile X Mental Retardation protein), който има ключова роля в модулиране на синаптичното функциониране и пластичност²⁹.

Епигенетично значение на епилептиформената активност

Според т. нар. **метилационна хипотеза**, гърчовете, сами по себе си могат да причинят епигенетична модификация на хроматина³⁰. Сега е известно, че самите гърчове могат да окажат влияние върху епигенетичните фактори и по този начин да променят неврогенезата, невроналната миграция, формирането на синапсите и невроналната активност (фигура 1).

Ефектът на епилептиформената активност върху неврогенезата **зависи от**

възрастта. При модели на епилепсия при млади животни (едноседмични плъхове)³¹ и при деца с екстракампални припадъци³² се наблюдава намалена хипокампална неврогенеза, докато при модели на епилепсия при възрастни плъхове се наблюдава засилване на неврогенезата. Това показва, че при младите индивиди иктафинната активност води в по-голяма степен до невронална смърт, отколкото до неврогенеза. Този ефект зависи освен това и от **честотата и от тежестта** на гърчовете.

Гърчовете могат да предизвикат модификация на хистоните и по този начин да повлияят на експресията на редица

гени, участващи в невроналната пластичност и формиране на синапсите, в това число и мозъчният *невротрофен фактор* (BDNF) и *глутаматния рецептор GluR2*³³. Гърчовата активност предизвиква ацетилиране на промотора и следователно активира транскрипцията на BDNF, а BDNF от своя страна още повече засилва епилептогенезата. В същото време епилептогенната активност води до деацетилиране на хистоните в промотора на е GluR2, с което се намалява експресията на този рецептор и се усилва AMPA-рецепторно медираната епилептогенеза³⁴.



Фиг. 1. Схематично представяне на взаимовръзките между епигенетиката и епилепсията.

Фармакоепигенетика на епилепсията

Ефикасността на валпроевата киселина като антиконвулсант е установена случајно, когато това вещество е било използвано като разтворител за други вещества при животински модели на епилепсия³⁵. Сега е известно, че валпроевата киселина (1) **усилва GABA-**

ергичната невротрансмисия, (2) **намалява проводимостта за натриеви, калциеви и калиеви канали**, (3) **потиска NMDA-рецептор-медираната екситация**. В терапевтични концентрации тя също така **инхибира и ензима хистон-деацетилаза (HDAC)**³⁶. Не само валпроевата киселина, но и карбамазепин, оксикарбазепин, ламотригин и леветирацетам

имат свойството да **инхибират HDACs**³⁷, поради което могат да модифицират аберантно потиснатата генна експресия по епигенетичен механизъм. Освен това от 2001 г. инхибиторите на HDACs се приема, че притежават ДНК-деметилазна активност³⁸. Точният механизъм все още не е изяснен, но изглежда, че валпроената киселина не усилва директно ензимната активност на ДНК-деметилазата. По-скоро, чрез инхибиране на HDACs, валпроевата киселина улеснява ДНК-метилирането. Валпроената киселина потиска експресията на белъци, които са есенциални за поддържането на хроматина SMCs 1-6 (Structural Maintenance of chromatin 1 to 6), DNMT1 (DNA methyl transferase-1), и HP1 (Heterochromatin Protein-1)³⁹. **Тези ефекти се наблюдават за по-малко от 24 часа, което корелира с ДНК-декондензацията**⁴⁰, докато за да се прояви ефектът на ниво протеини, са нужни поне 48 часа. Наскоро бе установено също, че валпроената киселина може да индуцира моно-, ди- и триметилирането на хистоните⁴¹. Предполага се, че тази модификация служи за **стабилизиране на хроматина**.

Макар валпроената киселина да се понася добре и да може да атенюира епилептиформената активност, тя **не променя хода на епилепсията**⁴². Това би могло да се обясни отчасти с факта, че валпроената киселина предизвиква пресинаптично освобождаване на GABA, с което оказва **противогърчов ефект**, но в същото време повишава експресията на BDNF и намалява експресията на гама-2 субединицата на GABA-A рецептори и по този начин нарушива GABA-ергичната функция с течение на времето⁴³, накланяйки баланса на невротранс-

мисията в посока към по-невровъзбудимо състояние. Освен това GABA-ергичната сигнализация регулира неврогенезата и невроналната диференциация на невроните, следователно като нарушива GABA-ергичната невротрансмисия, валпроената киселина може да **нарушава неврогенезата** и да причини когнитивни нарушения, особено при деца.

Епигенетичните промени могат да обяснят също и някои от нежеланите ефекти на антиепилептичните медикаменти, като тератогенността на валпроената киселина, хепатоканцерогеният потенциал на фенобарбитал, особено изявен при гризачи и др.

Заключение

Съвременните проучвания чертаят огромния напредък в изясняване на генетични, молекулни и клетъчни механизми на епилептогенезата. Все още обаче нерешени остават редица въпроси, свързани с началото, прогресията, оптималната терапия на многообразието от педиатрични и непедиатрични епилептични синдроми и връзката им с коморбидните състояния. Засега **не съществува превантивно** или променящо хода на болестта **лечението на епилепсията**, а **симптоматичното** ѝ лечение само отчасти е клинично ефикасно. В този смисъл таргетното терапевтично репограмиране предлага възможна стратегия за стопиране на процеса на епилептогенезата и възстановяване на баланса между възбуда и потискане в нервната система, който е нарушен при епилепсия. Епигенетичните процеси са отговорни за **динамичното регулиране на експресията и функцията** на гените (напр. различни класове йонни канали и рецептори), ето защо епигенетичното репограмиране на

хомеостатичните механизми в ЦНС може да допринесе за поддържане стабилността на невроналната мрежа.

Книгопис

1. The Gale Encyclopedia of Neurological Disorders (2005) – Stacey L. Chamberlin, Brigham Narins, and editors. ISBN 0-7876-9160-7
2. Mantegazza M, Rusconi R, Scalmani P, et al. Epileptogenic ion channel mutations: from bedside to bench and, hopefully, back again. *Epilepsy Res.* 2010 Nov;92(1):1-29.
3. The Gale Encyclopedia of Neurological Disorders (2005) – Stacey L. Chamberlin, Brigham Narins, and editors. ISBN 0-7876-9160-7
4. Ottman, R., J. F. Annegers, N. Risch, et al (1996) Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Ann Neurol.*, 39, 442-9.
5. Holliday R. DNA methylation and epigenetic defects in carcinogenesis. *Mutat Res* 1987; 181: 215-17.
6. Foti SB and A. J Roskams (2011). A Tale of Two Epiphenomena: The Complex Interplay of Epigenetics and Epilepsy, Underlying Mechanisms of Epilepsy, Fatima Shad Kaneez (Ed.), ISBN: 978-953-307-765-9, InTech, Available from: www.intechopen.com/articles/show/title/a-tale-of-two-epiphenomena-the-complex-interplay-of-epigenetics-and-epilepsy
7. Jenuwein, T. & C. D. Allis (2001) Translating the histone code. *Science*, 293, 1074-80.
8. MacDonald, J. L. & A. J. Roskams (2009) Epigenetic regulation of nervous system development by DNA methylation and histone deacetylation. *Prog Neurobiol*, 88, 170-83.
9. Jaenisch, R. & A. Bird (2003) Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 33 Suppl, 245-54.
10. Goll, M. G. & T. H. Bestor (2005) Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu Rev Biochem*, 74, 481-514
11. Robertson, K. D. (2005) DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet*, 6, 597-610.
12. Fan, G., C. Beard, R. Z. Chen, et al (2001) DNA hypomethylation perturbs the function and survival of CNS neurons in postnatal animals. *J Neurosci*, 21, 788-97.
13. MacDonald, J. L. & A. J. Roskams (2009) Epigenetic regulation of nervous system development by DNA methylation and histone deacetylation. *Prog Neurobiol*, 88, 170-83.
14. Scaravilli, F. 1998. *Neuropathology of epilepsy*. World Scientific.
15. Bienvenu, T. & J. Chelly (2006) Molecular genetics of Rett syndrome: when DNA methylation goes unrecognized. *Nat Rev Genet*, 7, 415-26.
16. Kobow K, Kobow K, Jeske I, et al. Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:356-364.
17. The Gale Encyclopedia of Neurological Disorders (2005) – Stacey L. Chamberlin, Brigham Narins, and editors. ISBN 0-7876-9160-7
18. Hogart A, KN Leung, NJ. Wang, et al. Chromosome 15q11–13 duplication syndrome brain reveals epigenetic alterations in gene expression not predicted from copy number. *J Med Genet* 2009;46:86–93.
19. Wade, P. A.(2001)Transcriptional control at regulatory checkpoints by histone deacetylases: molecular connections between cancer and chromatin. *Hum Mol Genet*, 10, 693-8.
20. Shen, S., J. Li & P. Casaccia-Bonelli (2005) Histone modifications affect timing of oligodendrocyte progenitor differentiation in the developing rat brain. *J Cell Biol*, 169, 577-89.
21. Humphrey, G. W., Y. H. Wang, T. Hirai, et al (2008) Complementary roles for histone deacetylases 1, 2, and 3 in differentiation of pluripotent stem cells. *Differentiation*, 76, 348-56.
22. Huang, Y., S. J. Myers & R. Dingledine (1999) Transcriptional repression by REST: recruitment of Sin3A and histone deacetylase to neuronal genes. *Nat Neurosci*, 2,867-72.
23. Qureshi, I. A. & M. F. Mehler (2009) Regulation of non-coding RNA networks in the nervous system - what's the REST of the story? *Neurosci Lett*, 466, 73-80.
24. Sng JC, Taniura H, Yoneda Y. Histone modifications in kainate-induced status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1269–82.
25. Huang Y, Doherty JJ, Dingledine R. Altered histone acetylation at glutamate receptor 2 and brain-derived neurotrophic factor genes is an early event triggered by status epilepticus. *J Neurosci* 2002; 22: 8422–28.
26. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci* 2004; 24:5603–10.
27. Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998 Feb 19;391(6669):806-11.
28. Aronica E, Fluiter K, Iyer A, et al. Expression pattern of miR-146a, an inflammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy *Eur J Neurosci*. 2010 Mar;31(6):1100-7. Epub 2010 Feb 26.
29. Hagerman PJ, Stafstrom CE. Origins of epilepsy in fragile x syndrome. *Epilepsy Curr* 2009;9:108–112.
30. Kobow K, Blümcke I. The methylation

- hypothesis: do epigenetic chromatin modifications play a role in epileptogenesis? *Epilepsia*. 2011 Jul;52 Suppl 4:15-9.
31. Liu, H., J. Kaur, K. Dashtipour, et al (2003) Suppression of hippocampal neurogenesis is associated with developmental stage, number of perinatal seizure episodes, and glucocorticosteroid level. *Exp Neurol*, 184, 196-213.
32. Matherne, G. W., J. P. Leite, J. K. Pretorius, et al (1994) Children with severe epilepsy: evidence of hippocampal neuron losses and aberrant mossy fiber sprouting during postnatal granule cell migration and differentiation. *Brain Res Dev Brain Res*, 78, 70-80.
33. Tsankova, N. M., A. Kumar & E. J. Nestler (2004) Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci*, 24, 5603-10.
34. Sanchez, R. M., S. Koh, C. Rio, et al (2001) Decreased glutamate receptor 2 expression and enhanced epileptogenesis in immature rat hippocampus after perinatal hypoxia-induced seizures. *J Neurosci*, 21, 8154-63.
35. Meunier H, Carraz G, Meunier Y, et al (1963). "Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique". *Therapie* 18: 435–438.
36. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther et al Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem* 2001; 276: 36734-41.
37. Stettner M, Krämer G, Strauss A, et al Long-term antiepileptic treatment with histone deacetylase inhibitors may reduce the risk of prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2012 Jan;21(1):55-64.
38. Cervoni N. and M. Szyf, "Demethylase activity is directed by histone acetylation," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 44, pp. 40778–40787, 2001.
39. Marchion D. C., E. Bicaku, A. I. Daud, et al, "Valproic acid alters chromatin structure by regulation of chromatin modulation proteins," *Cancer Research*, vol. 65, no. 9, pp. 3815–3822, 2005.
40. Chateauvieux S, Franck Morceau, Mario Dicato, et al Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Volume 2010 (2010), Article ID 479364, 18 pages
41. S. Lunke and A. El-Osta, "The emerging role of epigenetic modifications and chromatin remodeling in spinal muscular atrophy, " *Journal of Neurochemistry*, vol. 109, no. 6, pp. 1557–1569, 2009.
42. Haut, S. R. & S. Shinnar (2008) Considerations in the treatment of a first unprovoked seizure. *Semin Neurol*, 28, 289-96.
43. 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 *Volume 65, Issue 1, September 2009, Pages 35–43*
44. Hossein S. Fatemi, ed. (2008). *Reelin Glycoprotein: Structure, Biology and Roles in Health and Disease*. Springer. p. 444. ISBN 978-0-387-76760-4,
45. Lacor PN, Grayson DR, Auta J, Sugaya I, Costa E, Guidotti A (March 2000). "Reelin secretion from glutamatergic neurons in culture is independent from neurotransmitter regulation". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97 (7): 3556–61. doi:10.1073/pnas.050589597. PMC 16278. PMID 10725375,
46. Meyer G, Goffinet AM, Fairén A (December 1999). "What is a Cajal-Retzius cell? A reassessment of a classical cell type based on recent observations in the developing neocortex". *Cereb. Cortex* 9 (8): 765–75. doi:10.1093/cercor/9.8.765. PMID 10600995
47. Schiffmann SN, Bernier B, Goffinet AM (May 1997). "Reelin mRNA expression during mouse brain development". *Eur. J. Neurosci.* 9 (5): 1055–71. doi:10.1111/j.1460-9568.1997.tb01456.x. PMID 9182958

Рискови фактори за развитие на постпартален тиреоидит (Обзор)

A. Аргатска, Б. Нончев

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Св. Георги”, МФ, МУ – Пловдив

e-mail: a.argatska@gmail.com

Постпарталният тиреоидит (ППТ) е синдром на преходна или трайна тиреоидна дисфункция, възникваща през първата година след раждане или аборт (1). Заболяването е описано за първи път от N. Robertson през 1948 г. Основен принос за изясняване на патогенезата и клиничните му особености имат N. Amino и сътр., чиито фундаментални проучвания са публикувани в края на 70-те и началото на 80-те години. По своята същност постпарталният тиреоидит е автоименно възпаление на щитовидната жлеза, характеризиращо се с деструктивни промени или стимулиращи въздействия върху паренхима. Характерно е бифазното протичане с епизод на преходна тиреотоксикоза, последван от преходен хипотиреоидизъм и възстановяване на еутиреоидното състояние до края на първата година. При част от засегнатите жени заболяването протича субклинично и може да остане неразпознато (2). Автоимунната патогенеза на болестта се подкрепя от наличието на циркулиращи тиреоидни автоантитела при над 50% от пациентките, но точните механизми за развитието на нарушенията не са напълно изяснени. Високата честота на постпарталния тиреоидит и рисът от трайна тиреоидна дисфункция мотивират продължителните усилия на изследователите за ранно идентифициране на рисковите контингенти с цел адекватно лечение и предотвратяване на усложненията.

Според класическото определение ППТ е појава на тиреоидна дисфункция през първата година след раждане при жени, които са били еутиреоидни преди бременността (3). Проведени през последните 20 години проучвания върху етиологията и патогенетичните механизми за развитие на нарушенията определят постпарталния тиреоидит като форма на деструктивен тиреоидит, който възниква през първите 12 месеца след раждане на фона на подлежащ процес на тиреоидна автосенсибилизация (4). Превинаването от състоянието на повишен селективен имунен толеранс по време на бременността към имунологичния статус преди нея и свързаните промени в хуморалния и клетъчния имунен отговор водят до обостряне или провокиране на автоимунни реакции. Този имунологичен „ребаунд феномен“ в пуерпералния период води до клинична изява на постпартална тиреоидна дисфункция. Ето защо съвременните автори определят постпарталния тиреоидит като оствър деструктивен процес, който може да се изяви както при жени без предшестваща тиреоидна патология, така и при пациентки с минали или настоящи заболявания на щитовидната жлеза – тиреоидит на Хашимото или други форми на първичен хипотиреоидизъм (допълнително намалява тиреоидните резерви), Базедова болест (преходна тиреотоксикоза с ниско до липсващо натрупване на радиомарке-

ра на сцинтиграфията), постпартален вторичен хипотиреоидизъм (постпартален автоимунен хипофизит) или комбинации между тях (1).

Честотата на постпарталния тиреоидит варира значително в различните региони на света от 1.1% в Тайланд до 21.1% в Канада (1). В световен машаб засяга 5-9% от общата популация (2). Средната честота за европейския континент се оценява между 3.3-8.7% (5). Големите вариации в честотата вероятно се дължат на: 1. разликите в методологията и дизайна на отделните проучвания (време и честота на взимане на пробите); 2. нееднозначните критерии за дефиниция на ППТД; 3. преобладаването на антитиреопероксидазните антитела; 4. използваните лабораторни методики; 5. характеристиките на отделните популации (вкл. честотата на захарен диабет тип 1 (ЗД тип 1), ППТД след предишни бременности, йодния прием и генетични фактори) (6). Някои заболявания, засягащи пряко или косвено имунната система бележат висок риск от ППТ. Например при жени с тиреоидит на Хашимото на заместителна терапия с левотироксин и запазени тиреоидни резерви честотата на постпарталната тиреоидна дисфункция е значително повишена (7). При пациентки с анамнеза за Базедова болест рисъкът се повишава до 44%. Честотата на ТПОАт при пациентки с тип 1 захарен диабет (ЗД), определена в Familial Autoimmune and Diabetes Study, е 26.6% (8). В съответствие с тези данни честотата на ППТ при жени с тип 1 ЗД е по-висока, отколкото в общата популация и варира от 18 до 25% (9); при жени с хроничен вирусен хепатит – 25% (10); със системен лупус – 14%. Пациентки, прекарали ППТ и възстановили еутирео-

идното си състояние имат 70% риск от нов епизод на ППТ при последваща бременност (11). Съществуват някои данни за развитието на „постпартален“ тиреоидит след аборт между 12 и 16 г.с., но точната честота на тиреоидната дисфункция след прекъсване на бременност не е изяснена (12).

ППТ е органоспецифично полигенно заболяване с различна степен на пенетрантност, която се влияе от факторите на околната среда. Развитието на ППТ отразява състоянието на селективен имулен толеранс през бременността, последвано от имунологичен ребаунд феномен в постпарталния период. От хуморалните фактори с най-съществено значение са ТПОАт като позитивните титри в първия тримесец определят относителен риск от 40-60% за развитие на заболяването (5). Те са от клас Иг Г като тези от субклас Иг Г1 се срещат по-често при хипотиреоидни пациентки и водят до деструкция на фоликула по механизма на антитяло-зависимата клетъчно медирана цитотоксичност. В около 15% от жените с ППТ се откриват и антитела срещу тиреоглобулина (ТгАт), като в до 5% от случаите те могат да се единствените циркулиращи антитела (2). ППТД е описана при малък процент жени, при които не се установяват циркулиращи антитиреоидни антитела (13). Имайки предвид, че само 50% от ТПОАт позитивните жени развиват клинични симптоми на ППТ, може да се предположи, че титърът на антителата е само маркер за заболяването, а имунологичните нарушения се медиират от клетъчно-зависими фактори. Най-често се изтъкват нарушения в баланса между лимфоцитните субпопулации – Th1, Th2, NK-клетки и техните регулатори T-reg лим-

фоцити (14,15) и комплемент-свързани механизми, като степента на активация на системата на комплемента корелира с морфологичните промени и тежестта на тиреоидната дисфункция. Флуктуациите в имунологичните параметри по време на бременността и в постпаралния период се модулират и от променените нива на естрадиол, прогестерон и кортизол. Освен генерализирана активация на периферните циркулиращи лимфоцитни популации през 36 г.с. се наблюдават и по-ниски плазмени нива на кортизола при ТПОАт позитивните жени (2). Превинаването на фетални клетки в майчината циркулация през първия тримесец, явление, познато като фетален микрохимеризъм, може да провокира развитието на автоимунни заболявания в предразположени жени, в резултат на продължителното излагане на майчината имунна система на чужди (башини) антигени (16). Противоречиви са данните относно ролята на феталния микрохимеризъм в патогенезата на автоимунните тиреоидни нарушения. Няколко проучвания показват, че с увеличаване броя на бременностите се повишава и серумната концентрация на ТПОАт, което повишава риска от развитието на постпарален тиреоидит (17). Резултатите от други изследвания обаче не доказват връзка между броя на бременностите и появата на автоимунни тиреоидни заболявания (18).

Класическото протичане на ППТД се характеризира с епизод на преходна тиреотоксикоза, най-често около 3-тия месец след раждането, последвана от хипотиреоидна фаза около 6-тия месец постпарум и обикновено завършва с възстановяване на еутиреоидното състояние на жлезата до края на първата година (32%

от случаите). Заболяването може да се изяви и само като преходна тиреотоксикоза (19%) или преходен хипотиреоидизъм (49%) (2). Тъй като не при всички жени се манифестира характерната бифазна еволюция, хипертиреоидното състояние може да остане неразпознато, поради кратката продължителност и нехарактерните слабо изразени симптоми като в до 30% от случаите протича безсимптомно. Най-честите оплаквания са умора, раздразнителност и напрегнатост дори и при ТПОАт-позитивни жени, които не развиват тиреоидна дисфункция. От изключително значение е разграничаването на тиреотоксичната фаза на ППТ от рецидив и дебют на Базедова болест по клинични, имунологични и хормонални показатели, тъй като подходите за проследяване и лечение са различни. Поради преходния и самоограничаващия си характер, тиреотоксичната фаза на ППТ обикновено не изисква специфично лечение; при по-изразени симптоми от страна на сърдечно-съдовата система е уместно прилагане на ниска доза бетаблокер. Хипотиреоидната фаза по своята същност е деструктивна, протича с по-тежко изразени симптоми с по-голяма продължителност, които често нарушават качеството на живот на пациентките. Много от класическите симптоми се изявяват още преди спадането на нивата на тиреоидните хормони и персистират дори след възстановяването на хормоналните нива (19). Пациентките се оплакват от умора, слабост, трудна концентрация, отслабване на паметта, запек, болки по мускулите и ставите, увеличаване на телесното тегло. Повишена е честотата на депресията в постпаралния период при жени с изявен или субклиничен хипотиреоидизъм, както и при еути-

реоидни пациентки с позитивен титър на ТПОАт. Повечето жени се нуждаят от заместително лечение с левотироксин за подържане на еутиреоидно състояние. Според препоръките на Американската тиреоидна асоциация и Endocrine Society инициирането на лечение се определя както от тежестта на хипотиреоидизма, така и от желанието на жената за повторна бременност (5,20). Уместно е лечението да продължи до края на първата година с последваща преоценка на състоянието и нуждите от тиреоидни хормони.

Високата честота на тиреоидната дисфункция в следродилния период и свързаните с нея усложнения поставят въпроса за необходимостта от ранен скрининг за идентификация на застрашените пациентки. Към момента липсват надеждни прогностични показатели, чиято предиктивна стойност удовлетворява изискванията за изготвяне на скринингова стратегия. Американската асоциация на клиничните ендокринолози препоръчва извършване на скрининг за тиреоидна дисфункция на всички жени, планиращи бременност и/или при установяване на такава в първия тримесец (21). В издадените препоръки на Американската тиреоидна асоциация се поддържа становището за оценка на тиреоидната функция по време на бременността само при рискови пациентки (20), което е в синхрон с анализите на Endocrine Society (5). В свое проучване обаче Vaidya et al. показват, че скринирането само на рискови пациентки ще пропусне една трета от бременните жени с изявен или субклиничен хипотиреоидизъм и поставят под съмнение клиничната стойност на селективния скрининг (22).

Мнозинството от изследователите

считат, че ТПОАт са най-важният показател, който повишава риска от постпартална тиреоидна дисфункция, като в някои проучвания чувствителността на позитивните титри в първия тримесец достига до 100% (23). Значението им се определя главно от високата честота на позитивните титри в ранна бременност, леснодостъпните и стандартизираните лабораторни техники за измерването им и доказаната им роля като рисков фактор за ППТД и дълготраен хипотиреоидизъм. Тяхната прогностична значимост обаче варира в отделните анализи. Нееднозначната оценка относно чувствителността, специфичността и позитивната предиктивна стойност на маркера са свързани с разлики в методиките на изследване, периода от време за вземане на пробите и някои особености на изследваната популация, които независимо увеличават риска от ППТД (йоден прием, генетична предиспозиция, възраст, паритет, наличие на ЗД тип 1, фамилна обремененост за тиреоидна патология) (24). Развитието на ППТ при ТПОАт негативни пациентки поставя под въпрос прогностичната стойност на този показател като универсален скринингов маркер (25).

Към момента най-разпространеният прогностичен модел за определяне риска от развитие на ППТ е свързан с оценка на титрите на ТПОАт в комбинация с клинични и анамnestични данни, съспектни за нарушена тиреоидна функция. В проследяване на 98 бременни жени Mamede da Costa и сътр. посочват 10.2% риск от развитие на ППТД в рамките на първата година след раждането (26). Анализът на данните установява, че чувствителността, специфичността и позитивната предиктивна стойност (ППС) на ТПОАт за предсказване на ППТД са би-

ли съответно 60.0%, 95.5% и 60%. ППС на показателя нараства от 60 до 82.4%, когато се комбинира с рисковите фактори фамилна обремененост и наличие на гуша.

По настоящем съществуват достатъчно данни, които свидетелстват за разпространението и честотата на ППТ, свързаната с него болестност и повлияването му от прилаганото лечение. Повечето изследователи препоръчват извършването на скрининг, но е необходимо потвърждаване на ползите от провеждане на масов скрининг чрез големи контролирани проучвания. Въпреки това, актуалните препоръки в световен мащаб сочат предимствата на индивидуализирания подход към бременните жени с анамнеза за автоимунни тиреоидни заболявания, предишен епизод на ППТД, захарен диабет тип 1, анамнеза за спонтанни аборт, наличие на гуша и фамилна обремененост за тиреоидна патология.

Библиография:

1. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605–630.
2. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Postpartum Thyroiditis. From: Weetman AP. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2008:177-192.
3. Amino N, Mori H, Iwatani Y, et al. High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1982;306:849-852.
4. Lazarus JH. The thyroid and reproduction
5. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:S1-47.
6. Lazarus JH. The continuing saga of postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):614-616.
7. Caixas A, Albareda M, Garcia-Patterson A et al. Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4000–4005.
8. McCanlies E, O’Leary LA, Foley TP et al. Hashimoto’s thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1548–1551.
9. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ et al. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:10–16.
10. Elefsonitis IS, Vezali E, Pantazis KD, et al. Post-partum thyroiditis in women with chronic viral hepatitis. *J Clin Virology* 2008;41:318-319.
11. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R et al. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 1997;47:305–308.
12. Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2455-2457.
13. Kuypens JL, De Hann-Meulman M, Vader HL, et al. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1959-66.
14. Weetman AP. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(6):311–318.
15. Xiaoguang S, Chenyang L, Yushu L, et al. Circulating lymphocyte subsets and regulatory T cells in patients with postpartum thyroiditis during the first postpartum year. *J Clin Exp Med* 2009;9:263-267.
16. Ando T, Davies TF. Self-recognition and the role of fetal microchimerism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:197–211.
17. Greer LG, Casey BM, Halvorson LM, et al. Antithyroid antibodies and parity: further evidence for microchimerism in autoimmune thyroid disease. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:471.e1-4.
18. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Parity and the risk of autoimmune thyroid disease: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5309-5312.
19. Lazarus JH, Hall R, Othman S, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *Quart J Med* 1996;89:429-35.
20. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. (2011).
21. Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2006;51:152-158.
22. Vaidya B, Anthony S, Bilous M et al. Brief report: detection of thyroid dysfunction in early pregnancy:universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):203-207.

23. Premawardhana L.D.K.E., Parkes A.B., John R et al. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *J Thyroid*, August 2004. 14(8):610-615.
24. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005;58:449-452.
25. Adlan MA, Premawardhana LDKE. Thyroid peroxidase antibody and screening for postpartum thyroid dysfunction. *J Thyroid Research* 2011.
26. Da Costa SM, Netto LS, Coeli CM, et al. Value of combined clinical information and thyroid peroxidase antibodies in pregnancy for the prediction of postpartum thyroid dysfunction *Am J of Reprod Immunol* 2007;58(4):344–349.

Терапия с хормон на растежа – втори шанс за пациентите с последици от мозъчни увреждания

Паскал Деляков

3 курс медицина, МУ – Пловдив

Въведение

Мозъчното увреждане (МУ) представлява остро увреждане на нервната тъкан в централната нервна система. Той може да се причини от различни увреждащи фактори – исхемични, травматично придобити, дегенеративни и др. Последствията след МУ представляват сериозен медицински проблем в България поради липсата на адекватна възстановителна терапия и специализирани центрове за рехабилитация. Последиците от МУ варират от умствени нарушения до частична или пълна загуба на моторни функции, което определя голямата им психологическа и социална проблематика.

Рехабилитацията в острая стадий на заболяването е изключително важна за последващото възстановяване. Изисква се добро познаване на патофизиологичните механизми на нервното увреждане, както и изборът на подходящо лечение и рехабилитация. Два са фундаменталните механизма, взимащи участие във възстановяването на мозъчната тъкан – бързата пролиферация на невронални стволови клетки (неврогенеза) и развитието на мозъчна пластичност. Тези процеси са зависими от трофични фактори – хормони, растежни фактори и др. Разбирането на тези процеси обуславя по-точния подход при лечението на пациентите с МУ.

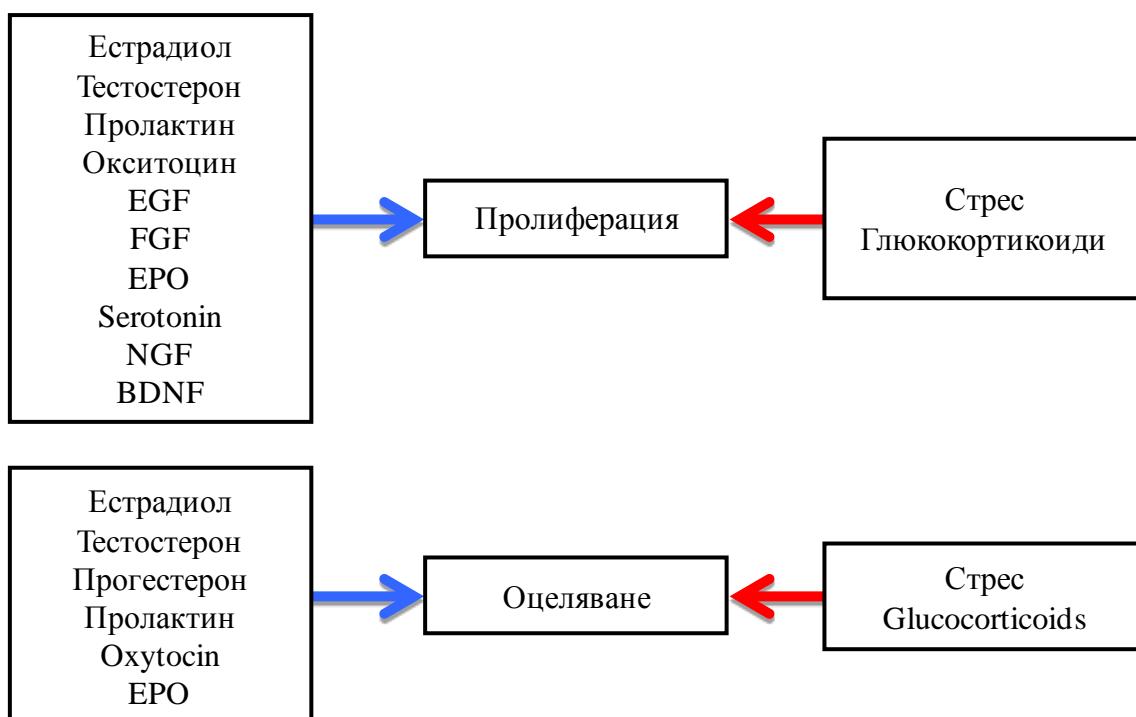
Противно на старите доктрини на неврологията гласящи, че нови неврони не се

произвеждат в зрелия човешки мозък, изследвания показваха (Eriksson et al., 1998; Gould et al., 1999), че има зони в които се формират нови неврони – т.нар. зони на неврогенеза. Най-съществени от тях са субвентрикуларната зона (СВЗ) на латералните вентрикули и субгрануларната зона на gyrus dentatus. В СВЗ на гризачите, съществува популация от стволови нервни клетки (СНК) които имат възможност да мигрират до bulbus olfactorius където да се диференциират в GABA-ергични интерневрони, участващи в обонянието на гризача. При условията на исхемия, епилептогенеза или фокално увреждане, тези СНК могат да мигрират доувредената зона и да репопулират. Универсална ектомия на nn. vestibulares на котка се установява интензивна реактивна пролиферация на НСК, които оцеляват до един месец, диференцирайки се в глиални или GABA-ергични неврони. Процесите възстановяват финните локомоторни функции. Експериментът предполага широк ендогенен източник на клетки със стволов потенциал, който потенциално да се използва за локално възстановяване на нервна тъкан. Gyrs dentatus също показва постоянно ниво на неврогенеза, като новите клетки постепенно се интегрират в слоевете му. Въпреки че все още не е установена напълно ролята на неврогенезата в зрелия мозък, изследванията показват

потенциална връзка между нея и невродегенеративните процеси като болестта на Паркинсон или болестта на Алцхаймер.

Регулацията на процесите на неврофегенеза в зрелия мозък се осъществяват от различни растежни фактори и хормони. По-доброто разбиране на тези механизми спомага за по-доброто овладяване на процеса и възможното му превръщане в способ за въстановяване. На първо място може да се отбележи ролята на половите хормони – естрадиол, тестостерон (Nordeen EJ & Nordeen KW, 1989; Rasika et al., 1994; Hidalgo et al., 1995; Johnson & Bottjer, 1995). Роля играе и естрогенът, чиято роля се свързва с повишена пролиферация на

НСК в хипокампусът. Растежните фактори като епидермалният растежен фактор (EGF) и еритропоетинът (EPO) участват също в регулацията на процесите, като EGF стимулира силно диференциране на невроните около вентрикуларната стена. EPO от своя страна показва силно протективна функция върху нервната тъкан в условията на хипоксия и исхемия. Ако бъде приложен в периферната кръв, преминава хемоенцефалната бариера и активира анти-апоптични и анти-възпалителни сигнали в невроните, активира също и неврогенезата в неврогенезисните зони. Ефектите на хормоните и растежните фактори могат да бъдат онагледени по следния начин:



Фиг. 1. Фактори, влияещи върху неврогенезата. Сините стрелки показват стимулация на пролиферацията или оцеляването на нервните прекурсори, а червените – подтискане на процесите.

2. Хормон на растежа

Хормонът на растежа (ХР) се произвежда главно в предния дял на хипофизата, но скорошни изследвания (Devesa

et al., 2010) показват, че хормонът може да се експресира и в почти всяка друга тъкан. ХР упражнява съществена роля в клетъчната пролиферация и оцеляването

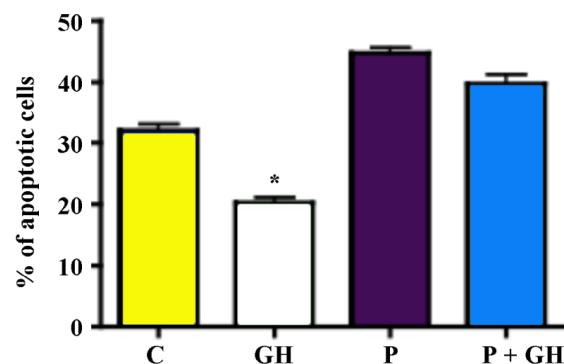
на клетките в дадената тъкан, включително и в тъканите на ЦНС (Costoya et al., 1999; Sanders et al., 2009; McLenachan et al., 2009; Aberg et al., 2009). В подкрепа на това твърдение, изследване от 2003 г. (Katakowski et al., 2003) демонстрира, че в условия на исхемичен инцидент, се установява, че има висока имуно-реактивност на рецепторите на ХР в увредената СВЗ в продължение на 5 дена след инцидента сравнение с контролатералната СВЗ (Christophidis et al., 2009).

Предполага се, че ХР играе още по-голяма роля в оцеляването и развитието на невроните, генериирани в условията на исхемия. В изследване (Lichtenwalner et al., 2006) се установява, че оцеляването на младите неврони в субгрануларната зона на плъх е ниско при дефицит на ХР, а апоптозата намалява при високи нива на ХР. В изследване на Devesa et al., 2010, се изследва и ефекта на ХР върху СНК. Нормално се установява определено ниво на апоптоза в невроналната тъкан, която рязко намалява след прилагане на ХР. При прилагане на пегвисомант (ХР антагонист) нивата на апоптоза рязко се увеличават, заради изместването на ХР от субстанцията от рецепторите му.

2.1. Сигнални пътища на ХР

Както вече стана ясно ХР се свързва както с диференциацията на СНК, така и с тяхното оцеляване – т.е. ХР има антиапоптично действие върху новообразуваните неврони в зоните на неврогенеза, а именно защото хормонът активира антиапоптичната серин-протеин киназа В в PI3K/Akt каскадната система. При инхибиране на PI3K/Akt пътя, това довежда до увеличаване на апоптозата в тъканта, но след прилагане на ХР, нивата на апоптоза рязко намаляват. Това доказва,

че PI3K/Akt е може би главният, но не и единствения път на действие на хормона. При прилагане на рапамицин (алостеричен инхибитор на mTOR каскадата) в СНК се установява отново увеличени нива на апоптоза, но при едновременно прилагана на рапамицин и ХР, апоптозата бива рязко намалена. (Carracedo et al., 2008). Трябва да се има в предвид, че тези ефекти са постигнат само при прилагането на екзогенен ХР, т.е. автокрината секреция на ХР не е достатъчна за постигането на същия ефект.



Фиг. 2. Ин витро ефекти на ХР терапия върху оцеляването на СНК на мишки. С – контрола, GH – хормон на растежа, Р – пегвисомант.

3. Ефекти на терапията с ХР комбинирана с кинезитерапия при пациенти с МТ

3.1. Прилагане на ХР при деца с церебрална парализа

Познати са няколко форми на церебралната парализа, поради различната етиология. Причините са разнообразни – инфекции, предадени по десцендентен път от майката, асфиксия преди раждане, хипоксия по време на родовия процес, мозъчен травматизъм, настъпил по време на раждане. Тези причини по късно може да доведат до едно от най-честите усложнения, причиняващо це-

ребралната парализа – перивентрикуларната левкомалация.

Изследване на Devesa et al., 2010 показва, че в кръвта на повечето деца, болни с ЦП се установяват ниски нива на IGF-1, което от своя страна се свързва с дефицит на ХР. Дефицитът в секрецията на хормона може да е последствие от мозъчния травматизъм, имайки предвид сложната му регулация (Devesa et al., 1992). В група от 46 деца (3-11 год.) страдащи от ЦП, приблизително в 70% от случаите се наблюдава дефицит на ХР. Това се свързва и със забавеното им физическо и умствено развитие. В още по скорошно изследване на Devesa et al., 2011 се описват позитивните ефекти на терапията с ХР заедно с психомоторна и когнитивна стимулация при деца 11 деца с ЦП и дефицит на ХР (от 3 до 7 год.). Развитието на пациентите се измерва чрез Battelle Developmental Inventory Screening Test (BDIST) (Newborg et al., 1988). Periodът на терапия е общо 4 месеца, като първите два протичат само с психомоторна и когнитивна стимулация, а останалите два се комбинират и с терапия с ХР. Стимулациите включват задачи целящи подобрене на стойката, контрол върху дишането, баланс, моторна координация и ориентиране др., провеждат се по 45 минути, 5 дена в седмицата, а от своя страна терапията с хормона е 30 микрограмма на килограм на ден, 5 дена в седмицата. Тестовете BDIST се правят след първите два месеца и след приключване на четвъртия месец. Резултатите след първите два месеца не показват съществено развитие. След двата месеца на комбинирана терапия обаче, пациентите показват значително развитие във всеки един от отделите на BDIST теста, най-вече при социалните си уме-

ния и адаптивно поведение, има и значително развитие относно фините моторни умения и общо физическо развитие. В допълнение, плазмените нива на IGF-1 са повишени именно заради терапията с ХР.

В друго изследване на Devesa et al., което следи развитито на грубите моторни умения при пациенти на терапия с ХР, се изследват 2 групи от деца с ЦП, като и двете са еднородни по отношение на възраст (от 3 до 7 години) и брой (10 деца). В едната група са поставени деца с дефицит на ХР, другата група е с нормални нива на IGF-1. И двете групи се подлагат на физическа рехабилитация за 2 месеца, като групата с дефицит на ХР се подлага и на хормонтерапия през този период. Преди старта на изследването, както и след изтичането на периода, моторните умения се изчисляват по GMFM (Gross Motor Function Measurment) тест, съставляващ се от 5 компонента А (включващ умения като лежане и търкаляне), компонент B (седене), компонент C (лазене и коленичение), компонент D (изправен стоеж) и компонент E (ходене, тичане и скакане). След приключване на двета месеца терапия, групата с дефицит на ХР показва значително подобрене на компоненти от А до С, без промяна в D и E, като 4 от 5 деца показват спад в спастичността. Групата без дефицит обаче показва подобрене само в общия резултат от теста. Плазмените нива на IGF-1 в двете групи към края на изследването се оказват почти еднакви, което индицира силният потенциал на ХР, в комбинация с подходяща рехабилитация, за възвръщане на грубите моторни умения у деца с ЦП.

Честа находка при деца с ЦП (индуцирана от перивентрикуларна левкомалация) е частичната/пълна слепота. В

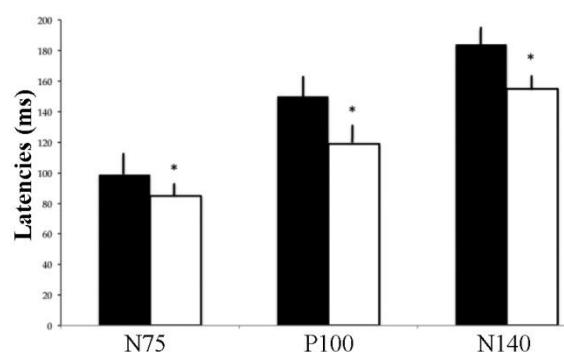
изследване на Devesa et al, 2010, се изучават промените, настъпвщи след 3 до 5 месечна стимулация на оптичния нерв и хормонотерапия на 20 деца с ЦП и слепота. Визуалната стимулация се извършва с тахистоскоп (100-150 мс, 10 фази по една минута всяка, 80 бр/мин, 5 дена в седмицата). Изследването се извършва с 20 деца, възраст от 1 до 4 години. Записват се визуално евокирани потенциали (ВЕП) преди и след периода на лечение. Оказва се, че главната причина за тежките зрителни дефекти при децата с ЦП е забавено провеждане на зрителния импулс от ретината до окципиталния кортекс, като най-вероятната причина за забавянето е недостатъчна миелинизация на зрителния път. Забавянето обаче бива намалено след терапията с ХР.

3.2. Клиничен случай (Dr. J. Devesa, Proyecto Foltra Center, Spain)

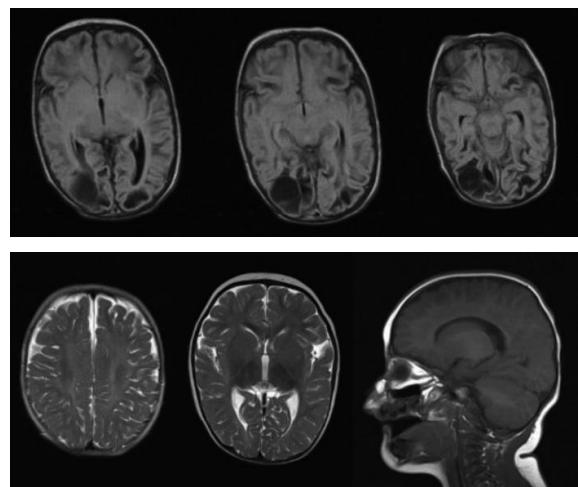
Новородено на 3 седмици е прието след като е преживяло массивен кръвоизлив *in utero*, който е провокиран 20 минутен кардиачен арест. ЯМР, направен на двуседмична възраст показва кистични кухини в двата окципитални лоба. ВЕП са на изоелектричната линия, без признания на провеждане. Прогноза: крайно неблагоприятна.

След съгласие от родителите започва провеждането на активна рехабилитация – зрителна, слухова, сензорна и физическа стимулация в комбинация с хормонотерапия с ХР (0,04 мг/кг/ден). Три месеца по-късно детето показва признания на позитивно развитие. Изследванията показват провеждане от ретината до кортекса, отговори на визуални и слухови стимули. Хормонотерапията продължава 4 месеца, останалите

процедури продължават още 12 месеца. На 17 месечна възраст детето се развива абсолютно нормално като всички други деца на неговата възраст – нормално психическо и физическо развитие, без никакви нежелани последствия от хормонотерапията. МР, направен на едногодишна възраст показва липса на кистичните кухини в окципиталните лобове, видяни на 2 седмична възраст.



Фиг. 3. Забавянето на зрителния импулс от ретината до окципиталния кортекс измерено чрез визуално евокирани потенциали (в ms). С черно се означава първоначалното забавяне, а с бяло – забавянето след терапията.



Фиг. 4. МР на детето, описано в „клиничен случай”. Горните изображения ясно показват кухини в окципиталните лобове (2 седмична възраст), докато същите липсват при снимката, направена на възраст 1 година.

4. Пациенти с травматично мозъчно нараняване

Травматично прдобитите мозъчни наранявания (ТПМН) са една от главните смъртни причина на хора под 40 в развитите страни. ТПМН водят до значителни когнитивни дефицити у пациентите – засягат се вниманието, концентрацията, запаметяването, процесът на научаване, концептуалното мислене, говора и вербалните способности. Скорошни изследвания показват (Popovic et al., 2005), че хипофункция на хипофизата (около 40% от случаите) както и дефицит на ХР (около 10-15%), са често срещани находки у пациентите, оцеляли след ТПМН. Смята се, че дефцитът на ХР е тясно свързан с уврежданията най-вече на когнитивните функции на мозъка (Falleti et al., 2006).

В изследване (Reimunde et al., 2010) се изучават 20 пациента (мъже) с ТПМН, преживяна в близките 10 години. При всички от тях главната контузия се локализира в предните фронтални мозъчни лобове. В 11 от тях се установява и дефицит на ХР. Възрастовият диапазон е от 36 до 69 години. Всички от тях получават всекидневна рехабилитация, целяща да подобри техните когнитивни дисфункции (1 час на ден/5 дена в седмица/3 месеца). При пациентите с дефицит на ХР се назначава и хормонотерапия (0,5 mg/ден за 20 дена, а след това 1 mg/5 дена в седмица/3 месеца). На контролната група е давано плацебо.

За да се оцени когнитивният прогрес на пациентите се назначава специфичен невро-психологически тест – Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler, 1990). Тестът се провежда в началото и в края на изследването.

В края на изследването, групата, подложена единствено на когнитивна рехабилитация малък показва напредък по скалата на оценяване по WAIS, най-вече в компонента за внимание. Групата, подложена на хормонотерапия обаче показва значително подобрение във всички компоненти, но най-вече специфични подобрения в паметта, разбиране на информация, асоциативното мислене и сортиране на информацията. Резултатите отново показват тясната връзка между ХР и подобряването на когнитивните функции на пациентите, страдащи от ТПМН.

Изводи

Чрез горепосочените изследвания и внимателното изучаване на физиологичните действия на ХР може да се заключи, че той успешно може да бъде използван като терапевтично средство за възстановяване от тежки мозъчни травми, дегенеративни заболявания на мозъчната тъкан, детска церебрална парализа и др. Въз основата на опитите с лабораторни животни се изяснява антиапоптичната и пролиферативна функция на ХР, както и потенциалната му миграторна функция.

Чрез доброто познаване на сигналните му пътища и участието в сигналната трансукция при СНК се изяснява и високата ефективност на хормона.

При изследванията с пациенти с ТПМН и дефицит на ХР, хормонотерапията, комбинирана с физическа и психологическа стимулация, се дават ясни индикации за ефективността на лечението. Важно условие е хормонотерапията да бъде използвана едновременно с подходящата рехабилитация за постигане на максимален резултат от лечението.

Литература

1. Growth hormone and kynesitherapy for brain injury recovery-Jesús Devesa, Pablo Devesa 1,2, Pedro Reimunde & VíctorArce.
2. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al. (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 4:1313-7.
3. Nordeen EJ & Nordeen KW. (1989). Estrogen stimulates the incorporation of new neurons into avian song nuclei during adolescence. *Brain Res Dev Brain Res.* 49:27–32.
4. Costoya JA, Finidori J, Moutoussamy S, Señaris R, Devesa J & Arce VM. (1999). Activation of growth hormone receptor delivers an antiapoptotic signal: evidence for a role of Akt in this pathway. *Endocrinology.* 140:5937-43.
5. Katakowski M, Zhang ZG, Chen J., et al. (2003). Phosphoinositide 3-kinase promotes adult subventricular neuroblast migration after stroke. *J Neurosci Res.* 74:494-501.
6. Christophidis LJ, Gorba T, Gustavsson M, et al. (2009). Growth hormone receptor immunoreactivity is increased in the subventricular zone of juvenile rat brain after focal ischemia: a potential role for growth hormone in injury-induced neurogenesis. *Growth Horm IGF Res.* 19:497-506.
7. Carracedo A, Ma L, Teruya-Feldstein J, et al. (2008). Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer. *J. Clin. Invest.* 118:3065–3074.
8. Devesa J, Lima L & Tresguerres JA. (1992). Neuroendocrine control of growth hormone secretion in humans. *Trends EndocrinolMetab.* 3:175-83.
9. Newborg J, Stock JR, Wnek L, et al. (1988). Battelle Developmental Inventory with Recalibrated Technical Data and Norms: Screening Test Examiner's Manual. 2nd ed. Allen, TX: DLM, Inc.
10. Popovic V, Aimaretti G, Casanueva FF & Ghigo E. (2005b). Hypopituitarism following traumatic brain injury. *Growth Hormone & IGF Research.* 15:177–184.
11. Reimunde P, Rodicio C, López N, Alonso A, Devesa P & Devesa J. (2010). Effects of recombinant growth hormone replacement and physical rehabilitation in recovery of gross motor function in children with cerebral palsy. *Ther Clin Risk Manag.* 6:585-92.
12. Wechsler D. (1990). Manual for the Wechsler adult intelligence scale. 8th ed. Madrid: TEA.

Корелации между болка, функционални нарушения и резултати от образни изследвания при болни с дифузна идиопатична скелетна хиперостоза

М. Генева-Попова¹, М. Панчовска-Мочева¹, Ст. Алиманска¹, Ст. Попова², Д. Илев²

¹Клиника по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Студенти, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

Въведение

Дифузната идиопатична скелетна хиперостоза (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis – DISH) е разпространено заболяване у възрастни над 50 г. в целия свят. Според данните на повечето автори то се наблюдава в около 10% от цялата възрастова популация, като честотата му е описана и в по-високи проценти при отделни проучвания, до 30-35%, дори над 50%. Клиничните прояви на DISH са разнообразни и нехарактерни – от безсимптомни форми до тежки болестни прояви, предизвикващи инвалидизиране (1,2,3). Това зависи от локализацията и изразеността на болестния процес. Първите клинични симптоми са локализирани в торакалния гръбнак (1,4,5,6). Началото на DISH е бавно, неясно, с периоди на подобрене и влошаване и докато се развие пълна, добре изразена клинична картина, която изпълва всички критерии за поставяне на диагнозата, минават 10, понякога до 20 години (6). Най-често DISH започва с три характерни симптома, които се цитират почти от всички автори: скованост, болки в гърба, и ограничена подвижност в засегната област (8,9).

Болката, остра или постепенна, локализирана най-често в областта на долната част на гърба, е един от най-честите

характерни симптоми на DISH. В началото тя е най-често тъпа, на може да бъде и остра, внезапна при настъпване на усложнения. Обикновено в началото е по-лека, интермитентна, но в течение на времето става по-силно изразена и постоянна, като се усилва при влажно време, преумора или движение на тялото. Сковаността на гръбнака също е много характерен и чест симптом при DISH (4,5,6). Ограничението на обема на движение в гръбнака е третия важен симптом при DISH. Често ограничен обем на движение има и в някои области на периферния скелет (раменна става, колянна става, глезненна става и др.), но те са по-слабо представени в сравнени с ограничение на обема на движение в гръбначния стълб (4,5,6,7). Ограничението на обема на движение води до функционални нарушения на болните с DISH и влошава качеството им на живот (2,3,7).

Образните изследвания – конвенционална рентгенография (KP), компютърна аксиална томография (КТ) и магнитно резонансна томография (МРТ) имат основно значение за поставянето на диагнозата на DISH и настъпващите усложнения.

Целта на проучването е анализ на клиничните симптоми при болни с

DISH, сравнени с болни със спондилоза (СП) и корелационните зависимости между болковия синдром, функционалните нарушения и резултатите от образни методики.

Материал и методи

В проучването са включени 124 пациенти с DISH, били на лечение в Клиника по Ревматология, УМБАЛ „Свети Георги“ или посетили Ревматологичен кабинет в ДКЦ „Свети Врач“, Пловдив. За контролна група са изследвани 270 пациента със спондилоза, сходни по пол и възраст. На болните е снета щателна анамнеза и проведен пълен физикален преглед, включващ функционални преби, които са представени на таблица 1.

Радиографските находки са анализирани чрез конвенционална Ро-графия и МРТ. Данните са обработени чрез статистическа програма SPSS, 19, при достоверност ($p < 0,05$).

Резултати

Средната възраст на пациентите с DISH е $71,14 \pm 1,10$, средната възраст на пациентите със спондилоза е $69,23 \pm 1,90$, разликите във възрастта е несигнификантна ($p > 0,05$).

14,5% от пациентите от DISH не съобщават за болка в торакален гръбнак, което е достоверно по-често отколкото при контролната група ($p < 0,02$). При 106 (85,5%) болни от DISH се установи болкови синдром, като при 3 от тях (2,88%) той е слабо изразен, а при останалите 103 (97,12%) добре изразен (Таблица 2).

Дебют на DISH със скованост се наблюдава в 14,5%, което е достоверно по-често спрямо контролната група

($p < 0,001$). Сутришната скованост е най-често наблюдавана в първите 5-10 минути след ставането от сън – при DISH в 93,54%, при СП в 98,77%. Локализацията на сковаността е в областта на торакалния или лумбален ГС (таблица 3). В торакалната област тя е достоверно по-силно изразена при болните с DISH спрямо тези със СП ($p < 0,02$), докато в лумбалната област е достоверно по-често наблюдавана при СП спрямо болните с DISH ($p < 0,01$).

Липса на нарушен обем на движение (нормален, „0“ обем) се наблюдава най-рядко при гръбна екстензия (само в 1,61%), достоверно по-рядко в сравнение с другите методи. При лумбална ротация и латерални флексии нормален обем се откри в 20,16%, а при трагус до стена и шийна ротация в 44,35%, което е достоверно по-често. Нарушен обем на движение се установи в най-висок процент при гръбна екстензия (98,48%), следван от този процент при шийна ротация (81,51%), от лумбална ротация и латерална флексия (79,82%) и най-нисък при трагус до стена (64,40%). Силно затруднени движения се откриха в достоверно най-висок процент, както и се очаква, при гръбначната екстензия, следвани от използването на лумбалната ротация и латерална флексия, шийната ротация и най-нисък процент също при трагус до стена (Таблица 4).

КР беше използвана при всички пациенти за потвърждение на диагнозата и усложнения от нея. При болни от, за които имаше съмнение, че са болни от DISH, но не покриваха диагностичните рентгенологични критерии беше проведена МРТ, чийто резултати са представени на Таблица 5.

Табл. 1. Функционани преби, използвани за оценка на функционалното състояние на болни с DISH.

	0 – нормално	1 – ограничени движения	2 – силно затруднени движения
Трагус до стена	< 15 см	15-30 см	Над 30 см
Гръбна екстензия	> 4 см	2-4 см	Под 2 см
Шийна ротация	> 70 градуса	20-70 градуса	Под 20 градуса
Лумбална ротация	> 70 градуса	20-70 градуса	Под 20 градуса
Лумбална флексия	> 4 см	2-4 см	Под 2 см

Табл. 2. Разпределение на болните според характеристиката на болковия синдром (**n, % p ± Sp**)

Характеристика на болковия синдром	DISH, n, p ± Sp	Спондилоза n, % p ± Sp	P
Болкови синдром			
липса	18/ 14,5 ± 3,17	0/	0,001
слабо изразен	3/2,88 ± 1,37	21/ 7,81 ± 1,63	0,02
изразен	103/97,16 ± 3,3	249/92,2 ± 1,63	0,02
Остро начало	53/42,7% ± 3,5	91/33,7 ± 2,25	0,05
Постепенно начало	71/ 57,3 ± 4,46	179/66,3 ± 2,88	NS
Механичен тип болка	82/ 77,3 ± 4,27	145/ 53,7 ± 3,04	0,001
Комбинирана болка в трите дяла на гръбначен стълб, от които в	82/ 77,35 ± 4,26	192/ 71,1 ± 2,76	0,001
Th и L-гръбнак	57/ 53,7 ± 4,49	90/ 33,3 ± 2,87	0,001
Th и C-гръбнак	22/ 17,7 ± 3,44	67/ 24,8 ± 2,63	NS
C и L-гръбнак	3/2,4 ± 1,37	35/ 13,0 ± 2,05	0,001
Комбинирана болка в гръбнак и периферни области	59/55,66 ± 4,5	150/ 55,55 ± 3,0	NS
гръбнак и ТБС	31/29,24 ± 3,9	90/ 33,3 ± 2,87	NS
гръбнак и кол. тави	40/ 37,7 ± 4,21	110/40,7 ± 2,99	NS
гръбнак и глез. стави	40/37,7 ± 4,21	125/46,3 ± 3,04	NS
Болка в гръбнака и муск. спазъм	74/ 69,7 ± 4,42	118/43,7 ± 3,02	0,001
Отразена болка	65/ 61,3 ± 4,50	179/66,3 ± 2,88	NS

Табл. 3. Разпределение на болните според наличната скованост (**n, % p ± Sp**).

Характеристика на сковаността	DISH, n, p ± Sp	СП n, % p ± Sp	P
Липса на скованост	6/4,83 ± 1,93	114/ 42,2 ± 3,01	0,001
Дебют със скованост без болка	18/ 14,5 ± 3,17	0	0,001
Сутришна скованост	До 14 минути	75/63,5 ± 4,2	106/ 63,8 ± 2,36
	15-30 минути	35/ 28,2 ± 4,05	45/ 28,84 ± 2,27
	31-60 минути	8/ 6,45 ± 2,21	5/ 1,85 ± 0,82
	Над 61 минути	0	0
Скованост предимно в торакален гръбнак	85/ 72,03 ± 4,1	95/ 60,89 ± 2,04	0,02
Скованост предимно в лумбален гръбнак	33/ 27,9 ± 3,98	61/ 39,10 ± 1,94	0,01

Табл. 4. Ограничение на обема на движение в гръбнака при болни със DISH и СП (n, %)

Заболяване	Разстояние – трагус до стена	Гръбна екстензия	Шийна ротация	Лумбална ротация	Латерална флексия
DISH					
0	44/ 35,4*	2 /1,6*	44/5,4*	25/,16,0*	25/20,1*
1	60/ 48,3*	20/ 16,1*	53/2,7*	20/ 6,1*	20/16,1*
2	20/16,1*	102/82,2*	27/1,7*	79/ 63,7*	79/ 63,7*
СП					
0	110/ 40,7	76/ 28,1	110/40,7	76/ 28,1	20/7,4
1	145/ 53,7	126/ 46,6	145/53,7	114/ 42,2	126/46,6
2	15/ 5,5	68/ 25,1	15/ 5,5	80/29,6	124/ 45,9

* сигнificantna разлика в резултатите на болните с DISH спрямо болни от спондилоза – < 0,05

Табл. 5. Характеристика на патологични находки от МРТ на 22 болни с DISH.

Патологична находка	Болни с DISH (n, %)
Хипертрофия на лигаменти:	
Преден лонгитуденален лигамент	22/ 100
Заден лонгитуденален лигамент	8/ 36,36
Жълт лигамент	4/ 18,18
Калцификация и осификация на лигаменти на гръбначния стълб	18/81,81%
Уплътнен преден лигамент на 3 нива в областта на гръбначния стълб	22/ 100%
Дискова херния в Л-гръбнак	4/ 18,18%
Дилатация на интервертебрални артерии в Th гръбнак	8/ 36,36%
Маргинални остеофити над 10 mm	18/81,81%
Субхондрална остеосклероза на костовертебралните стави	1/4,54%

Положителна силна корелационна връзка ($r_{x,y} = 0,85$) се установи между изразен болкови синдром при болни с DISH, силно затруднени движения, оценени чрез функционалните преби – разстояние на трагус до стена, шийна ротация, гръбна екстензия, латерална флексия и наличие на промени, доказани чрез МРТ.

Обсъждане

DISH е заболяване, чието място в класификации на болестите е спорно. Според едни автори това е „старчески (възрастен) вариант на анкилозиращия спондилит”, според други това е форма на серонегативна спондилоартропатия (включително псoriатичен артрит без псориазис), а най-голям брой автори го описват като идиопатична форма на ос-

теоартроза. Според получените клинични резултати болните от DISH не се различават съгнificantно от клиничното протичане на болните от спондилозата. Често КР не може да разграничи двете групи заболявания и се налага да се проведе МРТ.

Находките на МРТ достоверно корелират с тежестта на клиничната картина на болните с DISH, което се съобщава за първи път.

Изводи

1. Клиничните симптоми – болкови синдром, скованост, ограничение на движенията не се различават при болните с DISH и спондилоза.

2. Поради еднаквостта на симптомите и късната диагностика чрез КР на болните с DISH ние предлагаме като елемент

на критерии за диагноза използване на МРТ при тези болни.

3. Болковият синдром и давността на заболяването директно действат върху функционалните нарушения при болни с DISH. Плануваното лечение на тези болни трябва да бъде съобразено с клиничните нарушения и образните изследвания.

Литература

1. Resnick D, Curd J, Shapiro RF, Wiesner K. Radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Arthritis Rheum*, 1978, 21 (1), 1-6.
2. Resnick D, Guerra JJ, Robinson CA, et al. Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and calcification and ossification of posterior longitudinal ligament. *AYR*, 1978, 131 (6), 1049-1054.
3. Sacks D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). Symptoms, diagnosis and treatment. *Health Amid Infi*, 2011, 23 (2), 56-60.
4. Mader R. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a distinct clinical entity. *Ist Med Assoc J*, 2003, 5, 506-508.
5. Mader R. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: isolated involvement of cervical spine in a young patient. *J Rheumatol*. 2004, 31, 620-621
6. Kim TJ, Bae KW, Uhm WS et al. Prevalence of ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine. *Joint Bone Spine*, 2008, 75 (4), 471-474.
7. Karadag B, Cat H, Aksey S et al. A geriatric patient with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *World J Gastroenter*, 2010, 16 (3), 1673-1674.
8. Hochberg MC. *Rheumatology*, 5-rd ed., Edinburg, Mosby Publichtrs, 2003, chapter 179.
9. Schoenfeld AJ, Harris MB, Shiel W. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (cont). 2011, *Spine*, 10/31.

Плейотропни ефекти на статините при лечението на възпалителните ставни заболявания

*В. Попова, А. Баталов, Р. Каракилова, М. Генева-Попова,
Сн. Терзийска, Ст. Алиманска, Л. Стоянова, П. Селимов*

МУ – Пловдив, Клиника по ревматология, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
УМБАЛ „Св. Георги”, МБАЛ „Каспела”

Статините се различават по степента на инхибиция на HMG-CoA редуктазата като от втора генерация статините са най-масово използвани и по отношение на активността си са подредени по този начин: Симвастатин > Правастатин > Ловастатин. Отношение към активността и липидонижаващите качества на различните препарати има и тяхната липофилност и време на полуживот. Това се определя и от афенитета им на свързване с чернодробната HMG-CoA редуктаза. Различие е налице и в степента на екстракрепатално инхибиране на HMG-CoA редуктазата. Симвастатинът като липофилен препарат може по-лесно да проникне в клетките, като се счита, че екстракрепаталните плейотропни ефекти се дължат на възможността да се инхибира синтеза на мевалонат. Тези ефекти са мултифакторно обусловени и се изразяват в наличието на:

1. Антиоксидантен ефект – статините повлияват ендотел-зависимата релаксация и инхибират образуването на реактивни кислородни радикали. Понижаването на липидите е свързано с понижен васкуларен оксидативен стрес, като някои от тези ефекти са зависими от холестерола. Статините инхибират синтеза на антиотензин – индуцираните свободни радикали в съдовите гладко-мускулни клетки. „Прочистването” на реактивните

кислородни радикали е свързано с нивото на NO.

2. Ендотелна дисфункция – съдовия ендотел служи като важен автокринен и паракринен орган, който регулира реактивността на съдовата стена. Важна характеристика на ендотелна дисфункция е нарушената синтеза, отделянето и активността на ендотелния азотен оксид (NO). Това води до нарушенa NO медирана съдова релаксация и инхибиция на агрегацията на тромбоцитите, пролиферация на съдовите гладко мускулни клетки и последващите ендотелно-левкоцитни взаимодействия. **Апоптозата на ендотелните клетки се асоциира с ендотелна дисфункция** и взема участие в патофизиологията на атеросклерозата, издава се нестабилност на плаката, ерозия и тромбоза.

3. Противовъзпалителни свойства – Симвастатина инхибира адхезионните молекули, като междуклетъчната адхезионна молекула-1 (ICAM-1). Повлиява взаимодействието м/у МНС клас I/ клас II и CD8/CD4 T-клетъчната активация. Първоначално се е считало, че имуномодулаторния ефект се дължи на инхибирането на МНС-II молекулите, обаче последните изследвания показват, че се блокират маркерите на T клетъчната активация. Всички статини блокират индуцираната от IFN- γ – МНС-II експресия

от: ендотелните клетки, макрофагите и микроглията.

4. Имуномодулиращи ефекти – симвастатинът инхибира IFN- γ -индукционата МНС-I експресия, като по този начин, проявява директно имуносупресивно действие. Това се последва от редукция на експресията на МНС-II, което би могло да се използва в потенциални терапевтични стратегии за изграждане на имунен толеранс и намаляване на реакцията на отхвърляне на трансплантата. Статините могат да намерят терапевтично приложение при заболявания, свързани с повищена експресия на МНС-II (захарен диабет тип I, множествена склероза, ревматоиден артрит) и хроничните възпалителни състояния.

• Имуномодулацията често включва множество регулатори на гените, кодиращи ключови молекули на антигенното представяне и имунната регулация. STAT – фамилията има важна патогенетична роля при възпалителните ставни заболявания и представлява терапевтичен таргет на статините, от друга страна се инхибира на активацията на STAT и участието му в подтискането на IFN- γ -индукционата експресия на CD40 в микроглията.

• Друг механизъм включва регулация на ядрения фактор-кВ (NF-кВ), кодиращ транскрипцията на много имунни гени, като например МНС-1, хемокини, интерферон-индукирани протеин-10, моноцит хемоатрактант протеин 1 (MCP-1), и COX-2 – отново участвующ в патогенезата на ВСЗ.

5. Костимулация – Т-клетъчният имунен отговор изиска участието на костимулаторни молекулни взаимодействия – като CD80/CD86, CD28/CTLA4 и CD40/CD154. Статините инхибират

IFN- γ индуцираната up- регулация на костимулаторните молекули: CD80, CD86, CD40 на Ли, Мф, микроглия и ендотелни клетки. От друга страна повлияват супресията на цитокининдуцираната матурация на дендритните клетки.

6. Инхибиторни ефекти – върху превъзпалителните цитокини, като IFN- γ , тумор-некротичен фактор- α , интерлевкин (IL)-1 β , и IL-6 в няколко клетки, включително микроглия, астроцити и мононуклеарни клетки. Участието на статините в превключването на Th1 към Th2 имунния отговор, води до индукция на синтез на Th2 цитокини: IL-4, IL-5, IL-10, и трансформиращ растежен фактор TGF- β . Симвастатинът подтиска Th1 възпалителния отговор, без повишаване на Th2-индукцията /модел на атопичната астма, автоимуннияuveit/. Това са важни медиатори и клетъчни патогенетични аспекти, участвующи в патоагенезата на много възпалителни ставни заболявания, каквито са ПсА, АС и РА.

7. Редукция на синтеза и нивото на MMP и NO в микроглията и моноцитите.

8. Подтискането на имунната реакция основно се приписва на нарушената клетъчна активация и адхезия.

9. Ендотелните прогениторни костномозъчни клетки (EPC), навлезли в периферната кръв експресират CD34, CD133, VEGFR2, притежават регенераторен потенциал, и са в състояние да се диференцират в зрели ендотелни клетки. **Статините стимулират активирането на хемо.poетичните стволови клетки и КМ ендотелна пролиферация** и функционална активност – пикови нива се достигат на 3 до 4 седмици от лечението.

10. Ефектите на статините по отношение на редукция на кардиоваскулар-

ният рисък може би се дължи на **предотвратяването на тромбоемболизма и модулирането на каскадата на кръво-съсиране** чрез повлияването на профилинолитичните механизми и тромбоцитните функции. Една от първите реакции е намаляването на съдържанието на холестерол на тромбоцитната мембрана, което води до ниски нива на цитозолни Ca^{2+} и вътретромбоцитна промяна на pH и понижената синтеза на Tx A2.

11. Налице е редукция на риска от **тромбоемболизъм и венозна тромбоза**.

12. **Костен метаболизъм** – съобщено за първи път от Мънди и сътр. (1999). Липофилните статини (симвастатин, аторвастатин и др.) са по-ефективни от хидрофилните статини (розувастатин и правастатин) по отношение на костнопротективните си ефекти. Подобно на бисфосфонатите статините могат да инхибират остеокластното активиране чрез предотвратяване на синтеза на мевалонат, което води до загуба на прениализацията на малките ГТФ-ази, а оттам и прекъсването на веригата от вътреклетъчни сигнални пътища в остеокластите.

13. Модулират остеопротегерин/рецептор активатор на NF- κ B/receptor активатор на NF- κ B лиганда системата/**RANK*OPG* RANKL***, която е основен фактор за поддържане на интегритета, баланса и моделирането на скелета.

14. Статините се намесват в мевалонатния път, потискайки неговата първа стъпка – ензима 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А редуктаза. Инхибиторите на HMGCoA редуктазата (сходно на бисфосфонатите) могат също да инхибират остеокластите и този им ефект е потвърден *in vitro*.

15. **Анаболният ефект** на статините върху костите е свързан с повишената

експресия и синтез на остеокалцина. Статините също са в състояние да потиснат частично апоптозата на остеобласти чрез TGF- β -Smad3 пътя и да регулират експресията на естрогенния рецептор α .

16. Стимулирането на TGF- β 1 и костен морфогенетичен протеин-2 повлиява ранните етапи във възстановяването на костните промени. **Статините могат да стимулират костното ремоделиране**. От друга страна съдовата инвазия е предпоставка ендохондрално костообразуване и осификация. Така чрез проангийогенните си ефекти от една страна и през инхибирането на възпалението, отговорно за дисбаланс в костния метаболизъм, чрез стимулирането на костната резорбция.

17. **Увеличаване на костната минерална плътност (BMD)** и съответно **намаляване на риска от фрактури** – доказана е корелация м/у увеличаването на костната минерална плътност и редукция на костните маркери за резорбция, но все още не са проучени и доказани категорично.

18. **Противотуморни ефекти** – противоречиви и двуяки – както за увеличаване, така и за намаление на карценогенезата.

• **Намаляването** на честотата на раковите заболявания се отдават на статин-индуцираната инхибиция на туморния растеж, индукция на апоптоза, както и инхибиране на ангиогенезата. Междинните съединения от мевалонатния път са от съществено значение за различните клетъчни функции. Статините намаляват не само нивата на холестерола, но и синтеза на мевалонат и поддържа растежа на туморните клетки. Статините потенцират ефектите на антрациклино-

вите медикаменти.

- Стимулирането на TGF-β сигнализацията и увеличените прокарценогенни фактори вероятно повишават риска от мутации и злокачествени заболявания.

Материали и методи

В духа на изброените и все още недостатъчно изследвани многобройни ефекти на статините, ние направихме анализ на лекуваните болни с възпалителни ставни заболявания, приемащи базисна терапия, непроменяна като доза и вид през последните 12 месеца и добавен Симвастатин в стандартна дозировка 20 mg. Дн. Оценката на активността се извъши със съответните скали за всяко отделно заболяване – DAS 28 за ревматоиден артрит, BASDAI за AC, PASI за PsA на 0-4-8- и 16 седмици, като се регистрира и нивото на общия холестерол и CRP. От направените анализи се отчете, че при 78 болни, лекувани с биологични БМАРС, останалите 8 болни се

лекуват с небиологични БМАРС МТХ 10-12,5 mg перманентна седмична доза.

След проследяването на болните се отчете редукция на:

- DAS 28 при болните с РА с 1,2 на 8 седмица при 58 болни, при 28 болни с над 1,2 на 16 седмица с над 1,2 – при групата с болни от 58.

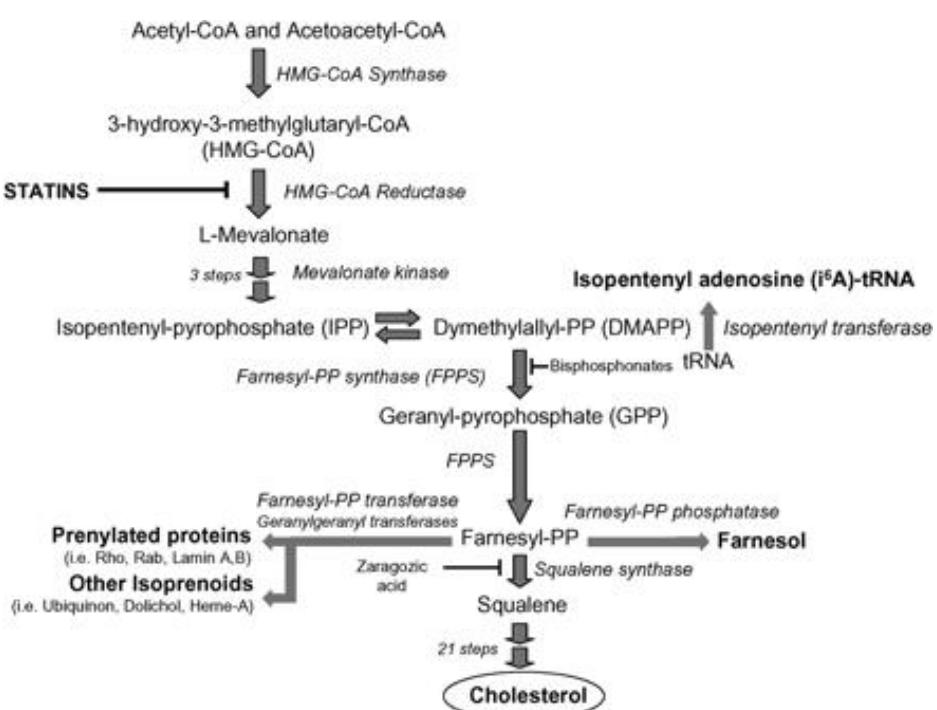
• PASI индексът е намален с 1,3 от изходните нива на 8 седмица и с още 0,5 на 16 седмица.

- BASDAI при AC – отчетена е сигнификантна редукция с 2 от изходните нива на 8 и 16 седмици.

• Нивото на общия холестерол – отчетено е снижаване на нивото средно с 1,34 mmol*1.

- CRP – снижаване средно с 8 mg*1 на 4-та седмица, с 9 mg*1 – на 8-ма и с 2 mg*1 на 16-та седмица.

• Липсва разлика в повлияването на резултатите между болните на биологично и небиологично БМАРС лечение.



Заключение

Многофакторно обусловените и различни плейотропни ефекти на статините са обект на мултидисциплинарен интерес. Ползите от тях с многобройни и все още продължава тяхното изучаване. По отношение на възпалителните ставни заболявания нашето проучване само „откряхва една врата” и потвърждава ползите от приложението, особено на липофилните статини. Оценката на множеството противоинфламаторни, имуномодулиращи, проангидиогенни и костноремоделиращи свойства. Бъдещите терапевтични мултидисциплинарни стратегии, може би задължително ще включват и статините.

Литература

1. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. Molecular biology of atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 1997;62 Suppl 2:S23–S29.
2. Szkłowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *New Engl. J. Med.* 1990;322:1635–1641.
3. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1971;215:1617–1625.
4. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet.* 1994;344:1383–1389.
5. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *New Engl. J. Med.* 1996;335:1001–1009.
6. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *New Engl. J. Med.* 1998;339:1349–1357.
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *New Engl. J. Med.* 1995;333:1301–1307.
8. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279:1615–1622.
9. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.
10. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149–1158.
11. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature.* 1990;343:425–430.

Имуноистохимично изследване на експресията на ендотелин-1 в абдоминалната аорта при пациенти с атеросклероза

Армине Григорян¹, Красимир Костов¹, Анелия Димитрова¹, Татяна Бетова²,
Маргарита Апостолова³

¹Катедра „Физиология и патофизиология” – МУ Плевен

²Катедра „Обща и клинична патология” – МУ Плевен

³Институт по молекулярна биология, Лаборатория по медико-биологични изследвания
БАН – София

Сектор „Патофизиология”

Катедра „Физиология и патофизиология” – МУ Плевен

e-mail: armine14@abv.bg

Въведение

Атеросклерозата е мултифакторно заболяване засягащо големите и средни по размер артерии, което се изразява в локално отлагане на липиди в артериалната стена и формиране на плаки, прояви на исхемия и/или тъканна некроза в областта на засегнатите участъци (1). Най-различни етиологични фактори взаимодействат и увреждат интимата на съда, което става предпоставка за развитието на атеросклерозата. Съществена роля за атерогенезата се отдава на дислипидемията (2) и ендотелната дисфункция (3), като от значение е и оксидативния стрес на съдовата стена (4) и възпалението (5).

Ендотелин-1 (ET-1) е съдов пептид с мощно вазоконстрикторно действие, който се продуцира основно от ендотелните, но също така и от гладкомускулните клетки (ГМК) на съдовата стена. Той се образува от неактивен предшественик означен като Big-ET-1. Благодарение на специфична ендопептидаза препро-ET-1 се превръща Big-ET-1, а чрез ендотелин-конвертирация ензим-1 (ECE-1), неактивния Big-ET-1 се превръща в ET-1 (6). Основни активатори за синтеза на ET-1 в

организма се явяват хипоксията, хемодинамичния съдов стрес, ангиотензин II, катехоламини, тромбин, тромбоксан A₂, окислените липопротеини (Ox-LDL) и др. фактори (7). Всички те водят до ендотелна дисфункция и възпалителен отговор на съдовата стена, които се явяват основни причини за секрецията на ET-1 (3).

Цел и задачи

Целта на нашето изследване е да се определи степента на имуноистохимичната експресия на ET-1 в абдоминалната аорта при пациенти с и без атеросклероза и да се сравни експресията на ET-1 при различните етапи на атеросклеротичното развитие.

Материали и методи

За едногодишен период са изследвани сегменти от 26 броя човешки абдоминални аорти на пациенти с различни заболявания взети при аутопсия до петия час след смъртта в Катедра „Обща и клинична патология” – Медицински университет, Плевен. Приложени са рутинни хистологични методи (хематокси-

лин/еозин) и имунохистохимичен за определяне експресията на ET-1 в ендотелните и ГМК. За имунохистохимичното определяне са използвани поликлонални антитела (клас IgG, Santa Cruz, USA). Имунохистохимичната реакция е визуализирана с авидин-биотин система (DACO, USA). Цялата процедура е извършена по протокол на фирмата производител. Изследванията се проведени в Института по молекуларна биология – БАН, Лаборатория по медико-биологични изследвания.

Имунохистохимичната експресия е оценявана полукачествено по следната скала: 0 – липсва оцветяване; 1 – слабо; 2 – умерено; 3 – силно (8). За статистическата обработка е използван непараметричен тест на Mann Whitney (W) при сравняване на медианни стойности.

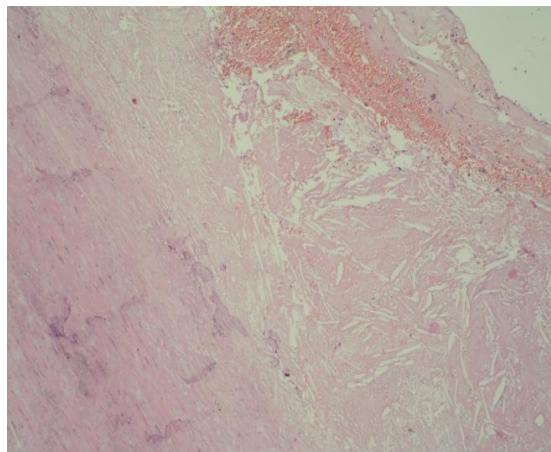
Резултати и обсъждане

От изследваните случаи съотношението по пол е 14/12, в полза на мъжете. Възрастовият диапазон е 41-91 год. Използвани са 26 сегмента от абдоминалната аорта – 8 от пациенти с основно заболяване на сърдечносъдовата система и 18 с други основни заболявания (шок – 4, травма – 1, бронхопневмония – 2, ХОББ – 4, холецистит – 1, кома – 2, оствър панкреатит – 1, хипотермии – 2, илеус – 1, цироза – 1). Материалите са разделени според American Heart Association (9): аорти без атеросклероза (контролна, Г1, n = 8), аорти с атеросклероза (Г2, n = 18).

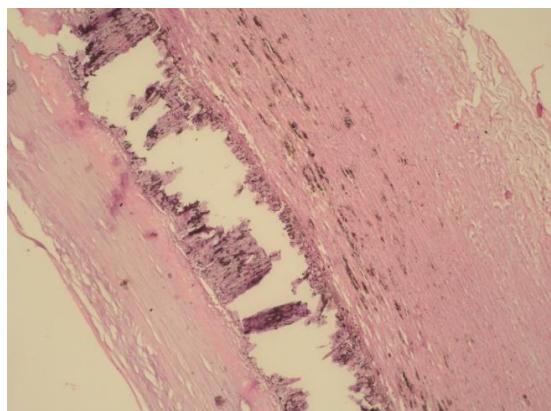
На **фиг. 1, фиг. 2 и фиг. 3** се виждат микроскопски различни степени на увреждане на абдоминалната аорта от атеросклероза.



Фиг. 1. Атеросклероза на абдоминалната аорта. Липидни петна. ХЕ, Ув. x 40.



Фиг. 2. Атеросклероза на абдоминалната аорта. Усложнена плака с кръвоизливи. ХЕ, Ув. x 40.



Фиг. 3. Атеросклероза на абдоминалната аорта. Усложнена плака с калциноза. ХЕ, Ув. x 40.

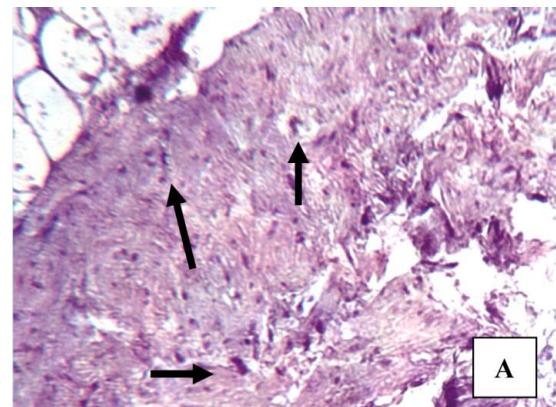
На **фиг. 4** е представена експресията на ET-1 в абдоминална аорта при различни степени на атеросклеротичното увреждане.

При имунохистохимичното изследване на ET-1 се установи, че пептидът се експресира в ендотелните и ГМК клетки. Експресията на ET-1 в атеросклеротично променените съдове е повишена в мигралиите ГМК от медиата, сравнени с контролната група, като със задълбочаване тежестта на атеросклерозата експресията на пептида се повишава ($p < 0,05$). (Фиг. 4 А, Б, В.)

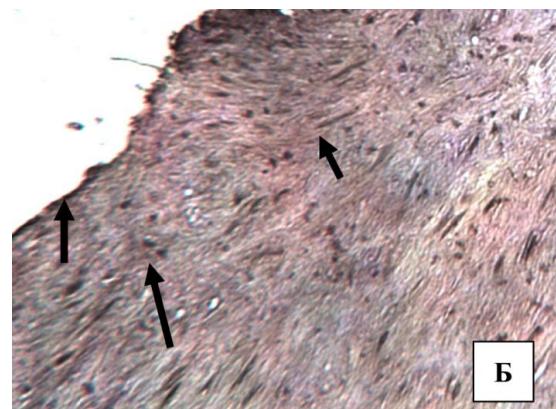
На **Таблица 1** е показана количествената оценка на експресията на ET-1 при двете групи пациенти – без атеросклероза (Г1), с атеросклероза (Г2). Установи се сигнificantно повишение на експресията на ензима в Г2 в сравнение с Г1 ($p < 0,05$).

Дискусия

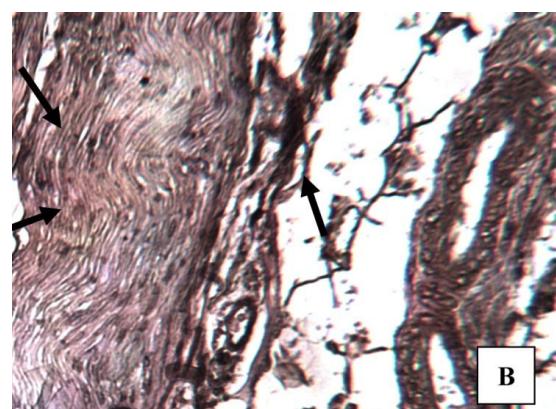
В ранните фази на атеросклеротичният процес *Ox-LDL* водят до възпалителен отговор на съдовата стена, който от своята страна води до освобождаването на ET-1. Това допълнително активира моноцити, макрофаги и тромбоцити, които също стимулират освобождаване на ендотелин-1 (10). Свърхпродукция на ET-1 води до вазоконстрикция, гладкомускулна миграция и пролиферация. В по-напреднала фаза на атеросклеротичното развитие ET-1 взаимодейства и с други цитокини и растежни фактори стимулирайки пролиферацията на ГМК и превръщането им в колаген продуциращи фибробласти (11). Засиленото производство на ET-1 в атеросклеротично увредените артерии може да бъде свързано с повишена активност на ECE (12).



Фиг. 4А. Слабо изразена експресия на ET-1 в гладкомускулни клетки в медиата (стрелки). ИХХ, Ув. x 40.



Фиг. 4Б. Умерено изразена експресия на ET-1 в ендотелните и ГМК клетки (стрелки). Ув. x 40.



Фиг. 4В. Силно изразена експресия на ET-1 в ендотелните и ГМК клетки (стрелки). Усложнена атеросклеротична плака с калциноза. ИХХ, Ув. x 40.

Фиг. 4 (А, Б, В). Имунохистохимично изследване на абдоминалната аорта.

Табл. 1. Количествена оценка на експресията на ET-1 в абдоминалната аорта при човека.

Групи	Медиана (ранг)	Интензивност на оцветяването ¹ / Процент (%) ²	
Без атеросклероза Г1	1.00 (1.00-2.00)	1	70%
		2	30%
С атеросклероза Г2	2.50 ^a (2.00-3.00)	2	45.4%
		3	54.6%

Забележка: ^aP < 0.05 спрямо контролата. ¹Интензивност на оцветяване на имунохистохимичните препарати по следната скала: 0: липсва, 1: слабо, 2: умерено и 3: силно. ²Процент на препаратите според степента на оцветяване.

ET-1 не само въздейства върху развитието на атеросклеротичната плака, но също така се явява причина за нейната дестабилизация. ET-1 е мощен вазоконстриктор, произведен не само от ендотелните и ГМК клетки, но също така и от макрофаги и др. клетки характерни за хронично възпаление. (8)

Ние установихме, че в абдоминалните аорти без атеросклероза се наблюдава легко интимално задебеляване и слаба експресия на ET-1, докато при атеросклеротично променените аорти в стадия на фиброзни и усложнени плаки, характерни за хронично възпаление, се доказа повишена експресията на ET-1 в ендотела и в мигриралите ГМК в медиата. Данните от изследванията показват, че нарушенията в експресията на ET-1 и активността на възпалителния процес играят важна роля в патогенезата на атеросклерозата. Въз основа на данните от нашето изследване могат да се обобщат следните терапевтични насоки, във връзка с ET-1, при лечение на пациенти с атеросклероза:

1. Намаляване на активността на ECE-1, който превръща Big-ET-1 в ET-1 (13).

2. Въздействие върху хроничното възпаление на атероматозната плака, която е източник за повишена продукция на ET-1 (14).

3. Използване на ендотелин-рецепторни антагонисти, блокери с селективна насоченост към ETA и/или ETB2 (14,15).

Литература

- Станева М, Петров И, Карамфилов К, Димитров Н, Чирков Ал. Честота на екстракраниална каротидна патология при болни с исхемична болест на сърцето. Българска кардиология. 2006;12:21-5.
- Koba S, Hirano T. Dyslipidemia and atherosclerosis. Nihon Rinsho. 2011;69 (1):138-43.
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circul.2004;109:27-32.
- Денчев С, Семерджиева Н. Роля на изоформите на супероксиддисмутазата за коронарната атеросклероза и острите коронарни синдроми. Медицински преглед. 2012;48(4):19-26.
- Siasos G, Tousoulis D, Kioufis S, Oikonomou E, Siasou Z, Limperi M, Papavassiliou AG, Stefanadis C. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases. Curr Top Med Chem. 2012;12(10):1132-48.
- Ergul A, Jafri F. Nuclear Localization of Endothelin-Converting Enzyme-1: Subisoform Specificity. Amer Hear Associat. 2003;23:2192-96.
- Attina T, Camidge R, Newby D, Webb D. Endothelin antagonism in pulmonary hypertension, heart failure, and beyond. Heart. 2005;91:825-31.
- Zeiher A, Goebel H, Schächinger V, Ihling C. Tissue Endothelin-1 Immunoreactivity in the Active Coronary Atherosclerotic Plaque A Clue to the Mechanism of Increased Vasoreactivity of the Culprit Lesion in Unstable Angina. Circulation. 1995;91(4):941-7.
- Stary C, Chandler B, Dinsmore E, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis.

- Circulation. 1995; 92:1355-74.
10. Haug C, Schmid-Kotsas A, Zorn U, Schuett S, Gross HJ, Gruenert A, Bachem MG Endothelin-1 synthesis and endothelin B receptor expression in human coronary artery smooth muscle cells and monocyte-derived macrophages is up-regulated by low density lipoproteins. J Mol Cell Cardiol. 2001;33(9):1701-12.
11. Mathew V, Hasdai D, Lerman A. The Role of Endothelin in Coronary Atherosclerosis. Mayo Clinic Proc. 1996;71 (8):769-77.
12. Böhm F, Johansson BL, Hedin U, Alving K, Pernow J. Enhanced vasoconstrictor effect of big endothelin-1 in patients with atherosclerosis: relation to conversion to endothelin-1. Atherosclerosis. 2002;160(1):215-22.
13. Farahdiba J, Adviye E. Nuclear Localization of Endothelin-Converting Enzyme-1: Subisoform Specificity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:2192-96.
14. Dashwood M, Janice C, Tsui S. Further evidence for a role of endothelin-1(ET-1) in critical limb ischaemia. J Cell Commun Signal. 2011;5:45-49.
15. Cang-Bao Xu, Yang Sun, Lars Edvinsson. Cardiovascular risk factors regulate the expression of vascular endothelin receptors. Pharmacology & Therapeutics. 2010;127:148-155.

Експериментът е осъществен с финансовата помощ на Медицински университет – Плевен по проект №2/2012 г.

Микробиологични аспекти на инфекциите в КАИЛ при УМБАЛ „Св. Георги” – Пловдив

Васил Гравнев¹, Атанаска Петрова²

¹Медицински университет – Пловдив

²Катедра по микробиология и имунология, МУ – Пловдив

Въведение

Няколко десетилетия след въвеждането на мощните широкоспектърни антибиотици, лекарствената резистентност е глобално разпространен феномен. Развитието на резистентни щамове се превръща в един от водещите проблеми на съвременната медицина. Факторите са многообразни – масовото, нерационално приложение на антибиотици от лекари и пациенти, широкото им използване в животновъдството, болничната политика за използване на евтини лекарства, нисък контрол и превенция на вътреболничните инфекции, липса на единна система за наблюдение и анализиране на данните по места, фактът, че фармацевтичната индустрия изостава в изработването и производството на нови лекарствени средства и др.

Вътреболничните инфекции (ВБИ), причинени от панрезистентни щамове в близкото бъдеще ще станат неконтролируеми. В интензивните отделения (ИО), поради спецификата на медицинските грижи в тях, рязко нараства броят изолати на полирезистентни микроорганизми. Същото налага прилагане на доказани медицински практики в отделенията за ИО, както и изработването и прилагането на нови такива.

Катетър-свързаните инфекции са често срещани в ИО, те са потенциално смъртоносни и носят огромни загуби в човешки животи и пари. Изследвания от

САЩ показват, че всяка година около 36 милиона пациенти се нуждаят от спешна медицинска помощ в страната, като те пролежават 164 милиона дни в болница. Единадесет процента или 18 милиона от тези дни са пролежани в интензивни отделения (ИО). В 54% от пролежаните дни (9.7 млн), пациентите са с поставени централни венозни катетри. В 50 до 80 хил. пациента с централни венозни катетри се развива катетър-свързана инфекция, като в резултат около 28 хил. от тях умират. Като се има предвид, че средната цена на грижите за пациента с тази инфекция е \$ 45,000 такива инфекции може да струва до \$ 2.3 млрд. годишно¹.

Цел

Да се установи разпределението и антибиотичната резистентност на най-частите бактериални изолати от пациенти на КАИЛ при УМБАЛ „Св. Георги” – Пловдив за 2011 и 2012 г., като се предложат мерки за техния контрол.

Материали и методи

Патологичните материали, които са изследвани през двете година са раневи секрети, трахеални аспирати, върхове на централни венозни катетри, посивки на кръв, урина ликвор и др.

Микробиологично използваните методи за идентификация са рутинни – директна микроскопия, културелна и би-

охимична идентификация на патологични материали от пациенти в КАИЛ, както и автоматизирани – система VITEK-2 COMPACT, bioMerieux. Всички те са извършени в Отделението по Микробиология, Вирусология и клинична имунология на лечебното заведение. Антимикробната чувствителност е определяна по стандартна методика на дисково-дифузионен тест на Бауер-Кърби, както и определяне на минимални инхибиторни концентрации чрез система VITEK-2 COMPACT.

Статистическите методи са специализирана програма WHONET 5 за мониториране на антибиотична резистентност и статистически анализи ($p = 0,05$).

При статистическата обработка на

данните за двете години се определи нулева хипотеза. Но, според която няма статистически значима разлика между стойностите от двете години и алтернативна хипотеза H_1 , според която такава има. Използвайки критерия за съгласие на Пирсон и методиката за определяне на хи-квадрат при сложни таблици изчислихме, че при уронен на значимост 0,05 (95% достоверност), полученият резултат показва стойност, по-голяма от табличната такава ($\chi^2_{\text{теорет.}} = 11,8$ и $\chi^2_{\text{табл.}} = 9,49$). Това дава основания да се отхвърли Но и да се приеме H_1 , според която има статистически значима разлика в броя изолати за двете изследвани години (Табл. 1).

Табл. 1.

№		f (фактически честоти) за:		Общо за 2011 + 2012	f т 2011	f т 2012
		2011 г.	2012 г.			
1	A. Baumanii	191,00	267,00	458,00	181,00	277,00
2	P. aeruginosa	86,00	112,00	198,00	78,25	119,75
3	K. pneumoniae	47,00	107,00	154,00	60,86	93,14
4	E. coli	27,00	65,00	92,00	36,36	55,64
5	Други	126,00	179,00	305,00	120,53	184,47
	Общо	477,00	730,00	1207,00		

Резултати

През 2011 г. общият брой изолати от пациенти на КАИЛ е 477, през 2012 г. те са 730. На база първата година има увеличение с 27, 77%. Пациентите с изолати са 434 през 2011 г., а през 2012 г. – 674 – т.e. с 26,34% повече. Същевременно през клиниката са преминали 987 пациента за първата и 884 за втората година.

Най-чести изолати в клиниката са Грам отрицателните неферментативни бактерии – *Acinetobacter baumannii* (40% за 2011 г. и 56% за 2012 г.) и *Pseudomonas aeruginosa* (съответно 18% и 23,5%), следвани от ентеробактериите

Klebsiella pneumoniae (9,9%; 22,4%) и *Escherichia coli* (5,6%; 13,63%).

Останалите изолирани бактерии са общо 18 за първата (81,8%) и 21 за втората изследвана година (84%). Сред тях са: други представители на *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *E. Facium*, *E. Aerogenes*, *E. Agglomerans*, *E. Cloacae*, *E. Faecalis*, *K. Oxytoca*, *P. Mirabilis*, *P. Vulgaris*, *S. Marcescens*, *S. Aureus*, *S. Coagulase negative species*, *S. Viridans*, *S. Pneumoniae*, *Candida Albicans*, *Citrobacter freundii*, *Candida Glabrata*.

Клинико-епидемиологичните данни сочат намален брой интензивни легла –

от 21 през 2011 г. на 19 през 2012 г. Броят преминали през клиниката пациенти е с 10,5% по-малко през втората година (съответно 987 и 884 пациента), но са повишени три показателя – използваемостта на леглата в дни, оборотът на леглата, средната продължителност на престоя на един болен. Увеличен е и леталитетът – от 236 починали (24%) през 2011 г. на 301 починали (34%) през 2012 г.

Наблюдава се трайна тенденция в увеличението на антибиотичната резистентност и присъствието на мултирезистентни щамове в КАИЛ. Като най-полирезистентни микроорганизми се очертават *Acinetobacter species* и специфично най-честият изолат за двете години – *A. baumannii*. С близка тенденция са и *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. faecalis*, *K. oxytoca*.

A. baumannii показва резистентност над 90% при 18 от стандартно изследваните 23 химиотерапевтици – Amikacin 94%, Chloramphenicol 98%, Ciprofloxacin 81%; Trimethoprim/Sulfamethoxazole 94%, Augmentin 95%, Ceftazidime 94%, Sulbactam 95%, Ceftriaxone 100%, Piperacillin 99%, Tazocin 96%, Meropenem 94%, Azlocillin 100%, Cefoxitin 97%, Cefotaxime 99%, Ampicillin 98%, Aztreonam 100%, Cefepime 99%, Cephalothin 98%; чувствителност се наблюдава само към Tobramycin – 68%, Tygecycline – 56%, Levofloxacin – 81%.

При *P. aeruginosa* резистентност над 90% се наблюдава само при 4 от 18 АБ – Choramphenicol 90%, Trimethoprim/Sulfamethoxazole 100%, Ceftriaxone 100%, Ofloxacin, като за останалите 14 данните сочат чувствителност към Piperacillin 56%, Tazocin 65%, Imipenem 55%, Amikacin 57%, Sulperazone 51%, Ciprofloxacin 35%, Ceftazidime 49%,

Meropenem 49%, Azlocillin 49%, Tobramycin 43%, Tigecycline 41%, Aztreonam 50%, Cefepime 26%, Levofloxacin 45%.

K. pneumoniae е резистентен с повече от 90% към 7 от 20 химиотерапевтика. Това са Augmentin 95%, Ceftriaxone 93%, Piperacillin 93%, Cefotaxime 92%, Ampicillin 100%, Cefepime 91%, Cephalothin 97%. Най-голяма чувствителност има за Meropenem – 97%, Imipenem 96%, Levofloxacin – 93%, Tygecycline 90%, Amikacin 84%, Cefoxitin 75%, Chloramphenicol – 67%, следвани от Tazocin 54%, Sulperazone 51%, Tobramycin 31%, Ciprofloxacin 35%, Trimethoprim/Sulfamethoxazole 12%, Ceftazidime 11%.

Интересен случай представлява *E. coli*, който в рамките на 1 год. увеличава резистентността към Cefepime (от 29 на 73%), Tobramycin (13; 64%), Ciprofloxacin (25; 64%), Trimethoprim (22; 70%), Ceftazidime (21; 71%), Ceftriaxone (33; 54%), Piperacillin(64; 82%), Nadalixic acid (50; 100%), Augmentin (44; 84%); Cefotaxime (37; 77%), Levofloxacin (25; 50%), Sulperazone (4; 22%); същевременно запазва чувствителност на карбапенеми – Imipenem 97%, Meropenem 98%.

При останалите изолирани микроорганизми се наблюдава резистентност над 50% най-често към Ceftriaxone, Ampicillin, Sulperasone, Piperacillin, Tazocin, Ciprofloxacin. За Chloramphenicol тя варира около 50%.

Обсъждане

В УМБАЛ „Св. Георги” – Пловдив се очертава неблагоприятната тенденция за преобладаване на Грам отрицателната флора, представена основно от мултире-

зистентните *Acinetobacter baumannii*. Проблемно терапевтични са циркулиращите вътреболнични щамове на *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. Наличието на водещи Грам негативни изолат е признак за ниско ниво на болничната хигиена.

Увеличаването на общия брой изолати е предпоставка за възникване на по-голям брой нозокомиални инфекции. Поголемият брой изолати, категорично не сочи по-голяма брой ВБИ, поради неясният механизъм на увеличението им. Високият процент ESBLs продуциращи щамове при *Klebsiella spp.* и *E. coli* ограничава прилагането на широкоспектърни бета-лактамни антибиотици – Augmentin, Unazyn, Tazocin, Sulperazone.

Трябва да се отбележи, че липсват данни за точната продължителност на престоя на всеки един пациент в КАИЛ, както и колко дни е пролежал на механична вентилация; липсват такива и за възрастова и полова структура на пациентите, наличието на придружаващи заболявания и кога са развити – преди или след постъпването им в отделението; липсва информация и за броя болни постъпили с инфекция, придобита в друго отделение; не се отчитат възможни пътища на предаване, като парентерално хранене например; няма точни критерии за диференциране на колонизация от инфекция при толкова комплексни пациенти; не е ясен вида и продължителността на АБ лечение преди и след изолата и как то е противично преди и след престоя в КАИЛ.

В заключение – необходими са серийни мерки за контрол, превенция и провеждане на емпирична терапия на инфекциите в КАИЛ.

Препоръки

Добрите практики в медицината и тяхното спазване водят до добри резултати в посока преживяемост на пациентите. Ефективните методи за ограничаване на разпространението на резистентни патогени са многобройни, достъпни и евтини. Те могат да се категоризират на три групи: по отношение на пациента, персонала и работната среда.

По отношения на пациента препоръчваме: деколонизация на пациента – третиране на кожата с хлорхексидин или само с полимиксин за почистване на място; орална употреба на аерозолни форми. Проучване от 2013 г. посочва като резултат между 23 и 28% по-малко ВБИ при всекидневен тоалет на пациентите с 2% разтвор на хлорхекседин². Други автори препоръчват изключително стриктното използване на еднократни предпазни средства при поставяне на катетри и премахване на ненужните такива своевременно, както и редуциране на общия брой катетри³.

По отношение на персонала: старательно измиване на ръцете от страна на персонала, преди и след всеки преглед или манипулация. Това важи особено за медицинските сестри, които полагат огромната част от грижите за пациентите.⁴ Използване на еднократни предпазни средства от лекари и сестри. Болниците често намаляват парите, отделяни за еднократни предпазни средства, както и спестяват чрез закупуването на най-евтините профилактични средства. Но фактите сочат, че ВБИ костват на болниците многократно повече средства, отколкото навременната профилактика.

Стерилност на работа при поставянето, премахването и обслужването на всички видове катетри. Често тези прак-

тики се пренебрегва от персоналът с по-голям стаж, което е необяснимо с оглед на по-големият им клиничен опит. Затова въвеждането на ежегодни обучителни курсове по болнична хигиена са силно препоръчително⁴.

По отношение на работната среда: цялостното почистване и дезинфекцията на болничния стационар и апаратура е една от най-ефективните мярки⁵. Но в условията на намалени болнични бюджети, световна криза и претовареност на отделението това е много трудна за приложение мярка.

Относно адекватната антибиотична терапия препоръчваме: прилагането на емпирична – при съспект за инфекция или наличие на клинична симптоматика; де-ескалираща – прицелна терапия с тесносспектърен антибиотик съобразно микробиологичните резултати; преемтивна – при първи лабораторни белези на инфекция; предоперативна – 30 мин. преди оперативната намеса с единична доза антибиотик; таргетна – към известен установен етиологичен агент.

При наличие на антибиограма е абсолютно задължително съобразяването с нея. Масовото прилагане на химиотерапевтици води до възникване на резистентни щамове, а преждевременното му спиране до повишена заболевааемост и смъртност⁶.

Редовното и правилно вземане на микробиологични култури е основният механизъм за проследяване на резултатите от терапията, но може да се използва и за по-добра идентификация на дялът пациенти с придобита в друго отделение инфекция или колонизация.

Наложителна мярка е активно участие на микробиолог в процеса на правилно

вземане на материали от болните, изготвяне на антибиограми и прилагането на лечение, съобразено с етиологичната структура на отделението. За определяне на най-добрата и актуална терапия в отделението се препоръчва назначаването и на клиничен магистър-фармацевт³. Дейността на двамата специалисти се изразява в допълване на прилаганите антибиотични комбинации; изключване на препарати, използвани наскоро в отделението; съобразяването на терапията с подлежащите заболявания, хранителния и имунологичния статус на пациентите; определяне на терапевтичните дози и срокове. По този начин лекарите в КАИЛ ще бъдат улеснени от наличието на специалисти в съответните области, а в резултат на по-качествената терапия ще се понижат негативните тенденции в отделението.

Литература

1. Peter Pronovost, M.D., Ph. D., Dale Needham, M.D., Ph.D., et al.; An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU; December 28, 2008; N ENGL J MED 2006; 255:2725-32.
2. Michael W. Climo, M.D., Deborah S. Yokoe; et al; Effect of Daily Chlorhexidine Bathing on Hospital-Acquired Infection; N Engl J Med 2013; 368:533-42.
3. Richard P. Wenzel, MD., and Michael B. Edmond, MD. Team-Based Prevention of Catheter-Related Infections. DECEMBER 2008, 2006; N ENGL J MED 355:26.
4. Bradley N. Doebbeling, M.D., M.S.; et al; Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in ICU; N ENGL J MED Vol. 327 No.2.
5. L. Silvia Munoz-Price, M.D., and R. Weinstein, M.D.; Acinetobacter Infection; N ENGL J MED 2008; 358:1271-81.
6. Thomas J. Sandora, M.D., M.P.H., and Donald A. Goldmann, M.D.; Preventing Lethal Hospital Outbreaks of Antibiotic-Resistant Bacteria; N ENGL J MED 2012.

Тромбоцитемичен дебют на хронична миелоидна левкемия

В. Гръкланов¹, В. Бабачева¹, А. Банчев², В. Маринова³

¹Специализант по клинична хематология, МУ – Пловдив, УМБАЛ „Св. Георги”

²Стажант лекар, VI курс медицина, МУ – Пловдив

³Клиника по клинична хематология, МУ – Пловдив, УМБАЛ „Св. Георги”

Въведение

През 1961 г. Dameshek W забелязва множеството сходни морфологични и клинични характеристики между хроничната миелоидна левкемия (ХМЛ), есенциалната тромбоцитемия (ЕТ), полипитемия вера (ПВ) и остеомиелофиброзата (ОМФ) и ги обединява в групата „хроничен миелопролиферативен синдром” (табл. 1.) В близкото минало тази „фенотипна мимикрия” нерядко затруднява прецизната диагноза, променя прогнозата на болния, но няма особено значение при избора на терапетичен подход. За цялата група основните медикаменти до началото на ХХI век са Busulfan, Hydroxyurea и интерферон-алфа с основен ефект – циторедукция.

Откриването на Филаделфийската хромозома (РН) и химеричния BCR-ABL ген бележи нова ера в диагностиката и лечението не само на ХМЛ, но и на зло-

качествените заболявания изобщо. Заболяването се превръща в модел за това, как познаването на уникалната патогенеза се превръща в основа за феноменален терапевтичен успех. В лечебната практика се възвеждат нов клас медикамнети – тирозин киназни инхибитори. Таргетното блокиране на активността на фузионния BCR-ABL с тези лекарства индуцира апоптозата на малигнения клетъчен клон с неоткриваеми нива на BCR-ABL транскриптире. В резултат е налице непознат до въвеждането им терапевтичен ефект и прежвяемост, сходна с прежвияемостта на пациенти с напълно доброкачествени хронични заболявания като захарния диабет, артериалната хипертония или бронхиалната астма. (ТКИ). Класификацията на СЗО на хроничните миеопролиферативни неоплазии от 2008 г. изисква за диагноза ХМЛ наличето на РН+ хромозома.

Табл. 1. ХМПС – общи характеристики.

Прилики	Разлики
дефект на стволовата клетка	XМЛ
пролиферативно предимство на един или повече кръвни редове (самостоятелно или в съчетание)	наличие на РН+ хромозома
запазена матурация	без лечение – възход към клетъчна незрълост и завършва с бластна криза
изключена апоптоза	
биологично предимство спрямо нормалната хемопоеза	ТЕ, ПВ, ОМФ
често съчетана базофилия и / или еозинофилия	мутация на JAK-2 гена в хомозиготно или хетерозигто носителство
спленомегалия	фазовото протичане е свързано по-често с увеличаване на ретикулиновата фиброза в костния мозък и по-рядко с бластна трансформация
фазово протичане	

Представяне на случаи

Представяме 3 случая, първоначално диагностицирани като ЕТ, при които съвременните диагностични изисквания коригираха на само диагнозата в ХМЛ, но дадоха възможност за правилно лечение с ТКИ, което промени благоприятно прогнозата на болните.

Случай 1: Жена на 41 год. От м. ноември 2003 е с астено-адинамичен синдром; редукция на тегло; изпотяване и сърбеж по кожата; болки по костите, субфебрилитет до 37.3° С. От физикалния преглед се установява уголемена слезка на 2 см под ребрената дъга. Лабораторни изследвания $\text{Er } 3.04 \times 10^{12}/\text{l}$, $\text{Hb } 112 \text{ g/l}$; $\text{Leuc } 17.1 \times 10^9/\text{l}$; $\text{Plt } 1506.10^9/\text{l}$; $\text{LDX } 3154 \text{ IU}$; ДКК: Миелобласти 1%; Промиелоцити 3%; Миелоцити 27%; Юнг 15%; Пръчкоядрени 10%; Сегментоядрени 24%; Еозинофили 2%; Базофили 1%; Лимфоцити 8%; В миелограмата се установява изразена хиперплазия на гранулоцитния и мегакариоцитния ред, с преобладаване на зрелите форми. На базата на данните за екстремна тромбоцитоза е възприета първоначална диагноза „ТЕ”. Пациентката започва лечение с Hydroxyurea. В края на първата година от терапията при болната все още се задържа тромбоцитоза до $600-700 \times 10^9/\text{l}$. По това време е направен цитогенетичен анализ, 25 метафази, G – лентово оцветяване. Доказва се наличие на Филаделфийска хромозома: $2N = 46$, XX, $t(9;22)(q34;q11)$; от Молекуярно генетичен анализ, PCR се доказва фузионния ген M-BCR-ABL, a2b3 форма. Пациентката започва лечение с тирозин киназен инхибитор първо поколение – Imatinib 400 mg/дн. Болната покрива оптimalните срокове за постигане на хематологичен, цитогенетичен и молекулярен отго-

вор. Към настоящия момент на 10 г от дебюта на заболяването, болната е с голям молекулярен отговор, с неоткриваема нива на M-BCR-ABL гена, поддържа отлично качество на живот.

Случай 2: Жена на 64 год. От април 2004 г. – засилваща се астено-адинамия, хеморагични петна по кожата; От изследванията: левкоцитоза до $28.4 \times 10^9/\text{l}$ с олевяване – до промиелоцит Promc 2%, тромбоцитоза до $1236 \times 10^9/\text{l}$, без анемичен синдром и без хепатосplenомегалия. В миелограмата се установява хиперплазиран и олевен гранулоцитен ред в съотношение гранулоцитна/еритробластна редица = 8-9 / 1, разрастнал мегакариоцитен ред. Отново на базата на екстремната тромбоцитоза и лекостепенна левкоцитоза се възприема диагноза „ТЕ”. При болната е започната терапия с Hydroxyurea и Interferon – alfa. В хода на лечението започва нарастване на левкоцитозата и тромбоцитозата. След 8 мес лечение без терапевтичен успех е направена преоценка на състоянието: ЦГА: 46XX t(9;22);(q34;q11) Ph хромозома във всички от изследваните метафазни пластинки. МГА – наличие на M-BCR-ABL a2b3транскрипти; Провежда лечение с ТКИ – първо поколение Imatinib 400 mg/дн за периода м. ноември 2005 г. – м. септември 2007 г. На 3 мес от лечението е постигната хематологична ремисия, на 6-ти мес – малък цитогенетичен отговор, на 12-ти мес голям ЦГО. През септември 2009 г. поради левкоцитоза и прогрес на болестта се налага промяна в терапевтичната схема с повишаване на дозата Imatinib до 800 mg/d. Въпреки повишаване на дозата при болната не се регистрира ЦГО. Преминаване на ТКИ от второ поколение – Nilotinib 2x400 mg/дн. Болната не толе-

рира лечението. Има силно ГИТ дразнене, гадене, повръщанае повишение на амилазата и липазата серума. Продължава лечение с Imatinib 600 mg/d. Към момента на анализа, 9 г. след дебюите симптоми на болестта, болната е в хронична фаза, с нормални показатели на ПКК и ДКК, но без постигнат ЦГО и МГО.

Случай 3: жена 43 год. От ноември 2003 г. при профилактичен преглед се установяват промени в ПКК, тежест в ляво подребрие, слезка на 3 см под ребрената линия; Тромбоцитоза до $1500 \times 10^9/l$, левкоцити до $24-22 \times 10^9/l$ с олевяване до миелоцит. В миелограмата е налице хиперплазия на гранулоцитен и мегакариоцитен ред. Цитогенетично изследване не е правено при диагнозата. Възпрета е диагноза „ТЕ“ Провеждала лечение с Хидрея + Интерферон-алфа. Поддържала нормални показатели на ПКК и ДКК. На шестата година от диагнозата, през м. юли 2009 г. постъпва в клиниката поради нарастваща левкоцитоза – $70 \times 10^9/l$ с олевяване до миелобласт 4-5%, промиелоцит 2%, нарастваща тромбоцитоза $765 \times 10^9/l$, лекостепенен анемичен синдром. При преоценка на състоянието през м. октомври 2009 г. се установява: ЦГИ: 46XX, t(9;22)(q34;q11) и МГА: наличие на фузионни транскрипти на M-BCR-ABL. Налага се промяна на диагнозата и терапията, възприема се диагноза хронична миелоидна левкемия – късна хронична фаза. Започва терапия с Imatinib 400 mg/дн. Постига хематологичен отговор на 3 мес, но е без ЦГО на 12 мес, и 18 мес. Това налага преминаване към 2-ра генерация ТКИ – Nilotinib 2x400 mg/дн. Въпреки промяната на лечението на 9 г. от изявата на болестта, болната е с компенсирани хематологични поизвестни, но без постигнат

цитогенетичне и молекулярен отговор.

Обсъждане

В края на миналия век различни автори описват серии от пациенти, с тромбоцитемичен дебют на ХМЛ, които имат клинични и лабораторни характеристики, различни от класическите манифестиации както на ТЕ, така и на ХМЛ. Пончесто се засяга женския пол, средната възраст е около 50 г, тромбоцитният брой е $> 1200-1500 \times 10^9/l$, левкоцитозата е нискостепенна $20-25 \times 10^9/l$ с преобладаване на зрелите форми, обичайно липсва тежък анемичен синдром органомегалията е лекостепенна. Изследването на костния мозък доказва съчетана пролиферация на гранулоцитния и МКЦ редове.¹⁻⁴ Критично за правилната диагноза е доказването на Ph-хромозома и BCR-ABL фузионния ген. До 2000 г. дискусиите е съсредоточена върху нозологичната издръжаност: изполват се понятия като PH+ есенциална тромбоцитемия, ХМЛ след ТЕ и др терминологични компромиси. Със задължителното въвеждане на изследането за Ph-хромозома и нейните молекуларни еквиваленти, при всяко хронично миелопролиферативно заболяване, при което се установи PH хромозома се възприема диагноза ХМЛ. Лечението и проследяването на болните се провежда по правилата за ХМЛ. Понастоящем се обсъжда се дали различен молекулен вариант е в основата на тромбоцитемичния фенотип⁵⁻⁹, дали еволюцията на болестта следва еволюцията на тромбоцитемия есенциализ: пролиферативна фаза → префибротична → фибротична фаза или тази на ХМЛ хронична фаза → акцелерираща фаза → бластна криза. От 2006 г. е известно, че при част от болните с хронични миелопролифера-

тивни заболявания е налице молекулярен дефект мутация на JAK – 2 V617F. Разработени са и първите медикаменти инхибитори на JAK-2. Те се прилагат успешно при болни с ТЕ, PV и ОМФ с JAK-2 мутация. Така фенотипното сходство понастоящем е само отправна точка за насочени генетични и молекулярни изследвания с цел прецизна диагноза и избор на правилното лечение.

Заключение и изводи

1. При болни с хроничен миелопролиферативен процес с наличие на Ph+ хромозома и BCR-ABL фузионен ген се възприема Дг „ХМЛ”.

2. Въпреки че молекулният вариант b3 a2 се свързва с доминираща тромбцитоза, при болни с ТЕ дебют на ХМЛ се установявят и другите молекулярни транскрипти. От друга страна b3a2 е най-честият молекулен вариант при CML.

Терапията се провежда с ТКИ по стандартите за лечение и проследяване на терапевтичен отговор на ХМЛ.

3. Към момента не се установява различна прогноза и преживяемост при болните с ТЕ дебют на ХМЛ и тези с класическата форма.

4. Разликата в прогнозата и преживяемостта зависи от други фактори като фаза на диагностициране на заболяване-

то, резистентност към Imatinib (допълнителни хромозомни и генитични мутации, мутации в домена на свързване и др.).

Литература

1. Cervantes F, Colomer D, Vives-Corrons JL, et al. Chronic myeloid leukemia of thrombocythemic onset: a CML subtype with distinct hematological and molecular features? Leukemia. 1996;10(7):1241-3.
2. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Philadelphia (Ph) chromosome-positive thrombocytopenia without features of chronic myeloid leukemia in peripheral blood: natural history and diagnostic differentiation from Ph-negative essential thrombocythemia. Ann Hematol. 2004; 83(8):504-12.
3. Kim SY, Jeon YL, Park TS. Chronic myeloid leukemia with extreme thrombocytosis. Korean J Hematol. 2012;47(1):7.
4. Shen Q, Zhou JW, Zhu GR, et al. Chronic myeloid leukemia onset with marked thrombocytopenia. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2006;14(2):247-51.
5. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. NEJM 1999; 341:164-172.
6. Langabeer SE, McCarron SL, Kelly J, et al. Chronic Myeloid Leukemia with e19a2 BCR-ABL1 Transcripts and Marked Thrombocytosis: The Role of Molecular Monitoring. Case Rep Hematol. Epub 2012 Jul 2.
7. Emilia G, Luppi M, Ferrari MG, et al. Chronic myeloid leukemia with thrombocythemic onset may be associated with different BCR/ABL variant transcripts. Cancer Genet Cytogenet. 1998 Feb;101(1):75-7.
8. Kwong YL. Association between b3a2 BCR/ABL fusion and chronic myeloid leukemia with thrombocythemic onset: fortuitous or real? Leukemia. 1997;11(4):617-8.
9. Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. Blood. 1996;88(7):2375-84.

The role of oxygen dependent mechanisms in muscle fatigue development in healthy human subjects

Desislav Gunchev¹, Janice Marshall²

¹II курс медицина, МУ – Пловдив

²Department of Physiology, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham

e-mail: deso_gunchev@hotmail.com

1. Introduction

1.1. Muscle fatigue

Skeletal muscles contract in everyday life to produce force needed for various activities (1). However, we cannot sustain a high intensity or repeated muscle contraction without experiencing discomfort and a decrease in muscle performance (2). This is known as muscle fatigue, which acts as a protective mechanism to conserve energy and avoid muscle damage (3). Fatigue can be classified into two different components: central and peripheral. The main mechanisms involved in the development of peripheral muscle fatigue are believed to include reduction in cross bridge force production, reduced calcium sensitivity of the myofibrillar proteins, impaired calcium release from the sarcoplasmic reticulum (SR), reduction of intracellular AP and impaired membrane excitability (4). It is generally considered that those changes occur as consequence of one or more substances accumulating within muscle fibres and/or interstitium. As far as peripheral fatigue is concerned, the main substances implicated in fatigue development are hydrogen (H^+), potassium (K^+) and inorganic phosphate (Pi). However, an increasing number of more recent studies have dismissed a major role

for H^+ in causing muscle fatigue and have instead focused attention on K^+ , which is released from active muscles, and the metabolite Pi as they have both been shown to accumulate at the point of exhaustive contraction in humans (3,5,6). Since oxygen (O_2) regulates various cellular processes that are involved in K^+ and Pi handling, it has been suggested that reduced oxygen transport to isometrically contracting muscles may play a role in fatigue development (7). However, the precise mechanisms by which O_2 may be involved in skeletal muscle fatigue are not completely understood.

2. Aim and Hypothesis

The main hypothesis of the present study was that the accumulation of Pi and K^+ contribute to muscle fatigue during sustained maximal isometric muscle contraction in recreationally active individuals and that their accumulation is O_2 -dependent and due at least partially to the local tissue hypoxia in the active muscles. We proposed that their accumulation or effects following maximal handgrip exercise could be attenuated by increasing the oxygen delivery to fatiguing muscles during recovery. Therefore, the aim of the present study was to investigate whether breathing 40% supplementary

oxygen during a seven-minute recovery from maximal isometric handgrip exercise could attenuate the development of muscle fatigue and improve muscle performance in a second exercise bout of maximal contraction.

3. Methods

3.1. Subjects

Nine healthy, recreationally active male University students ranging from 18 to 22 years of age (20.89 ± 0.45 years, mean \pm SEM) with a weight of 75.82 ± 3.44 kg (mean \pm SEM), height of 1.81 ± 0.03 m (mean \pm SEM) and forearm circumference of 27 ± 0.45 cm (mean \pm SEM) volunteered to take part in this study, approved by the Birmingham Ethics Review Committee. Fitness status was determined by self-assessment of subjects' level of activity, number of training sessions per week and type and duration of exercise. The mean sessions per week and exercise duration of all subjects were 3.00 ± 0.35 (mean \pm SEM) and 80.91 ± 9.39 min (mean \pm SEM) respectively. Subjects who classified themselves as moderately fit or fit and moderately active or active, and who exercised for 1 or more hours, but not more than 8 hours per week were selected to take part in the study.

3.2. Establishing 100% maximal voluntary contraction (MVC)

On their first visit subjects were asked to do 3 consecutive maximal handgrip contractions separated by 5 seconds rest, which occurred after cannulation. The average of the 3 peak forces was taken as subjects 100% MVC.

4. Experimental design

A single blind crossover design was used. At one visit the subject breathed air and at the other 40% O₂. The order of breathing air or oxygen was decided at random by tossing a coin and the subjects were unaware of the identity of the gas they breathed. During the handgrip exercise, subjects always breathed room air. It was only during the seven-minute recovery period from the first exercise bout (EX1) that they breathed either 40% oxygen or pumped air (control) through a facemask.

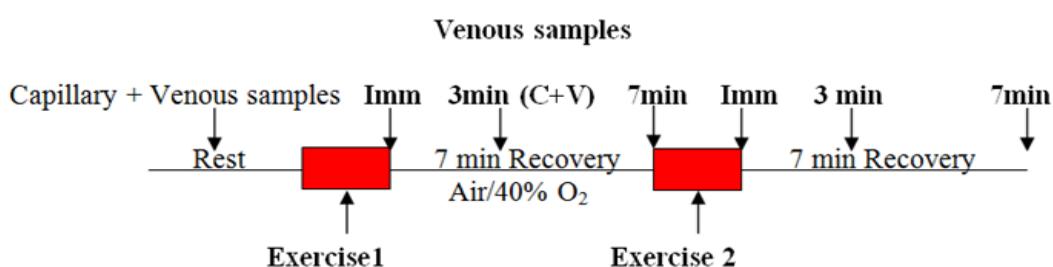
5. Experimental protocol

5.1 Processing of blood samples

All plasma samples in pairs were snap frozen in liquid Nitrogen and placed in a freezer at -80° C for storage and later analysis of Pi, PO₂, pH and lactate, together with K⁺ were then measured from blood samples that were collected in capillary tubes by an automated blood gas analyser machine.

Key:

Imm = Immediately after exercise
C+V = Capillary and Venous blood samples



5.2. Day 2

On the second experimental day, the subjects were briefed and the same protocol from their first visit was repeated. The subjects were asked to develop and hold their previously measured PF for as long as possible and were continuously encouraged verbally to give their MVC. The experimenters made sure the target force was achieved.

5.3. Phosphate assay

After completion of the entire study, free orthophosphate (PO_4^-) in plasma samples was measured using a Malachite Green Phosphate Assay Kit. This assay is based on the formation of green complex between Malachite Green, molybdate and free PO_4^- that can be quantified calorimetrically.

5.4. Quantifying muscle fatigue

Fatigue was quantified by measuring peak force (PF), duration of maintained maximal voluntary contraction (MVC), time to voluntary exhaustion (TVE) of the subjects' maximal voluntary effort (MVE) in the first and second bouts of exercise (EX1 & EX2), which was the total time of the contraction, and final force (FF).

5.5. Statistical Analysis

All data are expressed as mean \pm SEM and change from baseline rather than absolute values were used for the analysis of, [Pi], $[K^+]$, pH and lactate. Repeated-measures ANOVA was used to compare differences between each exercise bout and baseline of these variables within each condition. A Student's paired *t*-test at 5% significance level was used to analyse duration of MVC, half-time, TVE, $[K^+]$, force/time integral, peak force (PF), PO_2 and [Pi] responses within subjects. SPSS was used for all statistical analysis.

6. Results

6.1. Half-time

Half-time, which was used as an indicator of the rate of force decline, was significantly shorter in EX2 from that of EX1 when air was breathed throughout showing a high rate of force decline. By contrast, when 40% O_2 was breathed during recovery from EX1 the half-time of EX2, was not significantly different from that of EX1 (EX1: 37.61 ± 5.85 vs. EX2: 27.49 ± 3.00 sec, $P > 0.05$) showing a slower rate of force decline (Figure 1).

6.2. Duration of maximal voluntary contraction

When air was breathed throughout, the duration of MVC in EX2 was significantly shorter than that in EX1. By contrast, the duration of MVC between EX1 and EX2 when 40% O_2 was breathed during recovery was not significantly different (Figure 2).

6.3. Venous potassium concentration

Immediately after EX1, there was a significant increase ($P < 0.01$) in $[K^+]$ measured in the venous efflux in both air and 40% O_2 breathing during recovery. At 3 min recovery from EX1, venous $[K^+]$ had already fully returned to baseline in both conditions showing that breathing 40% O_2 during recovery from maximal handgrip contraction did not affect the rate of K^+ reuptake. (Figure 3). Venous $[K^+]$ measured at 7 min recovery was not different from that at 3 min recovery in air and 40% O_2 breathing and was used as a baseline value for EX2 (Figure 3). Immediately after EX2, venous $[K^+]$ was significantly increased ($P < 0.01$) from baseline in both conditions. The increase in $[K^+]$ from baseline immediately after EX2 was significantly greater than that of EX1 in both air and 40% O_2 breathing during recovery from EX1.

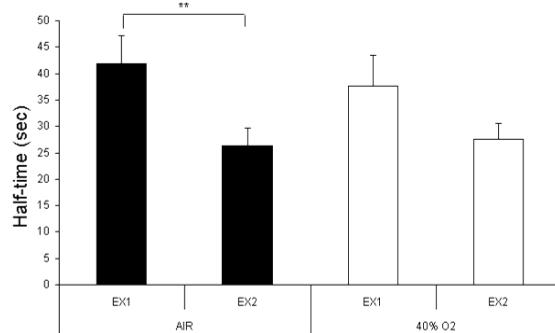


Fig. 1. Half-time responses measured in two successive handgrip contractions at 100% MVC to exhaustion. At one visit 40% O₂ was breathed during recovery from EX1 and air was breathed at the other. **Significantly lower half-time of EX2 compared to EX1 when air was breathed during recovery. Student's paired t-test, P < 0.01.

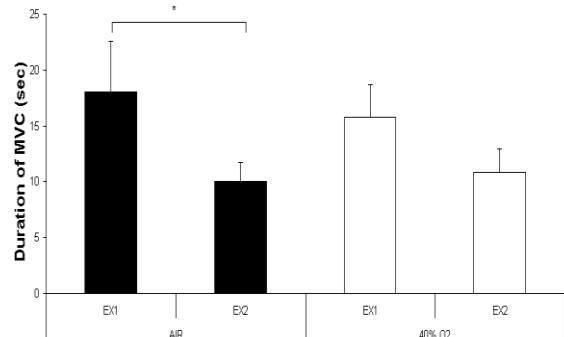


Fig. 2. Duration of maximal voluntary contraction (MVC) responses evoked by two successive handgrip contractions at 100% MVC to exhaustion. At one visit 40% O₂ was breathed during recovery from EX1 and air was breathed at the other. * Significantly lower duration of MVC of EX2 compared to EX1 when air was breathed. Student's paired t-test, P < 0.05. (40% O₂: EX1 vs.EX2, P = 0.13).

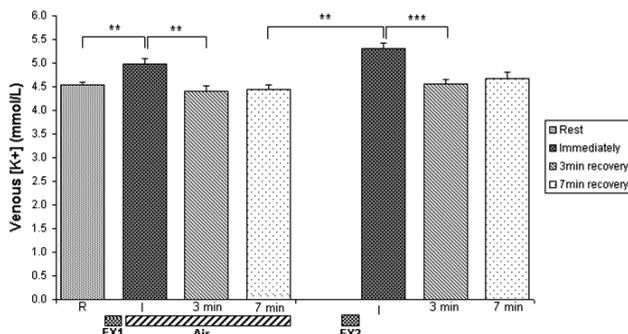
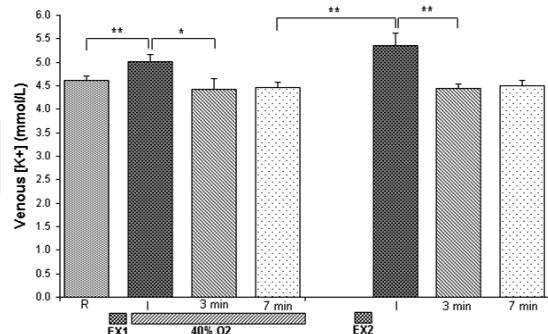


Fig. 3. Venous potassium concentration ([K⁺]) measured at rest and at different time points of the recovery period following two successive handgrip contractions (EX1 and EX2) at 100% MVC to exhaustion. At one visit 40% O₂ was breathed during recovery from EX1 and air was breathed at the other. *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001, Student's paired t-test at 5% significance level.



6.4. Plasma inorganic phosphate concentration

There was a significant increase in plasma [Pi] from baseline measured immediately following EX1 when air was breathed during recovery from EX1. By contrast, immediately after EX1, when 40% O₂ was breathed there was no significant increase in plasma [Pi] from baseline, P > 0.1. (Figure 12). At 3 min recovery from EX1 when air was breathed, [Pi] was

significantly lower than that immediately post-EX1 (P < 0.05), and was not significantly different from rest (P > 0.1). On the other hand, when 40% O₂ was breathed, there was no significant decrease in [Pi] measured at 3 min recovery. The [Pi] at 3 and 7 min recovery was not significantly different in the two conditions; so the [Pi] value at 7 min was used as a baseline for EX2. Immediately after (~40 sec) EX2 when air was breathed

throughout, plasma [Pi] was significantly higher than baseline, $P < 0.05$. By contrast, following EX2 when 40% O₂ was breathed

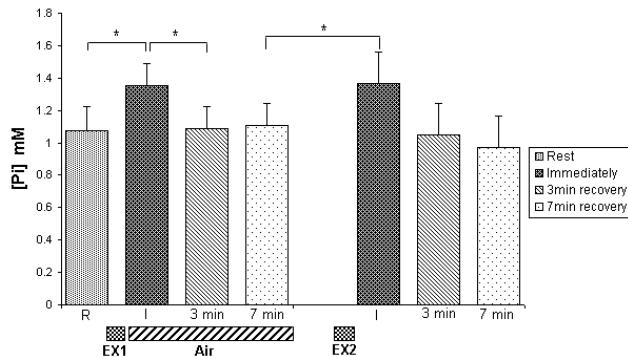
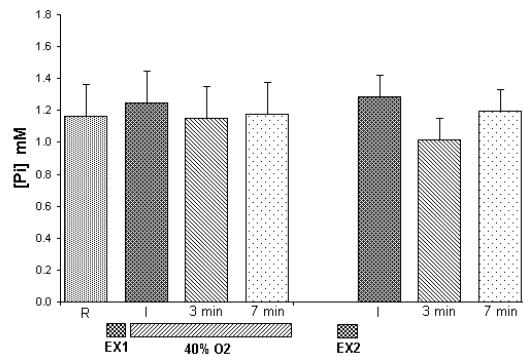


Fig. 4. Venous plasma inorganic phosphate concentration ([Pi]) measured at rest and at different time points of the recovery period following two successive handgrip contractions (EX1 and EX2) at 100% MVC to exhaustion. At one visit 40% O₂ was breathed *during recovery* from EX1 and air was breathed at the other. * $P < 0.05$; * $P < 0.05$ between EX1 7 min and EX2 I. Student's paired t-test at 5 % significance level.

7. Discussion

An interesting finding was that unlike with air breathing, in the 40% O₂ condition the duration of MVC in EX2 showed no significant fall from that in EX1 when muscle were unfatigued before the contraction. This indicates that subjects were able to hold their maximal contraction for longer in the 2nd exercise bout when 40% O₂ was breathed during recovery from the 1st bout. Further, whereas when subjects breathed air throughout, the half-time of EX2 was significantly shorter than EX1, showing a high rate of force decline and quicker fatigue development in EX2. Breathing 40% O₂ during recovery from EX1 apparently reversed this process i.e. half-time of EX2 was not significantly different from that of EX1. Unlike when air was breathed throughout, the force/time integral of EX2 was not significantly reduced from that of EX1 in the 40% O₂ condition. Therefore, if we consider the force/time integral as an indicator of the overall muscle performance, we may

during recovery, plasma [Pi] measured at ~40 sec post-EX2 was not significantly different from baseline, $P = 0.46$ (Figure 4).



suggest that the overall performance in EX2 was improved. Taking these findings together, it seems reasonable to propose that breathing 40% O₂ during recovery from maximal forearm contraction improves the muscle performance and rate of fatigue development, at least in the initial phase of the second contraction. Importantly, breathing 40% O₂ during recovery from EX1 attenuated the exercise-evoked increase in [Pi] and attenuated the increase in [Pi] that normally followed EX2. Breathing 40% O₂ during recovery did not affect the dynamics of lactate, H⁺ and K⁺ relative to air breathing. The improved initial muscle performance did not correlate to venous [K⁺] immediately after EX2. We can therefore propose that in this type of static handgrip contraction, either K⁺ does not contribute to muscle fatigue, or that it has small contribution. This suggests that there must be another substance (e.g. Pi) that is the main cause of peripheral muscle fatigue. Due to strong previous evidence linking K⁺ to muscle fatigue (8), we cannot

completely exclude the role of K^+ in fatigue, but rather suggest that in maximal isometric contraction of the forearm muscles only, it does not have a major role in fatigue development. Regarding [lactate], an interesting finding was that during recovery from EX1, [lactate] in both conditions was still significantly higher than resting levels at 7 min recovery, even though pH in both conditions returning to baseline by 7 min recovery. This shows a clear dissociation between [lactate] and H^+ (pH). It is therefore reasonable to propose that reactions other than lactic acid production by glycolysis caused the release of H^+ following the intense forearm exercise. There is strong evidence in the literature supporting this finding as numerous studies have criticised the concept of lactic acidosis in exercise-induced metabolic acidosis (9). In the present study, the fact that breathing 40% O_2 during recovery from EX1 did not affect [lactate] measured during recovery from EX1 or immediately after EX2, but significantly improved muscle performance in EX2 indicates that muscle fatigue was not caused by high lactate concentration. At high intensity isometric exercise, muscle ATP demands quickly exceed the rate of ATP synthesis from aerobic respiration, as O_2 delivery to mitochondria of active muscles is limited. At this point energy is obtained anaerobically from cytosolic ATP rather than mitochondrial. Creatine phosphate stores are used to maintain a stable pool of cytosolic ATP in a reaction catalysed by creatine kinase (12). Progressive hydrolysis of cytosolic ATP results in high [Pi], as the rate of Pi accumulation in muscle cytosol exceeds the rate of Pi reuptake into the mitochondria, which is limited by reduced O_2 availability

for oxidative phosphorylation. Thus, at the end of intensive exercise, the initial recovery phase is still limited by reduced O_2 delivery to muscles (12). The [Pi] data of the present study allow the proposal that following maximal handgrip contraction PCr recovery may be limited by O_2 availability even in recreationally active humans and that the rate of PCr resynthesis and Pi removal are facilitated when inspired O_2 is increased to just 40% O_2 during recovery from maximal contraction. The decline in force during the initial phase of muscle fatigue (phase 1) is believed to be due to altered function of the contractile proteins (actin and myosin) with the actual number of cross-bridges being unchanged (10). Accumulated myoplasmic Pi has the ability to disrupt the high affinity binding of myosin heads to actin filaments and therefore decrease cross-bridge force production, which is believed to cause the small decline in force in the initial phase of the contraction (10). The increased duration of MVC in EX2 and slower rate of force decline when 40% O_2 was breathed may therefore be due to an increased cross-bridge force generation due to a lower [Pi] and a larger proportion of high affinity binding between actin and myosin. High [Pi] may also increase the opening time and/or probability of calcium-release channels to allow release of calcium (Ca^{2+}) from the sarcolemma and trigger Ca^{2+} induced-calcium release (11).

8. Conclusion

The results of the study indicate that breathing 40% O_2 during recovery improves muscle performance and rate of fatigue development in the initial phase of subsequent contraction, which correlates to the attenuated accumulation of Pi following

EX1 and EX2. It is therefore reasonable to propose that the accumulation of Pi is a major contributing factor to fatigue development and the mechanisms involved in Pi dynamics are O₂-dependent. The present study also provides evidence against the presence of O₂-dependent mechanisms involved in the rate of accumulation of H⁺, lactate and K⁺ following maximal handgrip exercise and their role in muscle fatigue development. The study demonstrates the importance of O₂-dependent mechanisms in Pi dynamics and the impact of 40% O₂ breathing *during recovery* on the initial muscle performance in subsequent contraction. The present findings provide a basis for further investigations of the mechanisms by which supplementary O₂ breathing can improve muscle performance in healthy subjects and a potential therapeutic value of hyperoxia aimed to improve exercise tolerance in the human population with compromised ability to exercise (e.g. elderly people and chronic heart failure patients).

References

1. Place N et al. Mechanisms of fatigue induced by isometric contractions in exercising humans and isolatead mouse single fibres. Proceedings of the Australian Physiol. Soc. 2008; 39: 115-122.
2. Allen DG. et al. Skeletal Muscle Fatigue: Cellular Mechanisms. Physiol Rev. 2008; 88: 287-332.
3. Leppik JA et al. Prolonged exercise to fatigue in humans impairs skeletal muscle Na⁺-K⁺- ATPase activity, sarcoplasmic Ca²⁺ release and Ca²⁺ uptake. J Appl Physiol. 2004; 97: 1414-1423.
4. Chin ER and Allen DG. The contribution of pH-dependent mechanisms to fatigue at different intensities in mammalian single muscle fibres. Journal of Physiology. 1998; 512.3, pp. 831-840.
5. Bangsbo J et al. Effect of muscle acidity on muscle metabolism and fatigue during intense exercise in man. Journal of Physiology. 1996; 495.2: 587-596.
6. Taylor DJ et al. Bioenergetics of intact human muscle: a ³¹P nuclear magnetic resonance study. Mol. Biol. Med. 1983; 1:77-97.
7. Amann M and Calbet JAL. Convective oxygen transport and fatigue. J Appl Physiol. 2008; 104: 861-870.
8. Sejersted OM & Sjogaard G. Dynamics and Consequences of Potassium Shifts in Skeletal Muscle and Heart During Exercise. Physiol Rev. 2000; 80: 1411-1481.
9. Dennis SC et al. Protons in ischemia: where do they come from; where do they go to? J Mol Cell Cardiol.1991; 23: 1077-1086.
10. Westerblad H et al: Mechanisms underlying the reduction of isometric force in skeletal muscle fatigue. Acta Physiol Scand. 1998; 162: 253-260.
11. Balog EM et al. Mechanisms of Pi regulation of the skeletal muscle SR Ca²⁺ release channel: Am J Physiol Cell Physiol. 2000; 278: 601-611.
12. Robergs et al. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004; 287: 502-516.

Хирургията във времето

Андреас Хадзиянис¹, Славка Тошкова-Христозова²

¹Студент III курс, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Старши преподавател, Секция по български език, ДЕСО,
Медицински университет – Пловдив

e-mail: andreas7934@hotmail.com; s_hristozova@adv.bg

Въведение

Днес хирургията е сред най-успешно развиващите се клонове на науката медицина. Съвременният хирург работи в компютаризирана среда, непрекъснато надгражда практически умения и усъвършенства собствената си технологична компетентност. Вътрешното диферинциране в хирургията, породено от развитието на науката медицина и модернизирането на медицинската апаратура, предполага усвояване на нови оперативни техники. Не случайно наименованието „хирург” произлиза от думите на гръцки език ръка (*χείρ*) и работа (*εργον*), а понятието „хирургия” (*χειρουργική*) – от метода на лекуване с пряко, механично вмешателство в болно място (1: 630).

Като основен клон от медицинското знание хирургията притежава комплексна същност. Тя се разкрива чрез предназначението на нейните специалности – обща, неврохирургия, гръден, кардиохирургия, лицево-челюстна, детска, пластична и др. Това ниво съвременната хирургия достига чрез дълги периоди на натрупване на знания за биологичната същност на человека, на създаване и усъвършенстване на операционни техники, изобретяване на инструменти, наблюдения и т.н. С първите съзнателно извършвани лечебни намеси и използвани терапевтични свойства на лекарствени растения, започва рационалният период в

развитието на медицината. В този смисъл от интерес за съвременния медик, разполагащ с диагностична апаратура и боравещ с ефективни лечебни технологии, може да представлява „качването” в своеобразен асансьор на времето, при който „слизането” на всяко по-следващо ниво представя не само по-ограничени знания по медицина, но и което показва дейността на водещи умове, създаващи основата на съвременната хирургия.

Цел

Изграждане на представа за хронологията в развитието на знанията по хирургия от древността до епохата на Късното Средновековие (XVII в.).

Задачи

Изследователските задачи, които се поставят за решаване чрез изследването, са:

- регистриране на извършени лечебни намеси, описания на хирургичен инструментариум или артефакти, отразени в документални източници от различни периоди в развитието на обществото;

- представяне на носители на медицински знания през древността, античността и епохата на Средновековието и по-специално на тези, свързани с хирургията;

- описание на отразени в литературата специфични хирургични техники, при-

същи на нивото на знанията по хирургия през съответния исторически етап.

Материал и методи

За възстановяване на хронологията в създаването на знания по медицина и по-конкретно по хирургия, е изследван документален материал, отразен в научна, учебна и популярна литература на български, английски и гръцки език. Освен документални източници, е анализиран фотографски материал, представлящ илюстрации от книги, снимки на произведения на изкуството, артефакти от музеини експозиции и др., както и изображения, снети от виртуалното интернет пространство.

Резултати и обсъждане

Анализът получен чрез обработка на писмени материали в печатан и електронен вариант, представя следните резултати.

Писмените документални източници, се разделят на три групи.

- Древни закони, в които се регламентират отношения между лекар и пациент – напр. Законите на вавилонския цар Хамурапи (1792-1750 г. пр.н.е.), определящ възнаграждението, което лекарят трябва да получи при успешно извършена очна операция и съответно – какво наказание му се налага при загуба на зрение от пациента (2: 46-48).

- Медицински папируси, съдържащи хирургични текстове. Известни са няколко папируса – на Евдин Смит, на Еберс, Кахунски папирус, Берлински медицински папирус, Лондонски медицински папирус. Папирусът „Еберс“ описва очни заболявания, заболявания на храносмирателната система, на пикочните пъ-

тища и др. Кахунският папирус е посветен на гинекологията. По-голям интерес за изследването представлява папирусът „Смит“ (1862), посветен на хирургията, защото в него са упоменати методи на лечение от преди 5000 години. По всяка вероятност папирусът е създаден по-рано или предава по-ранни текстове, записани през епохата на Старото царство, т.е. около 1000 години преди създаването на папируса. В него се нравят описание на различни видове травми на човешкото тяло и способите за тяхното лечение. Папирусът може да се раздели на 48 раздела, посветени на различни болести, който имат сходна структура: 1) название; 2) симптоми; 3) диагноза; 4) заключение; 5) лечение. По забележителен начин са описани близо петдесет случая на травматологична патология – рани, луксации, фрактури, контузии, въпреки че рядко се посочва лечение.

При фрактури египетските лечители правят инмобилизация чрез използване на дървени шини или бинтоване на счупения крайник с ленена тъкан, пропита с втвърдяваща смола. Подобни шини са открити и на египетски мумии (3, 4 и др.).

- Антични и средновековни медицински трактати и текстове, посветени на хирургията и отразени в научната и учебната литература (5, 6, 7 и др.).

Археологически изследвания представят костен материал от скелети с данни за прецизно извършена трепанация или ампутации на крайници, датиращи на повече от 6000 г. пр.н.е. По скални рисунки (петроглифи) разбираме, че древните ни предшественици са могли да правят цезарово сечение, да изваждат камъни от пикочния мехур и др.

При търсенето на регистрирани учебни намеси в документални източни-

ци, се открива значителен брой описания на костен материал, особено на черепи с трепанационни отвори (8 и др.).



Папирусът „Едвин Смит“



Ахил превързва раната на Патрокъл.
Рисунка върху ваза, Берлински музей
(V в.пр.н.е)

Трепанацията е най-древната медицинска процедура. Тя представлява хирургическа намеса с проникване в костна кухина чрез пробиване или отваряне на костите. Трепанацията се използва още преди 7000 години. В древността процедурата цели изгонване (освобождаване)

от „зли духове“, които според тогавашните разбирания, обладават хората, за да ги наказват. Най-голямото находище на трепанирани черепи в света са гробниците в Паракас и Парахамац в Перу (3000 г. пр.н.е.). Там са намерени череп с трепаниран отвор, затворен със сребърна пластинка, както и два пъти трепаниран череп, най-вероятно заради получени наранявания в битки. В древността най-често използвани са „инструменти“ от кремък, рога от елен и черупки от костенурка. Трепанацията е извършвана чрез стъргане или зъвъртане на инструмента в кръг.

Първата класификация на черепномозъчните травми, както правилата за тяхното лечение, прави Хипократ (460-377 г. пр. н. е.). Според него показанията за трепанация са следните: депресия (хълтване) на костта; изтичане през черепните фрактури на кръв или гной; наличие на „течност“ в черепната кутия. На Хипократ се приписва валидното и до днес правило – „*Ossiculum quod premit exemere*“ – притискащите мозъка костици трябва да се премахнат.

В V век пр.н.е. Хипократ, неговите ученици и последователи внасят в медицината присъщото си съзнание за дълг, точност при наблюденията и научна добросъвестност, но те не се занимават с хирургията, смятайки я за крайно средство. Напротив, медиците от Александрия – Херофил и Еразистрат, един век след Хипократ извършват първите задълбочени изследвания върху човешката анатомия и физиология, които дават солидна теоретична основа за хирургическата практика. През епохата на Рим лекарят Гален (130-201 г. пр.н.е.) доказва, че мозъкът е орган на усещането и мисленето. Той е първият експериментатор в

областта, която днес наричаме неврохирургия. Той създава инструменти за трепанация на черепа.



Уред на Хипократ използван в травматологията



Ампутация, извършвана от „майстор-бръснар-хирург”

С упадъка на Римската империя известните дотогава медицински познания биват забравени за цели столетия. Единствено в Атина, Александрия и Константинопол се съхраняват някои от тях, както запазват и хирургични техники от древността. Докато в Европа под влияние на религията хирургията изостава, народите от Изток продължават да развиват древната медицина. През 927 г. в Индия двама хирурзи – Чахака и Сашурата извършват успешна операция на мозъчен тумор.

По същото време известният арабски хирург Абулкасис (936-1013) създава 30 томна медицинска енциклопедия, съдържаща трактат по хирургия в размер на 300 страници. Опитва се опитва да лекува хидроцефалията с трепанация и отваряне на дурата, за да се отдели натрупания в излишък ликвор. Негово дело е каутеризацията – местното локално обгаряне след извършена операция. Въвежда кятгута в коремната хирургия за подкожни шевове, шиенето с две игли, лежащото положение при операции на малкия таз, операцията на катаректа. Отстранява камъни в пикочния мехур чрез инструмент, който се вкарва в уретрата. Според книгата „История на науката и ислама“ Абулкасис използва „сравнително нови медицински методи“ за улесняване на проблемни раждания и за лечение на изкълчено рамо. Той въвежда памучното облекло за хирурзите и използва гипсова отливка за наместване на кости. Описва техники за реимплантране на избити зъби, изготвяне на зъбни протези, изправяне на криви зъби и премахване на зъбен камък. Конструира над 150 хирургични инструмента. В трактата му има рисунки на повече от 200 хирургични инструмента.

гически инструмента, както и инструкции за употребата им (9:36).

Догматизъмът в средновековната наука, както и църковните забани, свързани с дисектиране на трупове – до 1480 г., задържа всяко по-задълбочено познание в областта на анатомията и физиологията. Църквата открыто осъжда хирургическата практика. През 1163 г. консилиумът в Тур оповестява по този повод: „Ecclesia abhorret a sanguine” – т.e. „Църквата се ужасява от кръвта”. Въпреки това някои учени продължават изследванията в рамките на новите университети по медицина в Салерно, където дисекцията се практикува през XI век, Монпелие и Париж. Освен в тях, центрове на наука и просвета са градове в Халифата – Багдад (VIII-IX в.), Кордова (X в.). По време на разцвета на Западния халифат, в него има 40 библиотеки и 10 университета.

Известни европейски лекари през XIII век са Роже дьо Палерм, Ролан дьо Парм, Гийом дьо Салисе, борещ се срещу изгаряне на живи рани, препоръчвано от арабите и Ланфранки. През XIV век Анри дьо Мондьовил вече използва антисептици, за да избегне загнояването на раните; Ги дьо Шолиак, Джон от Арден и Жан Иперман получават разрешение да извършват дисекция на един труп годишно.

До края на XVI век хирургията не се приема за част от медицината. Към нея има пренебрежително отношение и тя се практикува от неграмотни практици и „бръснари-хирурзи”. Те благодарение на непрекъснатия контакт с болни и оказването на помощ по време на войни, успяват да натрупат наблюдения и богат практически опит, липсващи на тогавашните лекари – обстоятелство, за кое то духовито споменава Молиер. Практи-

ческата дейност на бръснарите, съчетана с оживление в изследванията по анатомия и физиология, осигуряват подема на модерната хирургия през епохата на Ренесанса, където обикновените бръснари изпълняват задълженията на хирурзи.

През 1543 г. Андреас Везалий издава своя революционен трактат по анатомия „Фабриката на човешкото тяло”, в който отрича Гален и препоръчва прякото наблюдение и дисекцията. Неговите трудове са последвани от тези на Мишел Серве за белите дробове, а след това и на Фалопий и Фабрисио Д’Аквапенденте. Тази общност оформя интелектуалния кръг, в който израства и разцъфва хирургическият гений на Амброаз Паре (1517-1541) – първият хирург, приет от лекарите и първият хирург с докторат по медицина (6: 43, 7: 19-20 и др.).

Амброаз Паре е военен лекар и хирург на крал Анри II. Притежава разнообразни познания и е склонен да прилага най-modерните за времето методи, отхвърляйки тези, чието единствено достойнство е, че са традиционни. Освен безболезненото лечение на огнестрелни рани, той предлага също артериалната превръзка при ампутация вместо обгарянето на живата плът – метод системно и повсеместно практикуван преди него. Паре препоръчва превантивна трепанация и осъжда практиката пациентът да бъде скопяван при операция от херния. Той усъвършенства и множество хирургически инструменти, популяризира своите знания в серия от трактати по анатомия и хирургия, написани на съвременен френски език. Голямата посмъртна слава на неговите трудове му присъждва заслужено титлата „баша на модерната хирургия”.

Заключение

От направеното изложение могат да се изведат следните изводи:

1. Особен принос за развитието на знания, практически действия и операционни техники имат военните хирурзи. Тяхната дейност е отразена още в първите медицински папируси в Египет, в антични медицинските трактати и съчинения с медицински характер, написани от лекари.

2. Важно значение за развитието на науката медицината и на хирургията през XI – XV в. имат Арабския халифат и Византия. В условията на културна стагнация и доктрина на научната мисъл в Средновековна Европа, те запазват и развиват принципите на Хипократ, Гален, Диоскорид и др.

3. Пренебрегването от страна на някои средновековни лекари на църковната забрана за извършване на дисекции, както и на страх от обвинение в еретицизъм и предаване на Инквизицията, както и практиктическата дейност на майсторите-бръснари-хирурзи, са причина през Късното Средновековие да се положат теоретическите основи на съвременната медицина.

Литература

1. Милев, А., Б. Николов, Й. Братков. Речник на чуждите думи в българския език, Наука и изкуство, София, 1978, с. 630.
2. Данов, Хр. Христоматия по история на стария свят, Наука и изкуство, София, 1976, с. 46-48.
3. Норман. Древноегипетската медицина, Университет на Оклахома Press, 1996. Апостолов, М. История на медицината. Кратък курс, Медицина и физкултура, София, 1980, с. 13-66.
4. Филдинг Н. Гарисън, Дж. История по медицината, Филаделфия: WB Saunders Company, 1966.
5. Brothwell, D. Проучване на заболявания, травми и хирургия в началото на обществото AT Sandison и D. Brothwell, Springfield, 1967.
6. Дамянов, З., М. Апостолов. История на хирургията в България, Горекспрес, София, 2007.
7. Найденов, Т. Кратка история на медицината и лекарите, Български лекар, 2008.
8. Йорданов, Й., Димитрова, Б. Димитрова. Символични трепанации от Средновековна България, в: Измерения на българската медицина, ТАНГРА, София, 2001, с. 58-66.
9. Димитрова, В., Обща хирургия, APCO, София, 2007.
10. Мишел Р., Великите изобретения на човечеството, Сиела, София, 2010.
11. Начо Стригулев, Електронно списание „Sci-Tech”, Август, 2009, стр.172.
12. Пчеларски вестник, брой 13, стр. 4.
13. Rutkow, Ira. Хирургия: Една история, Illustrated, Elsevier science, 1993.
14. Spyros Marketos “100 Μεγάλοι Έλληνες: Ιπποκράτης“ енд. Sky, 2009.
15. www.uic.edu/classes/osci/osci590/13
16. www.zdrave-bg.eu
17. www.wikipedia.com
18. ru.wikipedia.org/wiki/Паре,_Амбруаз
19. wol.jw.org/bg
20. www.grandoman.com/uncategorized/hirurgitcheski
21. www.znaemise.com/istoricheski-fakti/item/1041-tainata-medicina-na-srednite-vekove
22. www.download.pomagalo.com/873162/lekcija

Ролята на медицинската сестра при интеграция на хора с психични увреждания в обществото

Даниела Христова, Вержиния Цветкова

Медицински университет – Варна, ФОЗ, Катедра „Здравни грижи“

Въведение

Актуалността на темата се определя като проблем в момента, след излизането на психично болните от институцията в общността няма социални услуги, които да им помогнат да се реинтегрират, нито пък такива за подкрепа на близките им. Трябват социални работници, които да посещават, наблюдават и помагат на пациента в сложната пътека на ходене по институции, те трябва също да го стимулират и доведат на преглед, да го приобщават към общността. Повечето психично болни хора живеят като в затвор – веднъж в този на болестта си и втори път в този на болниците, далеч от хората. Важна роля за приобщаването на психично болните има медицинската сестра, която може да спомогне за подобряване на социалната стратегия и интеграция на отделни индивиди или групи индивиди към обществото.

Цел

Да се изследва мнението на действащите Медицински сестри за ролята им при интеграция на хора с психични увреждания в обществото, работещи в Клиника по Психиатрия, МБАЛ „Света Марина“ – Варна.

Задачи

Една от основните задачи на направеното проучване е да се обясни каква е точно ролята при интеграцията, която медицинската сестра заема в живота на

психично болните. Тя трябва да запознае обществото с техните проблеми и пътищата им за разрешаване, защото медицинската сестра е свързващо звено в процесите на интеграция на психично болните и без нейната помощ това става трудно осъществимо.

Материал и методи

Приложен е анализ на литературни източници, интернет, документален и анкетен метод. Изследването е проведено в периода февруари 2013 г. в клиника по психиатрия към МБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Резултатите отразяват мнението на анкетираните медицински сестри (20).

Резултати и обсъждане

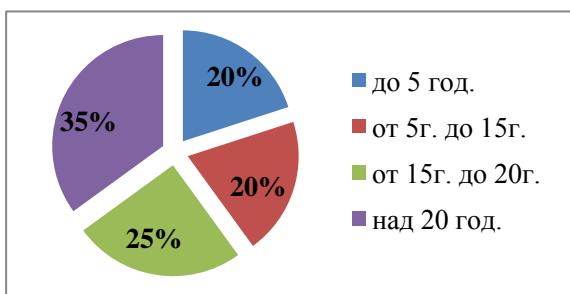
Проведени са серия изследвания, въз основа на резултатите на които се обосновава ролята на медицинската сестра при интеграцията на психично болни в обществото. Проучването е анонимно с научноизследователска цел. Анкетирани са двадесет медицински сестри от Клиника по психиатрия, с различна образователно квалификационна степен, професионален опит и трудов стаж. Всички анкетирани работят в МБАЛ „Св. Марина“ град Варна.

На фигура 1 е изобразена графиката на резултатите от въпрос за трудовия стаж по специалността на анкетираните.

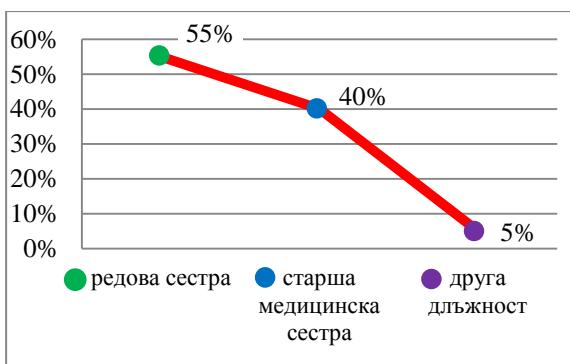
От всички анкетирани 20% са с трудов стаж до пет години и от 5 до 15 години, приблизително 25% са с трудов

стаж от 15 до 20 години, а с трудов стаж над 20 години са 35% от анкетираните. От графиката се вижда, че 60% от участниците в анкетното проучване са с трудов стаж над 15 години в прилагането на здравни грижи.

На фигура 2 е изобразена графиката на резултатите от въпроса за длъжността на анкетираните.



Фиг. 1. Трудов стаж на анкетираните.



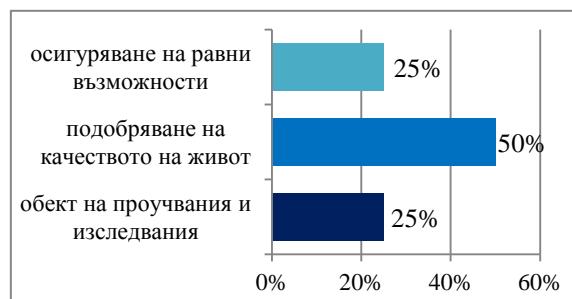
Фиг. 2. Длъжността, която заемат анкетираните.

От всички анкетирани 55% заемат длъжност „редова сестра”, 40% заемат длъжност „старша медицинска сестра”, а останалите приблизително 5% заемат друга длъжност.

На фигура 3 е изобразена графика на резултатите от въпрос: Каква според Вас е целта на интеграция на психично болен в обществото.

Според 50% от медицинските сестри целта на интеграцията на психично болните е за подобряване качеството на живот, 25% смятат, че е обект на проучва-

ния и изследвания, а други 25% е осигуряване на равни възможности, пълноценно и активно участие във всички области на обществения живот.



Фиг. 3. Цел на интеграция на психично болен в обществото.

На фигура 4 според анкетираните медицински сестри 65% смятат, че трябва да има промяна в нагласите на обществото спрямо личността с психични увреждания, а други 25% са посочели, осигуряване на достъпна среда и 10% посочват като промяна за успешно социално включване нуждата от спонзори, предоставящи средства за адаптиране на сгради, училища и институции.

На фиг. 5 е изобразена графика на резултатите от въпрос какъв според Вас е проблема на медицинската сестра свързан с интеграцията на хора с психични увреждания.

Анализът на въпроса „Какъв е проблемът на медицинската сестра, свързан с интеграцията на хора с психични увреждания?” показва, че в клиниката по Психиатрия 100% смятат, че проблема на медицинските сестри е свързан с интеграцията на хора с психични увреждания е важен.

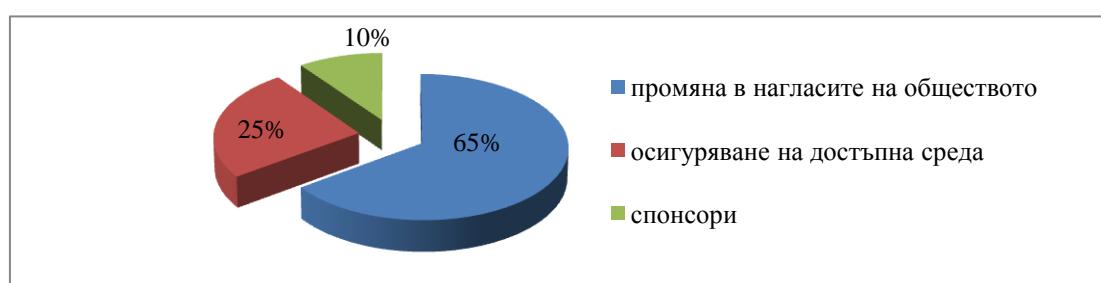
На въпроса „При работата Ви с пациенти-психично болни сте забелязали, че” – приблизително 60% са отбелязали, че пациентите се чувстват различни и недостатъчно добре приети в обществото, 20% са отговорили, че непрекъснато

срещат трудности при работа с тях, 15% от анкетираните са отбелязали, че се оплакват често и недоволстват от условията при които живеят и други 5% са забелязали, че при работата им с психично болни те не са се оплакват.

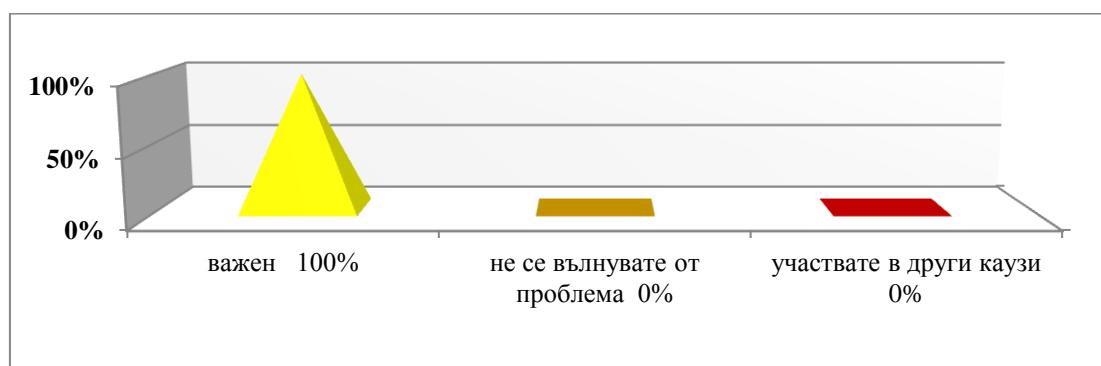
На фигура 7 е изобразена графика показваща какво е ролята на медицинската сестра при интегриране на хора с психични увреждания.

Според участниците в анкетата, 65% смятът, че тяхната роля като медицински

сестри при интегриране на хора с психични увреждания е приобщаването на пациентите с психични увреждания в обществото, други 25% отбелязат, че приобщаването не само на психично болните, а и на абсолютно всеки, който има интерес към този процес в обществото е от значение и 10% смятът, че тяхната роля е да насочват пациентите към специални организации, занимаващи се с тази дейност.



Фиг. 4. Промени за успешно социално включване на психично болен индивид.



Фиг. 5. Проблеми на медицинската сестра свързани с интеграция на психично болни.



Фиг. 6. При работа с психично болни, сте забеляза ли?



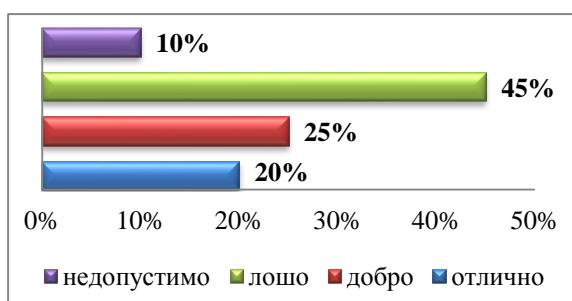
Фиг. 7. Роля на медицинската сестра при интегриране на психично болни.

На въпроса: „Според Вас какво място заема медицинската сестра при интеграция на пациентите – психично болни” – 95% от анкетираните са отговорили „важно”, а другите 5% отбелязват, че „не се вълнуват”.



Фиг. 8. Какво място заема медицинската сестра при интеграцията на пациенти.

На фигура 9 е изобразена графика на въпроса: „Какво според Вас е отношението на обществото към психично болните”?



Фиг. 9. Отношението на обществото към психично болните.

10% от анкетираните, смятат че е недопустимо, 95% отбелязват отношението на обществото като лошо, други 25% споделят, че се държат добре към психично болните и 20% проблизително мислят, че отношението на обществото е отлично.

Изводи

Направеното проучване показва, че съществуваща система за психиатрични грижи в много случаи обединява групи хора с различно ниво на умствена недостатъчност, причинена от съвършено различни медицински и социални фактори. В резултат на този подход често в социалните заведения биват настанивани хора с хронични психични разстройства и такива, с подчертан умствен дефицит, сравним с умствена недостатъчност при хора с вродени обучителни трудности. Фокусът на работата на МС за психично-здравни грижи е поставен върху интегриране на психично болните, въвеждане на психично-здравни услуги и осигуряването правото им на избор. Качествената работа на Медицинската сестра и важната роля, която играе в отделенията по психиатрия би довела до подпомагане за интеграция на психично болни в обществото и подобряване на качеството им на живот.

Литература

1. www.capital.bg/politika_i_ikonomika/obshtestvo/2013/01/18/1986693_nevidimiiat_sviat_na_drugite/
2. www.123.ngo-bg.org/bg/
3. Борисов, В., Глутникова, З., Юрукова, К. Социална медицина за студенти по медицина. С., 1994.
4. Стоева, Б., и др. Хората с увреждания и техните права в Европейския съюз ГЕПИ 2004, С., 2004.

Ултрасонография на бял дроб за доказване на пулмофиброза при системна склероза

P. Каракилова, А. Баталов, В. Попова, Л. Стоянова, М. Генева-Попова, Ив. Яков

Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Клиника по ревматология,
Медицински университет – Пловдив

Въведение

Пулмофиброзата се среща с голяма честота при пациенти със системна склероза. Регистрира се при повече от 80% от пациентите със системна склероза и е едно от основните вътреорганни усложнения и водеща причина за смърт при тези болни. Златният стандарт за оценка на пулмоналното ангажиране е високата резолюция на КТ, което сравнено с конвенционалната рентгенография е по-точен и прецизен метод, но изследването е с висока цена и висок радиологичен риск за пациентите.

Характерните промени, които се регистрират посредством КТ при засягане на белия дроб при пациенти с Прогресивна Системна Склероза са намалена прозрачност и воалиран тип „матово стъкло”, уплътнена интерстициална структура, редуциране на белодробната тъкан. При прогресиране на промените, настъпва пулмофиброза, задебеляване на интерстициалната тъкан, бронхиектазии и кистични промени.

Посредством ултрасонографията (УС) на белия дроб, се търсят т. нар. В-линии – УС белег за интерстициално белодробно засягане.

При всички пациенти се извърши и ЕхоКардиография (ЕхоКГ) за оценка налягането в пулмоналната артерия, оценка за пулмонална хипертония и определяне размерите и наляганията в левите и десни сърдечни кухини.

Цел

Да се оцени диагностичната стойност на ултрасонографията на бял дроб при пациенти със системна склероза, сравнена с високорезолюционна КТ, както и корелацията между характерните КТ промени и В-лините.

Материал и методи

Изследваха се 10 пациента, изпълващи диагностичните критерии за системна склероза на Американския колеж по Ревматология. Всички пациенти бяха жени на средна възраст 55 ± 12 . Пациентите бяха с различна давност и тежест на заболяването си и с различни по степен органно ангажиране. При всички тях се проведе КТ на бял дроб, УС на бял дроб и функционално изследване на дишането.

УС на бял дроб се извърши на предна, задна и предностранична повърхност на гръденния кош за лява и дясна гръден половина последователно на определените 7 УС-ски места за всяка от тях. При всички пациенти се проведе функционално изследване на дишането.

Резултати

В рамките на 5 дни за всеки пациент се проведе високорезолюционна КТ, белодробна УС, функционално изследване на дишането (ФИД) и ехоКГ.

Пулмоналната фиброза беше установена при 6 от пациентите със системна склероза посредством КТ и при 4 паци-

ента с белодробна ултрасонография. Регистрираха се сигнificantни разлики в общия брой на В-лините на УС при пациенти с пулмонално засягане, регистрирано на КТ. Не се установи статистическа разлика в броя на В-лините при пациентите от различните възрастови групи. Фалшиво положителен резултат на белодробната УС се установи при един пациент. Анализът на данните показва наличие на корелация между В-лините на белодробната ултрасонография и белодробното засягане, установено посредством КТ.

Необходими са по-нататъшни проучвания върху по-голяма пациентска група с оглед решаване на редица въпроси, възникнали в хода на работата – има ли сигнificantно по-висока честота и предилекция на ангажиране на белия дроб по определените за УС изследване отделни зони – предна и задна част на белия дроб; връзка между регистрираните УС-ски В-линии с давността на заболяването, верифицирани КТ-ски; необходимо е да бъде отбелязан фактът, че В-лините са чувствителен, но не са специфичен белег за интерстициално пулмонално ангажиране и могат да са налице и при други заболявания; необходима е контролна група от здрави лица, както и такива с интерстициално белодробно засягане резултат на други заболявания.

Заключение

Белодробната ултрасонография е надежден метод при диагностичната оценка и разпознаване на белодробното ангажиране при системна склероза. Това е чувствителен метод откриване на пулмофиброза и може да бъде използвана като скринингов метод при пациенти с прогресивна системна склероза и да замени КТ.

Ключови думи: Ултрасонография на бял дроб, пулмофиброза, системна склероза.

Литература

1. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283-9.
2. Diot E, Boissinot E, Asquier E, et al. Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. *Chest* 1998;114:1623-9.
3. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1382-7.
4. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990;176:755-9.
5. Pignone A, Matucci-Cerinic M, Lombardi A, et al. High resolution computed tomography in systemic sclerosis. Real diagnostic utilities in the assessment of pulmonary involvement and comparison with other modalities of lung investigation. *Clin Rheumatol* 1992;11:465-72.
6. Reissig A, Kroegel C. Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: the role of comet tail artifacts. *J Ultrasound Med* 2003;22:173-80.

Затлъстяване и метаболитен синдром в детска и юношеска възраст

Петя Консулова¹, Мария Орбецова¹, Нарцис Калева²

¹Медицински университет – Пловдив, Клиника по ендокринология и болести на обмяната

²Медицински университет – Пловдив, Клиника по детски болести

Общи данни и определение

Като болест на съвременната цивилизация затлъстяването е широко разпространено. По данни на различни автори честотата на затлъстяването в настоящия момент варира в доста широки граници – от 10% до 40-50%, както за отделните страни на света, така и в различни региони на дадена страна. По данни от Министерство на Здравеопазването от 2004 г., в България 2.2 милиона души са с наднормена телесна маса, а 1.045 милиона са вече със затлъстяване – 21% при мъжете, 17% при жените. При децата (до 18 г.) 13.9% са със свръхтегло, а 4.9% – със затлъстяване. СЗО прогнозира, че до 2015 г. населението с наднормено тегло ще нарастне до около 2.3 млрд. възрастни и че повече от 700 млн. от тях ще са със затлъстяване. (1)

Под понятието метаболитен синдром се разбира едновременната поява на някои от следните заболявания:

- висцерално затлъстяване;
- завишени кръвно-захарни стойности;
- дислипопротеинемия, състояща се от ниски нива на HDL-Cholesterol и завишени нива на триглицериди, както и есенциална хипертония (Eckel et al. 2005).

Въз основа на едно репрезентативно проучване на Роберт-Кох-Института (7124 18-79 годишни пациенти) метаболитният синдром в Германия (дефинирано по ATP-III – Критерии) (Grundy et. Al

2004) преобладава в 23,8% (Жени – 21,0%, Мъже – 26,6%). Затлъстяването и диабет тип 2 се очаква да засегнат през 2030 г. 350 милиона, което автоматично ще доведе увеличаване броя на хората с метаболитен синдром, съответстващо на 42%.

В Германия 15% от децата и юношите на възраст между 3 и 17 г. са с наднормено тегло, като 6,3% от тях са затлъстели. До сега метаболитният синдром е бил разглеждан подобно на Диабет тип 2 като синдром на зрялата възраст. През последните години обаче и при затлъстелите деца са се наблюдавали заболявания като нарушен глюкозен толеранс, артериална хипертония, дислипидемия и хиперурикемия (Körner et al. 2007, Töpfer et al. 2007).

Метаболитният синдром при възрастните

В развитието на метаболитния синдром участват генетични фактори, начинът на живот и въздействието на околната среда, както и тяхното взаимодействие. Инсулиновата резистентност, висцералното затлъстяване, дислипидемията и артериалната хипертония са основните патогенетични механизми и компоненти за развитието на метаболитния синдром. Често част от затлъстелите деца и юноши са изложени на висок риск от развитието на сърдечно-съдови заболявания още в млада възраст. Редица

проучвания свидетелстват за корелацията между високите стойности на индекса на телесна маса и артериалното налягане. Още по сигнификантно е покачването на тези стойности при деца, чийто ИТМ надхвърля 90-тия персентил. (2,3) Смята се, че около $\frac{1}{4}$ от възрастното население към настоящия момент е с МС. Той се явява на едно от първите места по заболеваемост и смъртност в световен мащаб. (1) Другите компоненти на МС включват:

- нарушена гликемия на гладно, нарушен въглехидратен толеранс (считат се за предиабетно състояние) или захарен диабет (ЗД) тип 2 (айсберга на нарушенията в глюкозната обмяна);

- атерогенна дислипидемия (високи триглицериди, висок общ и „лош“ LDL-холестероли аполипопротein В и нисък „добър“ HDL-холестерол и аполипопротein A1);

- високо кръвно налягане (артериална хипертония).

Причините за МС са все още не напълно изяснени, но със сигурност е доказана ролята на два фактора:

- централното затлъстяване, което като масов скрининг се оценя най-добре чрез измерване обиколката на талията;

- наличието на инсулинова резистентност, която е важен фактор за развитието на нарушен глюкозен толеранс при абдоминално затлъстяване.

Съществуват различни дефиниции за МС на различни работни групи, но при възрастните днес в клиничната практика се използва консенсусното определение на Международната Диабетна Федерация от 2007 г., като диагнозата се поставя въз основа на следните критерии:

- 1) Наличие на централен тип затлъстяване, което за европеидната раса се

оценя като обиколка на талията при мъжете над 94 см и при жените над 80 см. При ИТМ $> 30 \text{ mg/kg}^2$ се приема, че е налице висцерален тип затлъстяване и не е необходимо измерване обиколката на талията, плюс поне два от следните показатели:

- 2) Ниво на триглицеридите (Тг) над 1,7 (150 mg/dl) ммол/л или провеждане на специфично лечение за повишени Тг.

- 3) Понижен „добър“ HDL-холестерол под 1,29 ммол/л (50 mg/dl) при жените и под 1,03 ммол/л (40 mg/dl) при мъжете или провеждане на специфично лечение във връзка с понижението му.

- 4) Систолно артериално налягане над 130 mmHg и/или диастолно над 85 mmHg или провеждане на специфично лечение за артериална хипертония.

- 5) Нрушена гликемия на гладно – кръвна захар над 5,6 ммол/л или нарушен глюкозен толеранс или диагностициран ЗД тип 2.

Метаболитен синдром

в детскo-юношеската възраст

В детската и юношеска възраст диагнозата също се поставя въз основа на критериите на Международната Диабетна Федерация от 2007 г., които са следните за отделните възрастови групи:

От 6 до 10 годишна възраст

- 1) Обиколка на талията над 90-я персентил за съответните пол и възраст

Не може да се докаже МС. Необходимо е да се проведат допълнителни изследвания при фамилна обремененост за МС, захарен диабет тип 2, дислипидемия, артериална хипертония, сърдечно-съдови заболявания и затлъстяване.

Пръв и водещ фактор е затлъстяването съчетано с акантозис нигриканс, която е израз на хиперинсулинизъм.

От 10 до 16 годишна възраст

- 1) Обиколка на талията над 90-я персантил за съответните пол и възраст.
- 2) Повишени Тг над 1,7 ммол/л.
- 3) Понижен „добър“ HDL-холестерол под 1,03 ммол/л (40 мг/дл).
- 4) Систолно артериално налягане над 130 mmHg и/или диастолно над 85 mmHg.
- 5) Кръвна захар на гладно над 5,6 ммол/л.

Над 16 годишна възраст

Използват се критериите за възрастните.

Всяко едно повишаване на ИТМ при деца и подрастващи с $0,5 \text{ mg/m}^2$ е свързано с увеличаване на риска от МС с 50%, като 1/3 от децата и юношите със затлъстяване отговарят на критериите за МС (4).

Нарастващото разпространение на наднорменото тегло и затлъстяването сред децата и юношите води не само до развитието на Захарен Диабет Тип 2, но и до всички заболявания, характерни за зрялата възраст с доказан метаболитен синдром.

Вайс и сътр. (2004) са изследвали в група от 490 деца и младежи на възраст от 4 до 20 години влиянието на затлъстяването върху различните компоненти на метаболитния синдром. С това проучване са успели да докажат, че честотата на метаболитния синдром се увеличава със степента на затлъстяването и при деца и младежи с много голямо наднормено тегло достига дори 50 процента. Паралелно с типичните индикатори за метаболитния синдром (наднормено тегло, инсулинова резистентност сътв. нарушен глюкозен толеранс, нива на триглицеридите и HDL-Cholesterol както и артериално налягане) значение имат и ни-

вата на C-реактивен протеин (CRP), интерлевкин 6 (IL-6), както и адипонектин като маркер за по-късен сърдечно-съдов риск. При по-високостепенно затлъстяване CRP и IL-6 са били значително увеличени. Адипонектинът обаче е бил значително редуциран. Като цяло се е установило, че биомаркери за повышен риск от сърдечно-съдови заболявания са налични още в детската възраст (3).

Инсулиновата резистентност и висцералното затлъстяване

При хората с наднормено тегло има два различни вида на разпределение на мазнините/мастната тъкан в тялото: ябълковиден (андроиден) и крушовиден (гинойден). При ябълковидният тип голяма част от мастната тъкан, т.н. висцерална мастна тъкан, се намира в областта на корема и обгръща вътрешните органи. При крушовидният тип обаче мастната тъкан се разпределя най-вече като подкожна мастна тъкан по ханша и бедрата. Доказано е, че висцералната мастна тъкан при възрастни се свързва с метаболитни усложнения. Така площта на висцералната мастна тъкан е в корелация с концентрацията на триглицеридите на гладно и с HDL-Cholesterol (5). При децата обаче тази взаимовръзка е не така ясно документирана. При едно проучване от 2003 г. (Вайс и сътр.) се изследва взаимовръзката между разпределението на мастната тъкан и инсулиновата резистентност при деца и младежи с наднормено тегло. Разпределението на абдоминалната мастна тъкан е било определено посредством магнитен резонанс (MRI). При това е била установена ясна взаимовръзка между намаления глюкозен толеранс и разпределението на коремната мастна тъкан (6).

Артериално налягане и метаболитен синдром

При възрастните хора артериалното налягане е свързано с повишен риск за миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и като цяло за сърдечно-съдови заболявания. Доказано е, че и при децата и юношите хипертонията оказва негативно въздействие. В едно аутопсионно проучване се е установило, че и при подрастващите има връзка между артериалното налягане и атеросклеротичните изменения на аортата и коронарните съдове на сърцето. (7) Други изследвания са доказвали с неинвазивни методи влиянието на артериалното налягане върху други сърдечно-съдови рискови фактори. Има достатъчно доказателства, които свидетелстват затова, че при здрави младежи дори лекото повишаване на артериалното налягане въздейства отрицателно върху съдовите структури и техните функции (8). Регулирането на артериалното налягане се влияе от различни фактори и поради това е трудно да се разглежда изолирано въздействието на отделни компоненти като например наднорменото тегло или инсулиновата резистентност. Въпреки че честотата на изявената хипертония при децата е относително ниска, все пак се е установило, че предвестници на това заболяване могат много рано да бъдат доказани и че корените на хипертонията при възрастните често могат да бъдат открити още в първото или второто десетилетие от живота им.

Отлагане на мазнини в черния дроб и мускулите

Все по-често се вижда, че при инсулинова резистентност се стига до увеличено отлагане на мазнини в черния дроб,

както и в мускулната тъкан. Отлагането на мазнини в мускулите води до инхибиране на инсулиновия сигнал и поради това до инсулинова резистентност, докато тези в черния дроб преди всичко предизвикват диследиремия, както и инсулинова резистентност на черния дроб. И в двата случая триглицеридите сами по себе си не са тези, които задействат инсулиновата резистентност, а мастните метаболити, които специфично възпрепятстват предаването на инсулиновия сигнал (9).

Отлагането на мазнини в черния дроб, така нареченото неалкохолната чернодробна стеатоза може да има различни форми/проявления. Може да става въпрос за чиста инфильтрация на черния дроб с мазнина (стеатоза), без пряко въздействие. Допълнително тя може обаче да доведе до възпаления (стеатохепатит) или до фиброза, или чернодробна цироза. В изследвания от студията NHANES-III неалкохолната чернодробна стеатоза е била установена преди всичко при такива пациенти, които освен това страдат от Тип-2-Диабет, хипертония и хиперлипидемия. Тези наблюдения са довели до хипотезата, че чернодробната стеатоза – поне при една част от населението – предхожда развитието на диабет. За съжаление клиничната картина на неалкохолната чернодробна стеатоза вече не се ограничава само върху възрастни, а все по-често се диагностицира при деца и младежи. (10) Стеатозният черен дроб не причинен от повишен прием на алкохол се доказва ехографски при 50% от всички адипозни деца и юноши, като 1/5 от тях вече страдат от NASH. (1,2) Мастната инфильтрация на черния дроб може да се развие към цироза и свързаните с това усложнения; освен това може

да се наблюдава взаимовръзката с висцерално затлъстяване. Тази взаимовръзка може поне частично да се обясни с увеличеното производство на свободни мастни киселини от висцералното мазнинно депо и породената от това постоянно експозиция на черния дроб (10).

По настоящем НМЧБ е най-честата причина за развитие на цироза при деца и за чернодробна трансплантиация при възрастни в САЩ. (1)

Нискостепенно хронично възпаление

Затлъстяването в абдоминалната област е свързано и с развитието на хроничен възпалителен отговор, който играе важна роля в появата на свързаните със затлъстяването усложнения. Налице са увеличени маркери на възпалението като интерлевкин 6 (IL-6), тумор некротизиращия фактор-алфа (TNF- α), високочувствителния C-реактивен протеин (hs CRP) и др. Този тип възпаление е нискостепенно и хронично и не е идентично с класическото хронично и остро възпаление при инфекции или травми. Високочувствителният CRP се образува в черния дроб под въздействието на IL-6 и TNF- α и е независим рисков фактор за развитието на инфаркт на миокарда, внезапна сърдчна смърт, мозъчен инсулт, периферна артериална недостатъчност. Нелекуван МС води до бързо и прогресивно развитие на атеросклеротични съдови изменения с повишен сърдечно-съдов и мозъчно-съдов риск, както и до нарушения в глюкозната обмяна, чийто краен резултат е ЗД тип 2. Те от своя страна имат за резултат намалена продължителност и влошено качество на живот, повищена инвалидизация и смъртност. (1,11,12,13,14,15)

Обобщение

Метаболитният синдром се дефинира в детското-юношеската възраст подобно, както при възрастните, въпреки че при децата няма абсолютни референтни стойности, а се работи с персентили. Ако при едно дете/подръстващо са налични три от петте критерия (наднормено тегло, повишени триглицериди, по-ниски HDL-стойности, по-високо кръвно налягане и нарушен глюкозен толеранс на гладно), то съгласно дефиницията може да се говори за метаболитен синдром. Разпространението на метаболитния синдром в детското-юношеската възраст не е обобщено в световен мащаб. В различни изследвания обаче е показано, че всички познати рискови фактори при възрастните са релевантни също и в детското-юношеската възраст и могат да допринесат за развитието на метаболитния синдром, още в детската възраст, или на по-късен етап, в зряла възраст. Тъй като в световен мащаб се регистрира постоянно увеличаване на наднорменото тегло и затлъстяването при децата, както и случаите на Диабет Тип 2, трябва да се изхожда от това, че разпространението на метаболитния синдром значително нараства.

Всички тези факти налагат да се извърши профилактика, ранно откриване и лечение на отделните компоненти на МС.

Доказано е, че терапевтични промени в начина на живот като подобрена двигателна активност и фитнес, контрол върху телесното тегло и здравословно хранене, както и мотивация за поведенческа промяна могат да предотвратят появата и развитието на метаболитен синдром.

Литература

1. www.problem.framar.bg/затлъстяване/честота_затлъстяване.htm
2. Lehnert. H., Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Redaktion, 2010 Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York, 3., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage
3. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362–2374.
4. www.idf.org/metabolic-syndrome/children/criteria
5. Pascot A, Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Nadeau A, Prud'homme D, Tremblay A, Lemieux S: Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2000; 43: 1126–1135.
6. <http://www.i-base.org.uk/guides/side/gain.html>
7. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650–1656.
8. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
9. Bilz S: Pathogenese des metabolischen Syndroms. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 2005; 3: 16–19.
10. Weiss R, Caprio S: The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 405–419.
11. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB: Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001; 107: E13.
12. Das UN: Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953–966.
13. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH: C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Pediatr* 2001; 138: 486–492.
14. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001; 286: 327–334.
15. Aeberli I, Molinari L, Spinas G, Lehmann R, L'Allemand D, Zimmermann MB: Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 748–755.

Експериментално проучване ролята на 5-HT₂ серотониновите рецептори в механизма на противовъзпалително действие на антидепресанта флуоксетин

Илия Костадинов, Делян Делев, Иванка Костадинова

МУ – Пловдив, Катедра по фармакология и клинична фармакология

Въведение

Флуоксетинът е антидепресант от групата на селективните инхибитори на обратното връщане на серотонина (SSRI). Чрез високоафинитетен механизъм той блокира серотониновия транспортен протеин и повишава концентрацията на този медиатор в ЦНС и периферните тъкани (1). Съществуват експериментални данни, че наред с основния си фармакологичен ефект – антидепресивния флуоксетинът притежава противовъзпалителна активност (2). Проучванията върху антиинфламаторната активност на антидепресанти са от интерес в няколко направления. Според невроинфламаторната теория депресията се дължи на възпалителен процес в определени мозъчни структури (3). Това поставя въпроса за евентуалното участие на противовъзпалителната активност на антидепресантите в терапевтичния им ефект при депресия. От друга страна противовъзпалителния ефект на антидепресантите може да бъде полезен при лечението на съпътстващи депресията възпалителни заболявания или антидепресантите да се използват самостоятелно с такава цел. Например има клинични данни, че някои антидепресанти, като бупропион могат да индуцират ремисия при болестта на Крон, псориазис и атопичен дерматит (4).

Механизмът, по който флуоксетинът повлиява възпалението, не е достатъчно добре изяснен. Той повишава нивото на серотонина, който от своя страна действа на редица рецепторни субтипове. 5-HT₂ рецепторният субтип се експресира в ЦНС и в периферните тъкани. Редица доказателства сочат, че 5-HT_{2a} рецепторите индуцират спонтанна болка и хипералгезия в периферните тъкани, където те медиират и проинфламаторен ефект на серотонина (5). За разлика от периферията в ЦНС 5-HT₂ рецепторите вероятно медиират антиинфламаторен ефект.

Карагенин-индукцият оток е често използван експериментален модел на възпаление. Трицикличните антидепресанти амитриптилин, имипрамин и кломипрамин демонстрират сигнификантен противовъзпалителен ефект при този модел (6).

Цел на настоящето проучване е да се установи ролята на 5-HT₂ рецепторите в механизма на противовъзпалително действие на флуоксетин при еднократно и многократно приложение.

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.

Животни

Използвани бяха 40 мъжки бели плъха 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 противовъзпалително вещество – диклофенак в доза 25 mg/kg т. м. (i. p.); III група – третирани с флуоксетин в доза 20 mg/kg т. м. (i. p.); IV група – третирани с 5-HT2 рецепторния антагонист ципрохептадин в доза 5 mg/kg т. м. (i. p.); V група – третирани с флуоксетин 20 mg/kg т. м. + ципрохептадин 5 mg/kg т. м. (i. p.).

Животните са отглеждани при стандартни лабораторни условия: 12:12 часа тъмно-светъл цикъл, 45% относителна влажност на въздуха, температура $26,5 \pm 1^\circ\text{C}$ и свободен достъп до храна и вода.

Метод за изследване на противовъзпалително действие

Използва се апарат плетизмометър (Ugo basile). Преди третирането се измерва обема на задната дяснa лапа на животните от всички групи. След това на всички животни интраплантарно се инжектира 0,1 мл от 1% разтвор на карагенин. Непосредствено след това се инжектират интраперитонеално изследваните вещества. С апарат плетизмометър (Ugo basile) се отчита обемът изместена течност от задната дяснa лапа на плъха на втория, третия, четвъртия и 24 час след третирането с карагенин. Изчислява се по формулата на Тринус процента на инхибиране на възпалението. Животните се тестват за противовъзпалително действие на първия и 14 ден от третирането.

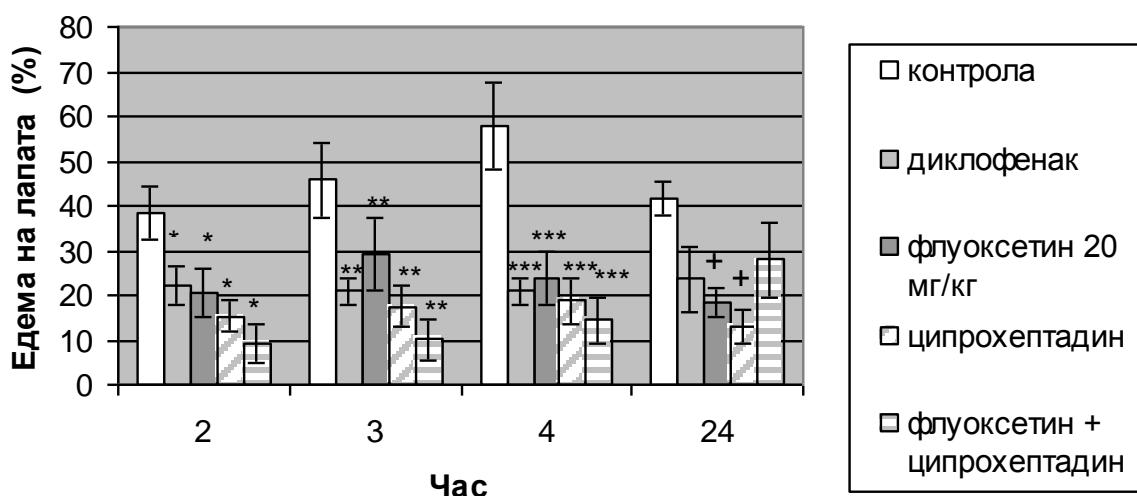
За статистическа обработка на данните беше използван метода на вариационния анализ – One Way Anova на програмата SPSS 11. За всеки показател бяха определени средна аритметична стойност (mean) и стандартната грешка ($\pm \text{SEM}$). Сравняването на резултатите между групите беше извършено с помощта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

Резултати

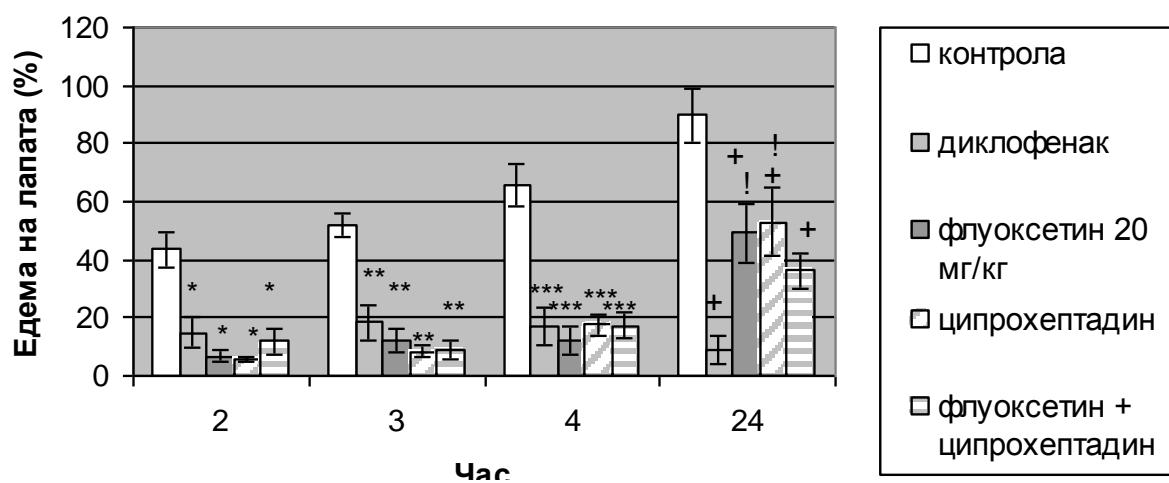
Еднократното (остро) приложение на флуоксетин сигнификантно редуцира карагенин-индукцияния едем при сравнение с контролата, както в ранния стадий на карагениновия оток ($p = 0,04$ на третия час и $p = 0,011$ на четвъртия час), така и на 24 час ($p < 0,0001$). Няма статистически значима разлика между противовъзпалителния ефект на флуоксетина и този на диклофенака, използван като еталон на антиинфламаторно действие. Ципрохептадинът достоверно инхибира ранния и късния стадий на карагениновия оток при съпоставяне с контролата ($p < 0,05$). Ко-администрацията на флуоксетин (20 mg/kg) и ципрохептадин (5 mg/kg) не променя статистически достоверно ефекта на флуоксетина върху инхибирането на карагенин-индукцияния оток при остро третираните животни в първите 4 часа. Макар и несигнификантно ефекта на комбинацията е поизразен от този на двете вещества приложени поотделно. На 24 час комбинацията няма статистически отличим ефект при сравнение с контролата, но флуоксетинът ($p < 0,0001$) и ципрохептадинът ($p < 0,0001$) самостоятелно статистически достоверно редуцират индуцирания от карагенин възпалителен оток (фиг. 1).

При многократно (14 дневно) третиране флуоксетинът съществено редуцира карагенин-индукциония оток на втория, третия и четвъртия ($p < 0,0001$) и 24 ($p = 0,011$) час при сравнение с контролата. Противовъзпалителният ефект на флуоксетина е достоверно по-слаб от този на диклофенака само на 24 час ($p < 0,05$). Ципрохептадинът статистически значимо инхибира ранния и къс-

ния стадий на карагениновия оток при съпоставяне с контролата ($p < 0,05$), но не променя съществено противовъзпалителния ефект на флуоксетина. На 24 час степента на редукция на отока от комбинацията (36,22%), макар и без статистическа достоверност е по-изразена от тази на флуоксетин (49,11%) и ципрохептадин (52,98%) приложени самостоятелно (фиг. 2).



Фиг. 1. Ефект на 5-HT₂ рецепторния антагонист ципрохептадин върху противовъзпалителния ефект на флуоксетин при еднократно третиране. * $p < 0,05$ при сравнение с контрола на втория час; ** $p < 0,05$ при сравнение с контрола на третия час; *** $p < 0,05$ при сравнение с контрола четвъртия час; + $p < 0,05$ при сравнение с контрола на 24 час.



Фиг. 2. Ефект на 5-HT₂ рецепторния антагонист ципрохептадин върху противовъзпалителния ефект на флуоксетин многократно третиране. * $p < 0,05$ при сравнение с контрола втория час; ** $p < 0,05$ при сравнение с контрола третия час; *** $p < 0,05$ при сравнение с контрола четвъртия час; ! $p < 0,05$ при сравнение с диклофенак на 24 час; + $p < 0,05$ при сравнение с контрола на 24 час.

Обсъждане

Представените данни сочат, че SSRI антидепресанта флуоксетин в използванията доза 20 мг/кг т. м. притежава изразен антиинфламаторен ефект при карагенинов модел на възпаление. Този ефект се регистрира в ранната и късна фаза на възпалението, както при еднократно, така и при многократно третиране. Получените данни подкрепят тези на Abdel-Salam et al за противовъзпалителна активност на флуоксетина при използванния модел на възпаление.

В ЦНС 5-HT₂ рецепторите медиират антиинфламаторен ефект. При екзогенно интрацеребровентрикуларно въвеждане на серотонин на плъхове с нормални 5-HT нива той редуцира карагениновия оток (7). 5-HT₂ рецепторите взаимодействват с 5-HT₃ рецепторите в ЦНС, които от своя страна стимулират серотониновата секреция. Ципрохептадинът, като антагонист на 5-HT₂ рецепторите би следвало да потиска наблюдавания противовъзпалителен ефект на флуоксетина, ако той се реализира чрез централни механизми. В настоящето проучване ципрохептадинът блокира този ефект само при еднократното третиране на 24 час. Антиинфламаторният ефект на серотонина в ЦНС се свърва и с неговото невроендохринно действие. Опiti с *in situ* хибридизация на мозъчни срезове от плъх с олигопептиди показват, че серотонинът чрез 5-HT_{2a} и 5-HT_{2b} рецепторите увеличава иРНК за кортикотропин-рилизинг хормона в перивентрикуларните нуклеуси на хипоталамуса и за проопиомеланокортина в предните дялове на хипофизата. Стимулирането на секрецията на АКТХ и оттам на хидрокортизоновата секреция от надбъбрека също е медирано чрез 5-HT₂ рецепторите (8).

Получените данни сочат, че тези централни механизми играят ограничена роля в наблюдавания противовъзпалителен ефект на флуоксетина и вероятно повишенната концентрация на серотонин в мозъка не е водеща в реализирането на този ефект.

Периферно експресираните 5-HT₂ рецептори медиират проинфламаторния ефект на серотонина. Карагенин-индуцираната инфламаторна реакция посредством 5-HT₂ рецепторите стимулира експресията на рецепторите за калцитонин-ген свързания пептид (CGRP). CGRP който се освобождава, както от периферните, така и от централните терминали на първичните аферентни влакна в хода на възпалителната реакция води до сензитизация на ноцицепторите, ноцицептивните неврони в гръбначния мозък и задния коренчев ганглий. Субплантарното инжектиране на 5-HT₂ рецепторният антагонист кетансерин потиска увеличената CGRP експресия и инхибира хипералгезията (9). Инхибирането на тези неврони от 5-HT₂ рецепторните антагонисти от друга страна не е директно, а се опосредства от опиоидергични механизми. 5-HT потиска миграцията на активираните от възпалителната реакция β-ендорфин съдържащите клетки, което вероятно се реализира посредством 5-HT₂ рецепторите, тъй като антагонистите им като кетансерин увеличават броя им в мястото на възпаление. Ципрохептадинът като 5-HT₂ рецепторен антагонист вероятно чрез блокиране на споменатите рецептори усилва ендогенните опиоидни механизми и инхибира усилена от карагениновото възпаление CGRP експресия в гръбначния мозък. Това обяснява наблюдавания изразен противовъзпалителен ефект при експе-

риментален модел на възпаление с карагенин. Този ефект е налице, както при острото, така и при хроничното (14 дневно) третиране. Ефектът му е съизмерим с този на флуоксетина. Едновременното приложение на ципрохептадин и флуоксетин не променя противовъзпалителния ефект на антидепресанта с изключение на 24 час при острая опит. Наблюдаваният адитивен синергизъм може да се обясни със слабия афинитет на флуоксетин към 5-HT₂ рецепторите и способността му да ги блокира. Проучвания демонстрират интересния факт, че както стимулирането на тези рецептори (от агонисти или SSRI), така и дълговременната им блокада водят до даунрегулация в техния брой (10). Посочените факти обясняват липсата на макар и преходен про-инфламаторен ефект на флаоксетина в настоящето проучване, дължащ се на повишените серотонинови нива в периферията.

Изводи

Флуоксетинът притежава антиинфламаторен ефект при карагенинов модел на възпаление. Централно локализираните 5-HT₂ рецептори медиират този ефект само при остро третираните животни в късната фаза на карагениновото възпаление. Наблюдаваният противовъзпалителен ефект при хронично третираните животни и в първите четири часа при острая опит се дължи на взаимодействи-

ето на флуоксетина със серотонинергичната медиация в периферните тъкани.

Литература

- 1 Sghendo L, Mifsud J. Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: using fluoxetine as a model. *J Pharm Pharmacol.* 2012 Mar;64(3):317-25.
2. Abdel-Salam OM, Baioumy AR, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory effect of fluoxetine in the rat. *Pharmacol Res.* 2004 Feb;49(2):119-31.
3. Maes, M., Yirmiya, R., Noraberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., Kubera, M., Bob, P., Lerer, B., Maj, M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis.* 2009 Mar;24(1):27-53.
4. Altschuler EL, Kast RE. Bupropion in psoriasis and atopic dermatitis: decreased tumor necrosis factor-alpha? *Psychosom Med.* 2003 Jul-Aug;65(4):719.
5. Sasaki M, Obata H, Kawahara K, Saito S, Goto F. Peripheral 5-HT2A receptor antagonism attenuates primary thermal hyperalgesia and secondary mechanical allodynia after thermal injury in rats. *Pain.* 2006 May;122(1-2):130-6.
6. Abdel-Salam, O.M., Nofal, S.M., El Shenawy, S.M. Evaluation of the antiinflammatory and antinociceptive effects of different antidepressants in the rat. *Pharmacol Res.* 2003 Aug;48(2):157-65.
7. Maleki N, Nayebi AM, Garjani A. Effects of central and peripheral depletion of serotonergic system on carrageenan-induced paw oedema. *Int Immunopharmacol.* 2005 Nov;5(12):1723-30.
8. Jorgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull.* 2007 Nov; 54(4):266-88.
9. Huang J, Fan Y, Jia Y, Hong Y. Antagonism of 5-HT(2A) receptors inhibits the expression of pronociceptive mediator and enhances endogenous opioid mechanism in carrageenan-induced inflammation in rats. *Eur J Pharmacol.* 2011 Mar 1;654(1):33-41.
10. Sanchez, C.; Hyttel, J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1999, 19, 467-89.

Ендотелин-1 и матриксни металопротеинази-2 и 9 при пациенти с различна степен на артериална хипертензия

K. Костов¹, A. Григорян¹, A. Димитрова¹, С. Тишева², A. Русева³, M. Атанасова⁴, K. Господинов², A. Блажев⁴

¹Катедра „Физиология и патофизиология”, Сектор „Патофизиология”

²Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология”, Клиника по „Кардиология”

³Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология”, ЦКЛ

⁴Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология”, Сектор „Биология”

Медицински университет – Плевен

e-mail: dr.krasi_kostov@abv.bg

Въведение

Хипертонията е многофакторно заболяване, което е свързано с патологични промени в нервните, бъбренчите, хормоналните и съдовите механизми за контрол на кръвното налягане. Най-важната регулация се осъществява на нивото на ендотела чрез отделяне на вазодилататорни (азотен оксид – NO, простациклин – PGI₂, endothelium-derived hyperpolarizing factor – EDHF) и вазоконстрикторни вещества, като: ендотелин-1 (ET-1), тромбоксан A₂ (TxA₂), ангиотензин II (AT II). Нарушеният баланс между тях, води до трайно повишаване на съдовия тонус и структурни промени в съдовата стена (1).

Хемодинамичният стрес води до повищена продукция на ET-1, който е един от най-силните открити до момента вазоконстриктори. Неговото действие е от 30 до 50 пъти по-силно от това на норадреналина и AT II (2) и между 8-110 пъти по-слабо от това на уротензин II (U-II) (3, 4). Генерира се основно от ендотелните клетки. Концентрациите на ET-1 в съдовата стена са над 100 пъти повисоки от циркулиращите му плазмени нива. Така ET-1 действа основно като автокринен / паракринен пептид, а не

като циркулиращ хормон (5). Освен в ендотела, ET-1 се произвежда в сърцето, бъбреците, надбъбренчната жлеза, задния дял на хипофизата и ЦНС, макар и в изключително ниски концентрации (6).

ET-1 взаимодейства с два типа ендотелинови рецептори: ETA и ETB. Те представляват G-protein свързани трансмембрани белтъци. Въз основа на своите *in vivo* фармакологични ефекти, ETB-рецепторите се класифицират в два подтипа – ETB1 и ETB2. ETA-рецепторите се експресират предимно в съдовите гладкомускулни клетки и кардиомиоцитите. Ефектите свързани с ETA-рецептора водят до засилена Ca²⁺ мобилизация в гладкомускулните клетки на съдовете и вазоконстрикция. ETB-рецепторите се експресират предимно върху съдовите ендотелни клетки. ETB-рецепторната стимулация и по-специално тази на ETB1 – рецептора, активира сигнални пътища, които водят до освобождаване на релаксиращи фактори като NO, PGI₂ и EDHF (1,2). ETB2 – свързаният отговор е вазоконстрикция, подобно на действието на ETA рецептора. През последните години се натрупаха и неопровержими доказателс-

тва за връзката на ЕТ-1 с патогенезата на артериалната хипертензия (2,6,7), оксидативния стрес на съдовата стена (8,9,10,11,12), възпалението (13,14) и процесите на ремоделиране.

В сърдечно-съдовата система промените на екстрацелуларния матрикс (ЕЦМ) се контролират от матриксните металопротеинази (MMPs) и техните тъканни инхибитори (TIMPs). MMPs са семейство от цинк зависими ендопептидази, които са класифицирани в групи според вида на протеолитичния субстрат, който те разграждат. Всички MMPs имат сходна структура: пропептид, каталитичен домен и haemopexin като С-терминален домен, който от своя страна е свързан с каталитичния домен чрез гъвкава връзка. MMPs се секретират в латентни проформи, изискващи активация за превръщането им в активни ензими (15). Семейството на MMPs включва 28 различни вида: колагенази (MMP-1,-8 и -13), желатинази (MMP-2 и -9), стромелизини (MMP-3,-10,-11), матрилизини (MMP-7 и -26), мембрлен тип MMPs (MMP-14,-15,-16,-17 и MMP-23,-24,-25), енамелизини (MMP-20), металоеластази (MMP-12) и други MMPs (MMP-19,-21,-27,-28) (16).

Има все-повече доказателства, че MMP-2 и MMP-9 (gelatinases), стоят в основата на сърдечно-съдовото ремоделиране при хипертония. Тези MMPs разграждат редица субстрати, като: денатуриран колаген (желатин), еластин, фибронектин и колаген тип IV, който е основен компонент на базалната мембра на (17).

Някои обобщени клинични данни сочат, че MMP-2, MMP-9 могат да се използват като биомаркери на сърдечно-съдовия рисък при хипертония, а други

отхвърлят тази възможност. Тези противоречиви данни трябва да бъдат критично проверени и оценени в по-нататъшни проспективни проучвания (17,18,19).

Цел

Настоящото изследване има за цел да проучи серумните концентрации на ЕТ-1, MMP-2 и MMP-9 при пациенти с различна степен на артериална хипертензия и дали те могат да се използват като биомаркери на сърдечно-съдовия рисък.

Задачи

1. Да се определят серумните концентрации на ЕТ-1, MMP-2 и MMP-9 и как те се променят при пациенти с лека и тежка хипертензия (ЛХ и ТХ) в сравнение с контролна група от здрави лица (КГ).

2. Да се установи дали съществуват статистически значими разлики на ЕТ-1, MMP-2 и MMP-9 между групите с ЛХ, ТХ и КГ.

3. Да се установи дали съществуват статистически значими корелации между изследваните показатели – ЕТ-1, MMP-2 и MMP-9 в трите групи.

4. Да се установи дали серумните концентрации на MMP-2 и MMP-9 могат да се използват като биомаркери на сърдечно-съдовия рисък при артериална хипертензия, тъй като в литературата съществуват противоречиви данни за това.

Материал и методи

- Пациентите бяха разделени на три групи според тежестта на есенциалната артериална хипертензия: I група (Γ_1) – 31 пациента с лека хипертензия ($AH \geq 140/90$ и $\leq 160/100$ mmHg; $CAH = 143,0$ и $DAH = 83,0$); II група (Γ_2) – 29 пациента с тежка хипертензия ($AH \geq 160/100$ mmHg; $CAH = 167,8$ и $DAH = 91,3$); III група

(Г3) – 13 здрави лица за контролна група ($\text{AH} \geq 120/80$ и $\leq 130/85 \text{ mmHg}$; $\text{САН} = 124,0$ и $\text{ДАН} = 82,27$).

- ET-1 е определен чрез ELISA kit на „Biomedika”, а MMP-2 и MMP-9 чрез ELISA kit на „R&D Systems”.

- За анализите е използвана статистическа програма STATGRAPHICS.

Резултати и обсъждане

- Установи се, че съществува статистически значима разлика в серумните концентрации на ET-1 (pg/ml) при Г1 спрямо Г3 ($p = 0,0189$) и при Г2 спрямо Г3 ($p = 0,0181$) (Фиг. 1).

- Съществува статистически значима разлика и между стойностите на MMP-9 (ng/ml) при Г2 и Г3 ($p = 0,00010$), както и между Г1 и Г2 ($p = 0,0006$) (Фиг. 2).

- Няма статистически значима разлика на MMP-2 (ng/ml) между трите групите (Фиг. 3).

- Средните стойности на ET-1 в гру-

пите с ЛХ и TX са по-високи от средните стойности на ET-1 в КГ, като прави впечатление, че стойностите при ЛХ са приблизително два пъти по-високи.

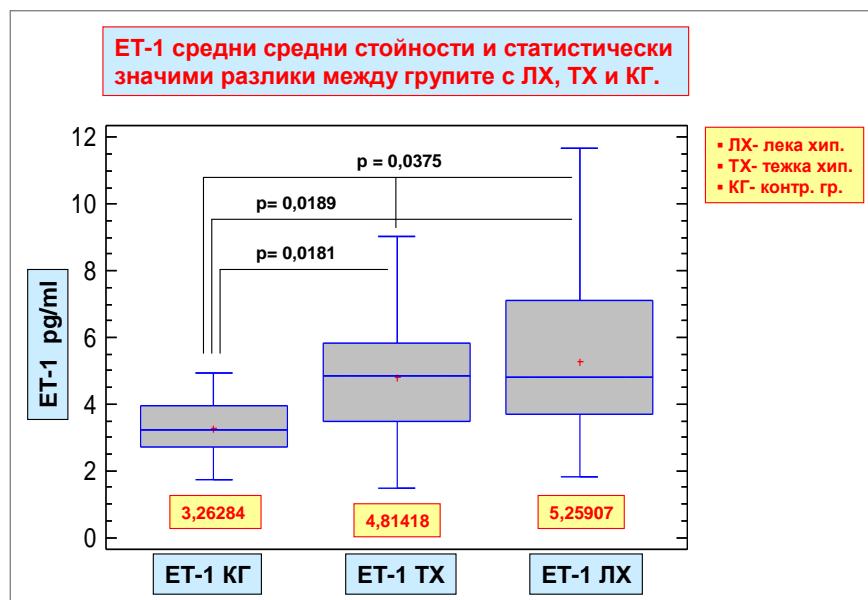
- Стойностите на ET-1 в групата с ЛХ са по-високи от тези при TX, което показва, че ET-1 играе основна роля за хипертензивното състояние още в началните етапи на заболяването, преди да са настъпили процесите на стабилно съдово ремоделиране.

При MMP-9 тенденцията е обратна на тази при ET-1.

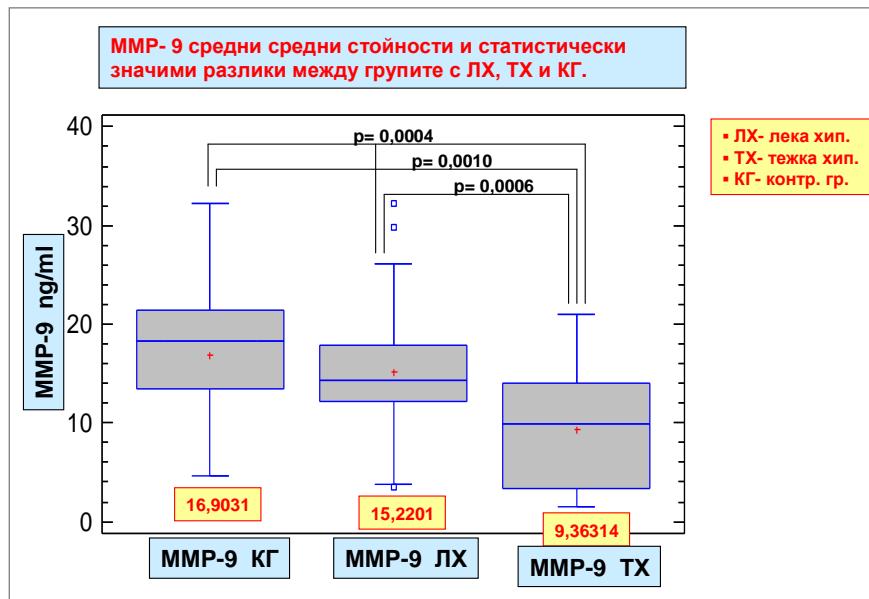
- С нарастване степента хипертензията средните серумни концентрации на MMP-9 намаляват, като при TX това намаление е почти двойно в сравнение с КГ.

- При ЛХ средните стойности на MMP-9 са близки до тези на КГ и между тях не съществува статистически значима разлика.

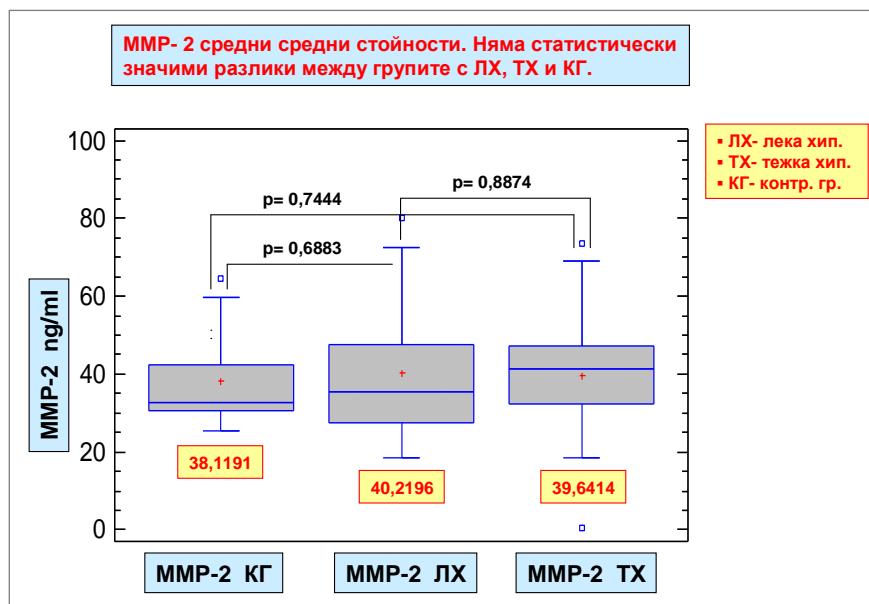
- Съществува, обаче статистически значима разлика между групите с ЛХ и TX.



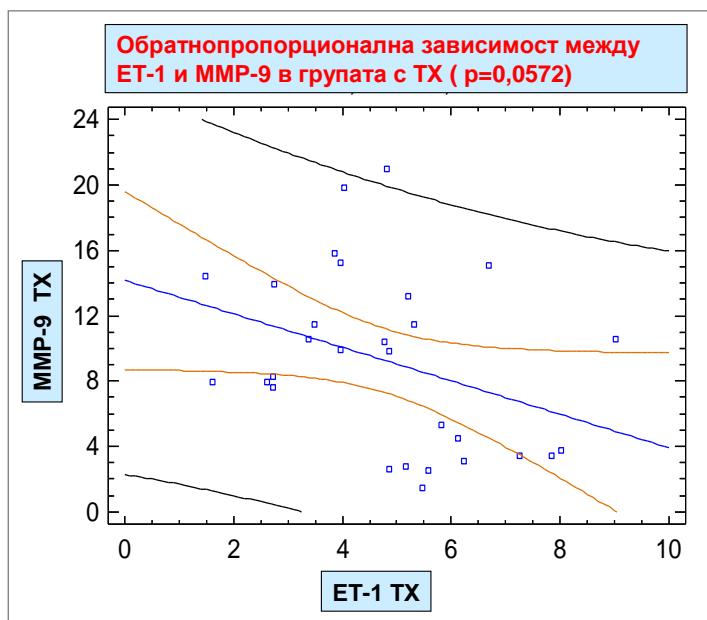
Фиг. 1. Статистически значима разлика в серумните концентрации на ET-1 (pg/ml) при Г1 спрямо Г3 ($p = 0,0189$) и при Г2 спрямо Г3 ($p = 0,0181$).



Фиг. 2. Статистически значима разлика между стойностите на MMP-9 (ng/ml) при Г2 спрямо Г3 ($p = 0,00010$) и между Г1 спрямо Г2 ($p = 0,0006$).



Фиг. 3. При MMP-2 (ng/ml) няма статистически значими разлики между групите с ЛХ, TX и КГ, тъй като средните стойности са много близки.



Фиг. 4. Обратнопропорционална корелационна зависимост между ET-1 и MMP-9 в групата с TX. При нея с увеличаване нивата на ET-1 тези на MMP-9 намаляват.

Изводи

Резултатите от нашето проучване показват, че:

- Серумните нива на ET-1 са повишени в групите с артериална хипертензия, което доказва ролята му в патогенезата на заболяването. ET-1 играе основна роля за хипертензивното състояние още в началните етапи, преди да са настъпили процесите на стабилно съдово ремоделиране.

- Нивата на MMP-9 са понижени почти двойно при пациентите с TX в сравнение с КГ, което вероятно е механизъм, поддържащ стабилността на съдовата стена в условията на повишен хемодинамичен стрес.

- Серумните нива на MMP-2 в групите с LX и TX са много близки до тези на КГ, което показва, че те не се променят при различните степени на артериалната хипертензия.

- Съществува набелязана тенденция за обратна корелационна зависимост между ET-1 и MMP-9 в групата с TX. При нея с

увеличаване нивата на ET-1 тези на MMP-9 намаляват. Тази взаимовръзка между двата показателя трябва да бъде допълнително потвърдена в по-нататъшни проучвания с по-голям брой пациенти (Фиг. 4).

- Серумните нива на MMP-9 намаляват с нарастване степента на хипертензията: КГ > LX >> TX. При TX стойностите на MMP-9 са понижени почти двойно в сравнение с КГ, което може да се използва като показател за повищения сърдечно-съдов риск при тези пациенти. При LX такава зависимост не съществува, тъй като стойностите на MMP-9 са близки до тези на КГ.

MMP-2 не може да се използва като показател за повищения сърдечно-съдовия риск при LX и TX, тъй като серумните нива в тези групи са много близки до тези на КГ.

Литература

1. Hyyninen M, Khali R. The Vascular Endothelin System in Hypertension - Recent Patents and Discoveries. Recent Patents on Cardiovascular Drug

- Discovery 2006; 1: 95-108.
2. Димитрова А, Д. Страшимиров. Ролята на ендотелините в патогенезата на артериалната хипертензия. Сборник от научна конференция с международно участие. Стара Загора 2005, (4): 164-170.
 3. Nakayama T, Hirose T, Totsune K, Mori N, Maruyama Y, Maejima T, Minagawa K, Morimoto R, Asayama K, Kikuya M, Ohkubo T, Hashimoto J, Kohzuki M, Takahashi K, Imai Y. Increased gene expression of urotensin II-related peptide in the hearts of rats with congestive heart failure. Peptides 2008; 29: 801-808.
 4. Pakala R. Role of urotensin II in atherosclerotic cardiovascular diseases. Cardiovascular Revascularization Medicine 2008; 9: 166-178.
 5. Del Villar C, Garcia C, Feldstein C, Juncos L, Carlos J. Role of Endothelin in the Pathogenesis of Hypertension. Mayo Clin Proc. 2005; 80(1): 84-96.
 6. Kohan D, Rossi N, Inscho E, Pollock D. Regulation of Blood Pressure and Salt Homeostasis by Endothelin. Physiol Rev. 2011; 91:1-77.
 7. Костов К, Григорян А, Димитрова А. Ендотелини и артериална хипертензия. Сборник с научни съобщения от конкурсни сесии „Наука и младост“. Пловдив 2012; 223-231.
 8. Briones A, Tabet F, Callera G, Montezano A, Yogi A, He Y, Quinn M, Salaices M, R. Differential regulation of Nox1, Nox2 and Nox4 in vascular smooth muscle cells. from WKY and SHR. Journal of the American Society of Hypertension 2011; 5(3):137-153.
 9. Romero M, Jiménez R, Sánchez M, López-Sepúlveda R, Zarzuelo A, Tamargo J, Pérez-Vizcaíno F, Duarte J. Vascular superoxide production by endothelin-1 requires Src non-receptor protein tyrosine kinase and MAPK activation. Atherosclerosis 2010; 212(1):78-85.
 10. Montezano A, Burger D, Ceravolo G, Yusuf H, Montero M, Touyz R. Novel Nox homologues in the vasculature: focusing on Nox4 and Nox5. Clinical Science 2011; 120:131-141.
 11. Skalska A, Pietrzycza A, Stępniewski M. Correlation of endothelin 1 plasma levels with plasma antioxidant capacity in elderly patients treated for hypertension. Clinical Biochemistry 2009;42 (4-5):358-364.
 12. Piechota A, Polańczyk A, Goraca A. Role of endothelin-1 receptor blockers on hemodynamic parameters and oxidative stress. Pharmacol Rep. 2010; 62(1):28-34.
 13. Böhm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. Cardiovascular Research 2007; 76: 8-18.
 14. Pernow J, Shemyakin A, Böhm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. Life Sciences 2012; 91:507-516.
 15. Zhang X, Shen YH, LeMaire SA. Thoracic aortic dissection: are matrix metalloproteinases Involved? Vascular 2009;17(3):147-57.
 16. Castro M, Kandasamy A, Youssef N, Schulz R. Matrix metalloproteinase inhibitor properties of tetracyclines: Therapeutic potential in cardiovascular diseases. Pharmacological Research 2011; 64(6):551-60.
 17. Fontana V, Silva P, Gerlach R, Tanus-Santos J. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. Clinica Chimica Acta 2012; 413: 656-662.
 18. Marchesi C, Dentali F, Nicolini E, Maresca A, Tayebjee M, Franz M, Guasti L, Venco A, Schiffrin E, Lip G, Grandi A. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. Journal of Hypertension 2012; 30 (1): 3-16.
 19. Zervoudaki A, Economou E, Stefanadis C, Pitsavos C, Tsiofis K, Aggeli C, Vasiliadou K, Toutouza M and Toutouzas P. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment. Journal of Human Hypertension 2003; 17:119-124.

Измерване на качеството на живот при пациенти със захарен диабет тип 2

Боряна Левтерова¹, Донка Димитрова¹, Георги Левтеров², Елена Виденова²

¹Катедра „Здравен мениджмънт, икономика на здравеопазването и обща медицина”, ФОЗ, МУ – Пловдив

²МБАЛ „Каспела” ЕООД

e-mail: boriana_levterova@abv.bg

Въведение

Съвременните концепции възприемат Качеството на живот (КЖ) като широко понятие, което се отнася до степента на благополучие и лична удовлетвореност, изпитвани от даден човек или група от хора в няколко основни направления:

- Физическото благополучие включва способността за самостоятелно извършване на дейности свързани с личните потребности на индивида.

- Психологичните аспекти на качеството на живота са свързани с психичното здраве, стреса, тревоги и удоволствия в ежедневието, други положителни и отрицателни емоционални състояния.

- Социалните измерения на благополучието са най-комплексни и трудно измерими, тъй като включват активност в интимния живот и семейството, приятелски отношения, професионална реализация, развлечения в свободното време, социална среда и живот, придобитото образовани, околната среда и други социални роли. [1]

От гледна точка на възможностите за измерване и оценка, КЖ е мултидименсионна концепция, която включва субективни оценки на положителни и отрицателни аспекти на живота. Използва се широко в много научни дисциплини и има множество определения. [2,3,4]

Множеството аспекти на цялостното

качество на живот водят до голяма сложност в неговото оценяване. Измерването на показателите за качеството на живот са важен компонент в мениджмънта на хроничните заболявания. [5,6]

Захарният диабет е социално значимо заболяване в световен мащаб – над 366 милиона души по света боледуват от захарен диабет (2012). Очаква се техния брой да достигне 552 милиона през 2030 година. [7]

В България разпространението на захарен диабет придобива епидемични размери – над 9,6% от населението страда от заболяването, а 3,7% са с предиабет. Близо 85–95% от всички диабетици са със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2). [8,9]

Пациентите със захарен диабет се нуждаят от специфични грижи и тяхната липса може да доведе до физически и психологически затруднения, социално-икономически проблеми (включително и за техните семейства), промяна в качеството на живот и дори до социално изключване. [10]

Захарният диабет тип 2 и неговите усложнения представляват значим медицински, социален и икономически проблем. Заболяването изисква големи разходи за системния му контрол, за съвременното му лечение и за настъпилите късни усложнения. [8]

Самооценката на здравният статус се

приема като много по-мощен предиктор на смъртността и заболеваемостта отколкото много обективни измервания на здравето. [3]

Измерването на КЖ на пациентите със ЗДТ2 има важно значение за оценка на ефективността на клиничната дейност и мениджмънта на заболяването. [1,11]

Цел

Целта на проведеното пилотно проучване е измерване на качество на живот на пациенти със захарен диабет тип 2.

Материал и методи

В анкетното проучване участват пациенти със захарен диабет тип 2 ($N = 70$, 53.1% жени, ± 63.0 години) от практики в извънболнична медицинска помощ на територията на Пловдив област. За анализ и оценка на качеството на живот е използвана валидизираната и адаптирана българска версия на Общия въпросник за изследване на качеството на живот Medical Outcomes Study Short Form – SF-36v2 (лиценз № QM013448) и оригинална анкетна карта. Въпросникът SF-36v2 измерва осем здравни области: физическа активност (ФА), физическа издръжливост (ФИ), телесна болка (ТБ), общо възприятие за здраве (ОЗ), жизненост (Ж), социална активност (СА), психическо здраве (ПЗ) и емоционална стабилност (ЕС); по скала от 0 до 100%. [12] Проучването беше проведено в периода юни – септември 2012 г. Статистическа обработка на данните се извърши с SPSS v.17.0. Използваха се методи на дескриптивната статистика, параметричен, непараметричен и сравнителен анализ. Резултатите са представени като брой (процент) и средна стойност.

Резултати и обсъждане

Анализа на данните показва, че поголямата част от пациентите са с давност „5 и повече години“ (61%) от началото на заболяването. Почти всички пациенти (97%) страдат от най-малко една друга хронична болест (извън диабета, но трайно свързана с него), като хипертония (76%) и / или дислипидемия (41%). Диабетните усложнения са често срещани при тази група пациенти – 26% страдат от микросъдови заболявания – най-вече ретинопатия и 31% от макроваскуларно усложнения, предимно сърдечно-съдови заболявания. Повечето пациенти контролират своето заболяване чрез спазване на диета (77%) и/или антидиабетни перорални медикаменти (89%). Почти всички пациенти редовно приемат допълнителни други медикаменти (предимно антихипертензивни и липидопонижаващи) за съпътстващите ги здравословни проблеми (Виж табл. 1).

Табл. 1. Характеристики свързани със здравното състояние.

Променливи свързани с диабета	Бр. (%)
ИТМ (индекс на телесната маса- Kg/m^2) (SD)	30.4
Разпространение на диабетните усложнения	
Макроваскуларни	24 (26)
Ретинопатия	11 (12)
Невропатия	9 (10)
Нефропатия	3 (3)
Макроваскуларни	31 (32)
Коморбидност*	68 (97)
Хипертония	53 (76)
Дислипидемия	28 (41)
Давност на диабета 5 и повече г.	42 (61)
Тютюнопушене	6 (9)
Контрол на диабета	
Диета	54 (77)
Перорален медикамент	62 (89)
Инсулин	8 (11)
Прием на други медикаменти	62 (89)

*Едно или повече хронични болести

Оценките за КЖ при изследваните лица се влияят от социодемографски характеристики, като се установяват статистически значими разлики по пол. Пациентите от женски пол съобщават за

по-ниско качество на живот във всички области (Виж табл. 2). Получените данни са в съответствие с други проучвания сред общото населението и тези при пациенти с диабет. [13,14,15]

Табл. 2. Оценки за показателите на качество на живот според социодемографски характеристики на участниците в проучването.

Характеристики Скали за оценка (0-100%)	P	ФА	ФИ	ТБ	ОЗ	Ж	СА	ЕС	ПЗ
Пол		***	*	***	**	***	***	**	**
Мъж		74.6	69.2	81.7	53.3	63.3	85.0	72.6	65.7
Жена		55.4	55.4	65.3	45.0	50.6	65.8	55.7	55.1
Възраст	P	***	ns						
60-69 год.		74.7	66.7	72.4	51.2	62.4	76.7	65.7	61.4
Над 70 години		56.5	54.5	74.2	48.4	53.3	73.5	59.7	59.8
Семеен статус	P	ns	ns	*	ns	*	ns	ns	*
Семейни		66.3	64.9	76.2	49.7	59.3	76.4	66.5	62.1
Не семейни		59.6	53.5	65.5	46.1	48.4	71.5	55.2	53.6
Образование	P	***	*	**	ns	*	*	ns	*
Основно		60.5	57.3	69.4	46.8	54.0	72.0	60.3	57.8
Средно		81.6	81.5	85.6	54.6	65.3	85.9	71.0	65.1
Висше		81.7	72.2	91.1	58.9	63.8	80.6	81.5	76.4
Източник на доходи	P	*	ns	ns	**	ns	*	ns	ns
Безработен		62.0	68.3	78.5	49.9	57.0	79.1	69.9	62.2
Работещ на заплата		72.4	57.4	77.7	50.7	60.0	78.2	59.8	61.8
Пенсионер		58.6	56.3	61.9	47.3	52.4	64.5	58.5	54.8

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05, ns – несигнificantни

Анализът на резултатите показва, че пациентите в големите възрастови групи имат по-ниско КЖ по отношение ФА, като различията в другите скали не са значими.

Друго проучване установява свързани със семейния статус на изследваните лица промени в КЖ във всички скали, като най-често не семайните пациенти съобщават за влошено психично здраве, най вероятно поради липсата на емоционална подкрепа от партньор и самотата. [16] В нашето проучване това се потвърждава за скалите ТБ, Ж и ПЗ.

По отношение на „нивото на образование”, статистически значими разлики

се наблюдават при повечето скали за КЖ, с изключение на себеоценката за ОЗ и ЕС.

Социално-икономическите фактори влияят на КЖ, като нашето проучване установи значими различия в три подскали – ФА, ОЗ и СА. Активно заетите и получаващи трудови доходи лица имат по висока оценка за ОЗ.

Едновременното наличие на хронични заболявания и диабетни усложнения при участниците, затруднява класифицирането на данните в зависимост от тежестта на заболяването, което може да се преодолее с използване на общи и специфични въпросници за КЖ [17].

Изводи и заключение

Възрастта, пола, семейно положение и образование са важни фактори, влияещи върху самооценката за качество на живот, което позволява да бъде съставен специфичен профил на пациентите и техните здравни потребности.

Продължителността на заболяването е един от значимите предиктори на КЖ, особено при „давност 5 и повече години“. Получените резултати съответстват на публикуваните от други автори.

Захарният диабет е заболяване, което оказва влияние върху почти всеки аспект от живота на пациента и измерването на качеството на живот представлява важна част от цялостната организация на оказваните грижи.

КЖ при пациенти със ЗДТ2 оценено с въпросник SF-36 показва общото отражение на заболяването, но не позволява да бъде оценено специфичното КЖ.

Липсата на изследвания върху специфичното качество на живот при пациенти със захарен диабет тип 2 в България и ограниченията на общите въпросници за КЖ показват необходимостта от провеждане на представителни проучвания с подходящ инструментариум. Те биха осигурили данни за ефективността на управление на заболяването.

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. Measuring Healthy Days: Population Assessment of Health-Related Quality of Life [monograph]. Atlanta, Georgia: CDC; 2000;5-9.
2. Rubin RR. Diabetes and quality of life. *Diabetes Spectrum* 2000;13(1):21-23.
3. Frank J. Snoek, MA, PhD. Quality of Life: A Closer Look at Measuring Patients' Well-Being. *Diabetes Spectrum* 2000;13(1):24-25.
4. Братойчева М. Рак на устната кухина и челюстните кости - епидемиологични аспекти, качество на живот и социална рехабилитация [дисертация]. МУ - Пловдив, 2006 ; 24.
5. Bowling A. Measuring health: a review of quality of life measurement scales (3nd ed.). Open University Press, Berkshir 2005;7-15.
6. McDowell, I., & Newell, C. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires (3nd ed.). New York: Oxford University Press 2006; 520-522.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011.
8. Българско дружество по ендокринология. Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет. София, 2013: 6-7.
9. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й и сътр. Разпространение на захарния диабет и предиабет в България днес. Ендокринология 2012; 4:182-192.
10. Rubin R., Peyrot M. Quality of life and diabetes Met Res Rev 1999;15 : 2205-218.
11. ADA. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 596-615.
12. www.sf-36.org/tools/sf36.shtml
13. Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoos J, Chobanian L: Quality of life and associated characteristics in large national sample of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:562-567.
14. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364(9):818-28.
15. Morrison F, Shubina M, Turchin A. Encounter frequency and serum glucose level, blood pressure, and cholesterol level control in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2011;171(17):1542-50.
16. Polonsky WH Understanding and Assessing Diabetes-Specific Quality of Life *Diabetes Care* 2000;13(1):36-40.
17. Bradley, C., Importance of differentiating health status from quality of life. *The Lancet* 2001;357: 7-8.

Biomarkers used for evaluation of the phenotypic flexibility during nutrition studies

Neshe Nazifova, Yoana Kiselova-Kaneva, Diana Ivanova

Medical University “Prof. Dr. P. Stoyanov” – Varna,
Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics

e-mail: neshe_ferahova@mail.bg

Introduction

In the last decades one of the main problems of public health has been diet-related disturbances – obesity, diabetes, cardiovascular disease (CVD), cancer. They are all resulting either from poor quality nutrition intake or excess caloric intake. In addition the diet is often combined with unhealthy sedentary lifestyle. For better understanding the diet and lifestyle reference to health a new field of life science has emerged – the nutrition studies.

Realization that one’s nutrition-related health status is a result of the interaction of individual’s genome and life-long dietary exposure has led to the estimation of nutrition as a gene-environment interaction science (1). The central dogma of molecular biology represents the flow of genetic information from DNA sequence, through the mRNA into the protein, transducing the genotype into phenotype, which enables one to extract information on each level. A complex regulatory machinery, affected by environmental parameters, main constituent of which is nutrition, controls expression at all levels (2). Therefore the phenotype is a response of each individual to the influence of environment and variations in lifestyle. A healthy subject is known to be adaptable to the constantly changing living conditions, which is a modern explanation of the concept for “health”. This adaptation process is described as phenotypic

flexibility of the individual.

As life sciences developed rapidly, the possibility to assess the phenotypic flexibility of each individual has become a major tool for nutrition and medical studies. Yet, many nutrition scientists are still unable to handle with the variety of approaches and methods available. Furthermore, the information obtained from these analyses is difficult to digest by the single scientist.

With the aim to facilitate this understanding we have reviewed the basic methods and tools for phenotypic flexibility assessment, used in nutrition studies and their potential applicability for prevention or overcoming diet-related health disturbances.

Interventions in nutrition research

Interaction of micro- and macronutrients with several gene expression levels is of a particular interest for nutrition science. For example, micronutrients such as folic acid and vitamin B12 can influence the stability of DNA and the deficiency of these nutrients impacts significantly on spontaneous chromosome damage and impaired DNA repair (3,4). Others, like vitamin A, vitamin C, or cholesterol bind to gene products, which are nuclear receptors and activate the transcription factors (5). Macronutrients can interact with enzymes and, therefore, affect their activity, remain in the extracellular matrix and interact with

metabolites, which are responsible for gene expression.

To measure the impact of particular nutrients on gene expression and to assess the body response interventional nutrition study is needed.

Part of the nutritional interventions include supplementation with nutrients (6,7) to establish unknown properties or to confirm known from, for example, folk medicine data (8). Others are based on starvation or calorie restriction (9,10) or on the opposite fat or carbohydrate load suggesting an influence on number of metabolic targets in the body. Some of the

most significant measurements in phenotypic flexibility research are the so called nutrient tolerance tests. They are really indicative about the metabolic condition and the rate of intake and hormonal response to them is being measured in order to define the adaptability of the organism. High-fat challenges (12) suggest an overview on the metabolic response to dietary fatty acids and oral glucose-tolerance tests (13) are applied in insulin-sensitivity determination.

A general layout for a typical intervention study has been formulated and is presented in Table 1.

Table 1. General layout for nutrition study – planning and implementation of the study design.

Typical steps in the implementation of a nutrition study	Key points	Considerations
1. Selecting the nutrient – objective of the study	1.1. Reasons for selecting the nutrient 1.2. Composition of the nutrient 1.3. Effects expected to exert 1.4. Risk assessment of the supplementation	- information from previous studies
2. Establishing the frequency and duration of the intervention	2.1. Once/several times a day administration of the nutrient 2.2. Duration of the intervention	- which parameters should be measured - period of time in which the response can be detected - adaptation period of the body to the nutrient or changed conditions (11)
3. Determination of indicators/markers to be explored	3.1. Biochemical markers 3.2. Enzymes activities 3.3. Gene products/activators/inhibitors 3.4. Physiological changes 3.5. Behavioral changes	- for marker selection consider expected effects and/or related unknown effects
4. Decisions related to sample collection	4.1. Blood 4.2. Peripheral blood mononuclear cells 4.3. Urine 4.4. Buccal cells 4.5. Saliva 4.6. Biopsy samples 4.7. Feces	- depend on expected effects and/or related unknown effects - depend on determined set of markers to be measured
5. Establishing time points for sample collection	5.1. After overnight fasting 5.2. 24-hour collection of samples (urine) 5.3. Before/after supplementation	- period of time in which the response can be detected - adaptation period of the body to the nutrient or changed conditions

Typical steps in the implementation of a nutrition study	Key points	Considerations
6. Decisions about the methods to be used	6.1. Biochemical measurements 6.2. ELISA methods 6.3. Gene expression analyses 6.4. Enzyme activity measurements 6.5. Metabolite detection 6.6. Chromatography analyses	- depend on the parameters to be measured - sensitivity/applicability of the method - sample type - laboratory equipment - staff qualification - financially profitable kits/methods
7. Decisions about exclusion/inclusion criteria	7.1. healthy/unhealthy volunteers 7.2. age 7.3. gender 7.4. lifestyle 7.5. BMI 7.6. Pregnancy/lactating etc.	- depend on expected effects and/or related unknown effects - risk assessment
8. Ethics committee permission		- application to a local/regional ethics committee - approval - registration of the study
9. Recruitment of subjects to be involved in the intervention	9.1. By word of mouth 9.2. Advertisement/announcement 9.3. Interviewing volunteers	- inform each volunteer about the intervention - inform volunteers about side effects/risks from the intervention - consider inclusion/exclusion criteria - obtain informed consent from the volunteers
10. Determination the exact time points of the interventions		- seasonal behavior - holidays
11. Measurement of established set of markers	11.1. Number of measurements	- statistical significance - methods reproducibility - sample volumes - storage conditions
12. Analyses of the results	12.1. Suitable statistical approaches/methods	- statistical software - staff qualification

Analyses

Performing the diet intervention is accompanied with sample collection usually right before the start and right after the finish of the intervention. Analyses to be done are based on the biochemical measurements – with reference to the metabolic changes because of the body response to the nutrient. Oxidative stress status is often assessed as a response to the

stimuli accompanied by free radical production. Some of the nutrients are antioxidants themselves or stimulate the antioxidant defense system, so antioxidant defense may be also evaluated. Inflammatory grade is usually a preferred approach to assess the ‘health’ status. Table 2 presents exemplary analyses, used for evaluation of phenotypic flexibility of subjects, volunteering in nutrition study.

Table 2. Exemplary analyses used for evaluation the phenotypic flexibility of subjects, volunteering in nutrition study.

Analyses	Sample type	Parameters measured	Methods used
Classic biochemical analyses	Plasma	Glucose TAG Total cholesterol LDL cholesterol HDL cholesterol ASAT GGT Hemoglobin Albumin Total protein Urea Creatinine Uric acid Ammonia	Automated clinical analyses/ colorimetric methods/ enzymatic methods
	Urine	Urea Creatinine Uric acid Ammonia	
Markers of oxidative stress	Plasma	Lipid oxidation (lipid peroxides, malondialdehyde) DNA oxidation (8-OHdG) Protein oxidation (protein carbonyl)	ELISA/ colorimetric methods
	Urine	DNA oxidation (8-OHdG)	
	Erythrocytes	Malondialdehyde	
	PBMC	DNA oxidation (8-OHdG)	
Dynamics in metabolomics	Plasma	Amino acids Lipoproteins Phospholipids Organic acids Eicosanoids Bile acids	ELISA/LC-MS/GS-MS
Dynamics in transcriptomics	PBMC Tissues biopsies	mRNA	Microarray analyses
Dynamics in proteomics	Plasma PBMC	Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Apolipoproteins (A-1, A-2) A1-antitrypsin Transferrin Fibrinogen	ELISA/gel electrophoresis techniques
Antioxidant defense system	Plasma	Total thiols	Colorimetric methods/ enzymatic methods
	Erythrocytes	Glutathione	
	PBMC	Antioxidant enzymes	Gene expression
	Tissues biopsies		
Inflammatory status	Plasma	CRP DLC	Routine clinical laboratory methods
	PBMC	Cytokines (IL-1, IL-6, TNF α)	ELISA
Hormones	Plasma	Adipokines (leptin, resistin, adiponectin) Insulin Glucagon	ELISA

TAG – triacylglycerol, LDL – low density lipoprotein, HDL – high density lipoprotein, ASAT – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyltransferase, 8OHdG – 8-hydroxy-deoxy-guanosine, PBMC – peripheral blood mononuclear cells, ELISA – Enzyme-linked immuno sorbent assay, LC-MS – Liquid chromatography – mass spectrometry, GS-MS – Gas chromatography-mass spectrometry, IgG – immunoglobulin G, IgA – immunoglobulin G, IgA – immunoglobulin A, CRP – C-reactive protein, DLC – differential leucocyte count, IL – interleukin, TNF α – tumor necrosis factor alpha.

Challenges

Along with biochemical analyses other modifiable environmental factors (like smoking, physical activity, alcohol intake etc.) that may interact with the diet also should be taken under consideration. Diet intervention may lead to weight-loss, which on the other hand also causes metabolic changes. Also, the biological effect of nutrient, given as a supplement, is different from the effect of foods rich in the supplied nutrient (14). Another important challenge for the nutrition researches is the difficulties in monitoring diet intake of the participants. Diet interventions should be implemented under the supervision of the scientific team, only that it is laborious to accomplish. An ideal way would be presence of objective biological measures for evaluating correlation between consumed food and the plasma concentration of the nutrients (15). Also most of the times there is a difference in the intake of nutrients and their plasma concentrations, which is considered to be due to food processing, digestion, metabolism etc.

Another difficulty is the polygenic nature of most of the diet-related disturbances (like obesity, diabetes etc.). While exploring the nutrients impact on polygenic diseases gene expressions on all possibly affected genes should be performed.

Conclusions

Nutritional status induces complex changes in body function that are more difficult to detect than, for example, response to a drug treatment (1). Another challenge for the nutritional studies is that inter individual variations often are larger than the effect related to the intervention. Healthy subjects have the capacity to

maintain homeostasis via direct metabolic regulation and compensation of altered diets and in addition they have a strong defense and repair system in oxidative and inflammatory stress. Also there is absence of appropriate markers to detect the early changes in metabolic response or discriminating the temporary from lasting health effects (11). What is more, new markers for evaluating phenotype flexibility are continuously identified. A generalized approach to assess individual's adaptability and responses is needed in order to get adequate answers for nutrition research.

References

1. Williams CM., Ordovas JM., Lairon D, Hesjeth J, Lietz G, Gibney M, Van Ommen B. The challenges for molecular nutrition research 1: linking genotype to healthy nutrition. *Genes Nutr.* 2008, June 25. (2008) 3:41-49.
2. J. Holzmann, N. Brandl, A. Zemann, M. Huettlinger. Review Molecular nutrition research. 2008 ERNÄHRUNG/NUTRITION.
3. Fenech M. Micronutrients and genomic stability: a new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs). *Food Chem Toxicol.* 2002; 40:1113-7.
4. Duthie SJ, Narayanan S, Brand GM, Pirie L, Grant G. Impact of folate deficiency on DNA stability. *J Nutr* 2002; 132: 2444S-2449S.
5. Ory DS. Nuclear receptor signaling in the control of cholesterol homeostasis:have the orphans found a home? *Circ Res* 2004; 95: 660-70.
6. Jacob S, Henriksen EJ, Schiemann AL, Simon I, Clancy DE, Tritschler HJ, Jung WI, Augustin HJ, Dietze GJ. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid. *Arzneimittelforschung.* 1995 Aug;45(8):872-4.
7. Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjöberg LB, Pedersen BK. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J Physiol.* 2004 Jul 15;558(Pt 2):633-45. Epub 2004 May 28.
8. Ivanova D, Vankova D, Nashar M. Agrimonie eupatoria tea consumption in relation to markers of inflammation, oxidative status and lipid metabolism in healthy subjects. *Arch Physiol Biochem.* 2013 Feb;119(1):32-7.
9. Bouwens M, Afman LA, Müller M. Fasting induces changes in peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles related to increases in

- fatty acid-oxidation: functional role of peroxisome proliferator-activated receptor in human peripheral blood mononuclear cells. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1515–23.
10. Walford RL, Mock D, MacCallum T, Laseter JL. Physiologic changes in humans subjected to severe, selective calorie restriction for two years in biosphere 2: health, aging, and toxicological perspectives. *Toxicol Sci*. 1999 Dec;52(2 Suppl):61-5.
11. Van Ommen B, Keijer J, Kleemann R, Elliott R, Drevon CA, McArdle H, Gibney M, Müller M. The challenges for molecular nutrition research 2: quantification of the nutritional phenotype. *Genes Nutr* (2008) 3:51–59.
12. Van Dijk SJ., Mensink M, Esser D, Feskens EJM., Müller M, Afman LA. Responses to High-Fat Challenges Varying in Fat Type in Subjects with Different Metabolic Risk Phenotypes: A Randomized Trial. *PLoS One*. 2012;7(7):e41388.
13. Gower BA, Alvarez JA, Bush NC, Hunter GR. Insulin sensitivity affects propensity to obesity in an ethnic-specific manner: results from two controlled weight loss intervention studies. *Nutr Metab (Lond)*. 2013; 10: 3.
14. Norheim F, Gjelstad IMF., Hjorth M, Vinknes KJ, Langleite TM, Holen T, Jensen J, Dalen KT, Karlsen AS, Kielland A, Rustan AC, Drevon CA. Molecular Nutrition Research—The Modern Way Of Performing Nutritional Science. *Nutrients* 2012, 4, 1898–1944.
15. Andersen LF, Solvoll K, Drevon CA. Very-long-chain n-3 fatty acids as biomarkers for intake of fish and n-3 fatty acid concentrates. *Am J Clin Nutr* September 1996 vol. 64 no. 3 305-311.

Минимално инвазивно възстановяване на ендодонтски лекувани дъвкателни зъби

Стела Ничева¹, Иван Филипов²

¹МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра по оперативно зъболечение и ендодонтия, докторант

²МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра по оперативно зъболечение и ендодонтия, доцент, ръководител на докторантурата

e-mail: stellaanik@yahoo.com

Въведение

Възстановяването на ендодонтски лекувани дъвкателни зъби (ЕЛДЗ) е предизвикателство предвид по-малката им устойчивост в сравнение с виталните в резултат на загубените зъбни тъкани. Традиционен и все още широко прилаган възстановителен подход представляват обвивните корони. Далеч по-консервативна и съвременна алтернатива предоставят адхезивните възстановявания от композит и керамика (1), които в биомиметичен аспект имитират структурните, механични и физични характеристики на емайла и дентина. Главното предимство на тези биоматериали е съхраняването на здрави зъбни тъкани (2), което от своя страна е прието за основен фактор, повлияващ преживяемостта на ендодонтски лекуваните зъби (ЕЛЗ) (3).

Директни композити като средство за възстановяване

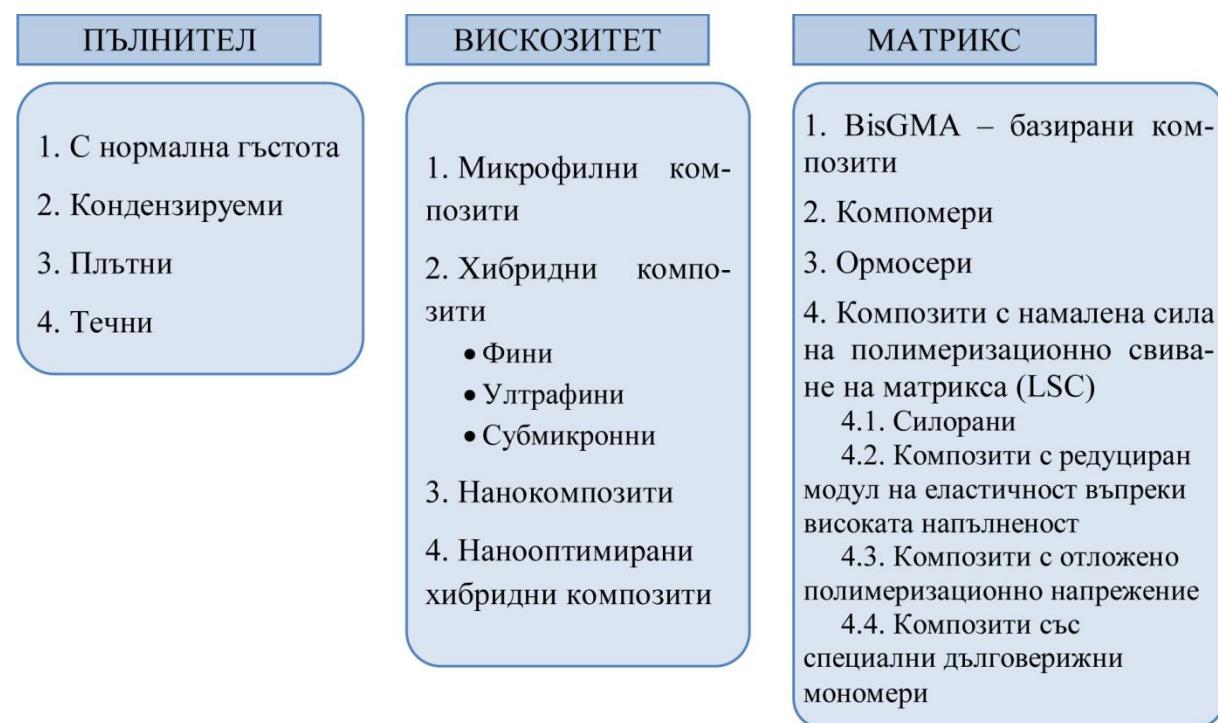
Денталните композити са въведени средата на 60-те години първо като средство за възстановяване на фронтални зъби (4). Днес възстановяването на обширно разрушени ЕЛДЗ е една от последните области, в която директните композиционни материали (КМ) си проправят уверено път. В продължение на дълги години директните адхезивни възстано-

вявания са се прилагали при фронтални и дистални зъби с консервативен ендодонтски достъп и интактни маргинални гребени (5,6). Обвивни възстановявания са били средството на избор, когато зъбите – фронтални и дистални – са били отслабени от допълнителни кавитети (7). С усъвършенстването на адхезивните системи през последното десетилетие, започват да се предлагат алтернативни техники за реконструкция на обширно разрушени зъби, целящи съхраняване и укрепване на останалите здрави тъкани (8,9,10). Модифицираните през 2001 г. от ADA насоки в програмата за одобрение на дентални композити за дистални възстановявания включват оценка в рамките на 18 месеца с общо максимално износване ненадвишаващо 50 μm, изменено в течение на 1 година от 6-я до 18-я месец. Днес този критерий се покрива от практически всички композити на пазара (11). През 2006 г. Deliperi и кол. (9) изказват становището, че при подходящи случаи и техника директно бондваните композити са ефективни при възстановявания на фрактурирани или липсващи туберкули, редуциращи по този начин необходимата препарация за заместване на фрактурирания туберкул и даващи на пациента алтернатива на индиректната възстановителна опция. Укрепването на

зъбните структури и увеличаването на фрактурната им резистентност е резултат от адхезивната връзка, обединяваща в едно цяло КМ и твърди зъбни тъкани и свеждаща до минимум необходимостта от препарация. Консервативната и естетична природа на директните КМ често позволява супрагингивално разполагане, което не е възможно при други възстановителни материали, правещо границите на реставрацията достъпни за адекватна хигиена и по-малко податливи на

възпаление.

От момента на своето създаване КМ са претърпели толкова мащабна еволюция, че отдиференцирането им само на база характеристика на неорганичния пълнител е вече невъзможно. Затова Ernst (12) предлага нова класификация (фиг. 1), която илюстрира етапите на усъвършенстване, засягащи едновременно вискозитета, пълнителя и химическа структура на матрикса на тези материали.



Фиг. 1. Класификация на композитите по Ernst.

Вискозитет

Пример за модификация на вискозитета и специално създадени за възстановявания в силно натоварените дистални области на съзъбието са кондензируемите композити (13). Те се обособяват като група през 1997 с въвеждането на Solitaire и веднага привличат голямо внимание. След него на пазара се появяват Surefil/DENTSPLY; Prodigy Condensable/

Kerr; Alert/Jeneric Pentron; Filtek P60/3M ESPE. Техният пълнител са стъклени сферични частици и фибри (13) или поръзни пълнители (14), разположени в химически модифициран пластмасов матрикс, придаващ им плътна консистенция и минимално свиване (15). Продуктите твърдят, че е улеснено създаването на адекватен интерпроксимален контур и контакт, тъй като кон-

системацията и усещането при работа с тях са подобни на амалгамата (16). На това мнение са и отделни автори (17,18), изтъквачи улесненото им адаптиране и незалепване за инструмента за разлика от хибридните композити и запазването на приданената им форма. Важни качества на тези материали са голямата дълбочина на полимеризация – до 5 mm, малкото полимерационно свиване, рентгеноконтрастността и малката изтриваемост от 3.5 μ m на година, която е почти еднаква с тази на амалгамата (15). Въпреки увеличената напълненост, изследвания за преживяемост показват, че механичните качества на кондензирамите композити не изглежда да превъзхождат тези на универсалните хибридни композити (19,20,21). Спорно е дали отделно нанесените слоеве се свързват адекватно помежду си поради малкото количество кислородно инхибиран слой. Освен това голямата вискозност затруднява адаптацията им към бондинг агента и стените на препарацията (18). Адхезивният слой не е в състояние да устои на силите на полимерационно свиване при граници на възстановяването в дентин (17). Това е важен фактор, който обяснява асоциираното с тези материали микропросмукване, най-вече по границите на проксималните участъци на II клас възстановявания, където е трудно да се установи дали композитът е адаптиран добре към всички линейни ъгли (17,22). Като обобщение подобряването на качествата и техниките за нанасяне на КМ е редуцирало нуждата от кондензирами такива. Няколко години след въвеждането на кондензирамите композити започва навлизането на нова група материали, които имат висока напълненост и подобна на кондензирамите

композити консистенция, но се означават като пълни композити. Такива са Grandio (VOCO, 2003), Premise (Kerr, 2004), Tetric EvoCeram (Ivoclar Vivadent, 2005), Venus Diamond (Heraeus Kulzer, 2009) (12).

Пълнител

Една от устойчивите промени при КМ, довела до възможността за приложението им при дъвкателни зъби, е свързана с непрестанната редукция на размера на пълнежните частици до нанометрично ниво. Оптимизирането на пълнителя при хибридните композити е подобрило полириемостта, устойчивостта на фрактуриране и изтриване, манипулативните качества, цялостното клинично поведение и е редуцирало полимерационното свиване до 2% (23). Миди-хибридните композити, познати още като фини, са с големина на частиците $< 5 \mu$ m, мини-хибридните композити (ултрафини) са с частици $< 3 \mu$ m и микро-хибридните или субмикронните хибридни композити са със средна големина на пълнителя $< 1 \mu$ m. Нанокомпозитите навлизат в употреба 2001 г. с първия си представител – Filtek Supreme (3M ESPE). Нанотехнологията е интегрирана и при голяма част от хибридните композити с цел увеличаване на тяхната напълненост и с това подобряване на физичните им характеристики (Grandio (VOCO), Premise (Kerr), Venus Diamond (Heraeus Kulzer)).

Матрикс

Новите тенденции в усъвършенстването на композитите залагат на модификации в органичния матрикс. Матриксът на ормосерите се състои от неорганични Si-O-вериги и конвенционални органич-

ни компоненти. Тяхно предимството е по-пълната полимеризация поради неорганично-органичната природа на матрикса им. Наличните на пазара ормосери са Admira на VOCO и CeramX на DENTSPLY. ORMOCER е абревиатура на органично модифицирана керамика. Прикрепването на полимеризираща група към изходния дериват alkoxy silane, хидролизата и кондензацията водят до формиране на олигомерна Si-O-Si-наноструктура (24). Тези олигомери заместват конвенционалните мономери при композитите. При полимеризация на функционалните групи във втория етап се формира тридимензионална мрежа. Така ормосерите се състоят от дълъг „гръбнак“ от силиций вместо от въглерод, върху който са прикрепени страннични вериги, съдържащи двойни въглеродни връзки. Това позволява полимеризация посредством конвенционални за възстановителната дентална медицина фотоинциатори. По-големият размер на мономерните молекули, който може да редуцира полимеризационното свиване, износването и изльчването на мономери в устната кухина прави ормосерите интересни материали като матрица за денталните композити. Това може да е причината за тяхната увеличена биосъвместимост (25).

Недостатък на директната техника при обширни дефекти остава полимеризационния стрес, който е функция на полимеризационното свиване и модула на еластичност (26). При редуциране на полимеризационното свиване чрез по-висока напълненост на композита нараства и неговият модул на еластичност. По-риgidният материал придава с по-голяма сила напреженията при полимеризация върху стените на кавитета и ре-

ално не настъпва голяма промяна в полимеризационния стрес. Затова и най-новите изследвания са насочени към композити с намалена сила на полимеризационно свиване на матрикса. Това води до обособяването на хетерогенна група материали, наречени Low Shrinkage Composite (LSC) (27), чиято цел е предотвратяване нарушаването на маргиналното запечатване (28). При силораниците за първи път има пълна промяна на органичната компонента (29). Въпреки това при Silorane LS не се наблюдава действително намаляване на полимеризационния стрес (30). Към тази група спада и въведеният от DENTSPLY SDR (Smart Dentin Replacement). Той е с променена консистенция, подобно на течните композити, с което се подобрява адаптирането и манипулативните характеристики на материала. Същевременно полимеризационният стрес е еднакъв с този на конвенционалните композити благодарение на вградения в уретановия диметакрилат модулатор на полимеризацията и удължаване достигането на гел-фазата в композитната мрежа. SDR остава по-дълго време еластичен, с което се постига „химически мек старт на полимеризацията“ (31).

Пример за композит със специален дъловерижен мономер е Kalore на GC. Модифицираната високомолекулна уретандиметакрилатна смола DX511 („DuPont“-мономер) в комбинация с преполимеризати редуцират както полимеризационното свиване, така и полимеризационния стрес. Все още липсват изчерпателни данни за механичните характеристики на материала.

При Premise високата напълненост е резултат от интегрирането на преполимеризати, с което не се променя модулът

на еластичност и така се редуцира полимеризационният стрес.

Актуално изследвания на Klautau и кол. (32) не намира разлика в маргиналната адаптация на LSC-композитите в сравнение с конвенционалните и течните нанокомпозити. Van Ende и кол. (33) също не откриват повишена ефективност на LSC-композитите в сравнение с конвенционалните композити в предотвратяване на нежеланите ефекти на полимеризационния стрес.

Недостатъци при директните композити

Възпроизвеждането на коректна физиологична форма е критично за дълготрайния успех на възстановяването. Свръхконтурирането е една от най-често срещаните грешки при изработването на директни композитни възстановявания. Ажустиращите процедури нерядко компрометират сложната анатомия на зъба и застрашават маргиналния и повърхностен интегритет. В условията на затруднени видимост и достъп в дисталните участъци на съзъбието, адекватните финирни и полирни процедури представляват голямо предизвикателство.

Полимеризационното свиване остава най-проблемната характеристика на КМ (34), която все още налага ограничения в прилагането на директните естетични възстановителни техники (17,35,36). То е резултат от по-близкото разположение на мономерните единици в полимеризирания матрикс, отколкото в изходния мономер (34). От тук произтичат и други проблеми, асоциирани с композитните възстановявания – маргинално оцветяване, микропросмукване, формиране на процепи, вторичен кариес (37-40).

КМ абсорбират течности от околната

среда с времето, предизвикващо хигроскопична експанзия (37). Тя би могла да компенсира ефекта от полимеризационното свиване, но с много малка скорост (41).

Други фактори, потенциално увреждащи маргиналната адаптация на КМ, са финирните и полирни процедури. Топлината, генерирана при полиране, не се пренася във вътрешността на възстановяването, а се ограничава до повърхностния слой и ръбовете му, тъй като КМ са лоши проводници. Дефекти във връзката твърди зъбни тъкани – възстановяване могат да се видят като бяла ивица непосредствено след полиране и с времето да доведат до маргинално оцветяване (42).

В настоящия момент КМ са се превърнали в първо средство на избор за директни дистални възстановявания (43). Анализът на клинични проучвания показва, че едва 4% до 8% от композитните възстановявания при дъвкателни зъби са развили вторичен кариес за период от 10 години (44-47). Обстойно ревю на дългосрочни клинични проучвания (48) с продължителност поне 5 години, публикувани между 1996 и 2011 г., засягащи дистални композитни възстановявания, посочва годишен неуспех 1%-3% за витални зъби и 2%-12.4% за девитализирани. По-големия процент неуспех при последните авторите отдават на по-обширната загуба на тъкан при ендодонтски лекуваните зъби.

Индиректни композити

Недостатъците на директните композитни възстановявания при обширни дефекти са причина за въвеждането на полудиректни и индиректни техники, първите от които намират вече ограничено приложение главно поради ретенция на възстановяванията при подкопавания и

медиооклузодистални (МОД) кавитети в резултат на полимеризационното свиване. Съществуването им се дължи на факта, че физичните качества на композитните възстановявания се подобряват при липса на празници и максимална полимеризация на органичната матрица, което се постига в лабораторни условия при прилагане на полимеризация под налягане, вакуум, инертен газ, интензивна светлина, топлина или комбинация от тях (49).

Индиректните композити, наричани още протетични или лабораторни, са представени от Morgmann (1982) в Германия и Touati и Pissis (50) във Франция. Първото поколение материали представлява микрофилна индиректна система със сила на огъване от 60 до 80 MPa, модул на еластичност 2.0-3.5 GPa, повече от 50 об% органичен матрикс и пълнители със среден размер 0.04 μm. (51) Прилагали се или с полуиндивидуална или с индиректна техника. (52). Техните недостатъци се изразявали в неадекватни механични характеристики, слаба резистентност на изтриване и нестабилност на цвета, което води до въвеждане на второ поколение индиректни системи през 1990 г. (51). При тях е приложена хибридизация на композита и керамична технология (53). Тези материали са със средно 66об% неорганичен пълнител и съответно подобрена устойчивост на износване, редуцирано полимеризационно свиване, подобрени блясък и полируемост. Силата на огъване вече е между 120 и 160 MPa, а модулът на еластичност – 8.5-12 GPa. Те се класифицират като хибридни индиректни композити (размерът на неорганичния пълнител > 1.0 μm), микрохидридни (частици < 1.0 μm) и нанохидридни (< 0.4 μm).

Съществуват и трети вид индиректни композитни системи, които са най-скоро въведени. Те са с по-добри характеристики от първо поколение материали, но не притежават всички качества на второ поколение композити и са наречени междинни (intermediate laboratory composite resins) (54). Пример за такъв материал е In:joy/DeTrey.

Съставът на индиректните композити е сходен с тази на директните, различавайки се от тях по употребата на различни методи за допълнителна полимеризация, което позволява по-висока степен на конверсия (55).

Индиректните възстановявания имат следните предимства пред директните: подобрена маргинална адаптация и редуцирано микропросмукване като резултат от липсата на полимеризационно свиване; възстановяване на правилен апроексимален контакт и контур, предвидимо адекватна анатомична форма и оклузален релеф, по-добра степен на полимеризация и подобрена биосъвместимост, всичко това водейки до удължен клиничен живот на възстановяването (47). Към това трябва да се добавят лесното им ажустиране, ниската абразивност по отношение на антагонистите, превъзходната естетика и потенциалът им за поправка (56). Безспорно най-голямото предимство на индиректната техника е редукцията на стреса в областта на адхезивния интерфейс, тъй като полимеризационното свиване е ограничено само в рамките на композитния цимент (57).

Gohring et al (58) провеждат лабораторно износването на композити и откриват, че износостойчивостта на лабораторните композити е сравнима с тази на емайла, когато антагонист е естествения емайл.

Suzuki et al (59) сравняват износостойчивостта и абразивността на индиректни композити със златни сплави. Sculpture, Belleglass and Cristobal Plus показват сходна износостойчивост като златото. Авторите докладват също, че антагонирацият емайл е абразиран от композити с висока напълненост.

Високата степен на конверсия води и до нежелани резултати. Основен недостатък на лабораторните композити, критичен за ефективността на адхезивната връзка, е силно редуцирания брой активни свободни радикали, достъпни за реакция с мономерите на бондинг системата/самоадхезивния цимент (60). Това е наложило търсенето на средства за активиране на вътрешната повърхност на тези реставрации. Лабораторният композит може да се третира с пясъкоструене, флуороводородна киселина, силанов свързващ агент или комбинация от тях (61). Тези обработки почиват на различен принцип, но имат една основна цел – повишаване силата на връзката между лабораторния композит и циментиращия агент. Докато въздушната абразия произвежда грапава повърхност, силановият агент създава химична адхезия между неорганичния пълнител и органичната фаза на бондинг агента/композитния цимент. Флуороводородната киселина, прилагана при ецване на керамични реставрации, не се е показала ефективна в подготовката на неорганичния пълнител за здрава връзка с композитния цимент (62).

Постигането на идеална маргинална адаптация с индиректни композити се счита за предизвикателство, когато гингивалната граница е локализирана в дентин (49). На този проблем, обаче, вече е предложено решение и то е повдигане на гингивалния праг от интракревикуларна

до супрагингивална позиция чрез апликация на директен композит (течен или с обичайна гъстота). Методът се нарича „margin elevation“ или „margin relocation“. Това същевременно е лесно изпълнима неинвазивна алтернатива на хирургично удължаване на клиничната корона.

Veneziani (63) предлага класификация на адхезивните възстановявания със субгингивални гигивални граници според възможността за изолация с кофердам и биологичната ширина и обособява три степени и подхода:

1 степен: Коронарна релокация на гингивалната граница с 1-1.5 mm директен композит. Подходът е приложим при възможност за изолация на оперативното поле с кофердам.

2 степен: Хирургично разкриване и релокация на гингивалната граница – при невъзможност за изолацията ѝ с кофердам, но съхранена биологична ширина.

3 степен: Хирургично удължаване на клинична корона – при необходимост от създаване на адекватна дистанция между нивото на костния гребен и границата на планираното възстановяване.

Композит срещу керамика

В настоящия момент съществуват три варианта на частично дистално естетично възстановяване: директен композит, индиректен композит и керамика. Керамичните възстановявания безспорно са отлични, но също така скъпи, с много чувствителна технология, трудни за поправка и износват антагонистите, особено ако са финирани неправилно. Предимствата на композитните индиректни възстановявания пред керамичните са абсорбирането на стреса при натоварване, ниската абразивност по отношение на антагонистите, икономическата им

изгодност и лесната им поправка.

Твърдостта на керамиката и високият и модул на еластичност водят до ниска абсорбция на дъвкателния стрес. Силите не се разпределят към съседните зъби в зъбната дъга както е при еластичната деформация на естествените твърди зъбни тъкани и се насочват апикално. Композитните материали притежават по-голям капацитет да абсорбират компресивно натоварване и редуцират влиянието на упражнените сили 57% повече, отколкото порцелана (64).

Поради сходната композиция на адхезивните цименти и КМ, маргиналната адаптация на лабораторните композити е по-добра от тази на керамиката (65). Порцеланът главно дефектира в резултат на своята трошливост, докато дуктилните материали, каквото са денталните композити, разполагат с пластичност, която редуцира концентрацията на стрес при върха на евентуален процеп. Индиректните композити притежават по-устойчиви на фрактуриране ръбове, отколкото изцялокерамичните възстановявания (24, 66). Доказано е, че ръбовете на belleGlass® са по-устойчиви от тези на керамика. Тази устойчивост повлиява способността на материала да съхранява маргиналния интегритет под оклuzално натоварване (67) и осигурява продължителното безпроблемно функциониране на възстановяването.

Индиректните композити предлагат по-голяма резистентност на дебондинг. El Zohairy и кол (68) изследват силата на връзката между композитен цимент и съответно CAD/CAM – фрезован композит и керамика. Авторите съобщават, че по-добра адхезия е показал композитния материал вероятно поради сходния модул на еластичност между композитен

цимент и възстановяване. Burke EJ et al. (69) заявяват, че индиректните композити не притежават недостатъците на изцялокерамичните корони и инлеи, а именно клиничен неуспех в резултат на фрактура и дълги лабораторни процедури. Композитните инлеи са едновременно по-достъпни и лесни за приложение.

Механичните качества на керамиката са неоспоримо по-високи от тези на денталните композити, но те имат своите индикации и преимущества. Можем да обобщим, че лабораторните композити са естетична алтернатива на керамичните възстановявания, която предстои в бъдеще да се доказва и навлиза все повече.

Обивните корони са средство на избор, когато липсват достатъчно коронарни зъбни тъкани за по-консервативно възстановяване (70). Дали, обаче, минимално инвазивните възстановявания имат по-добра дълготрайна прогноза? Ретроспективно проучване, обхващащо 400 ЕЛЗ за период от 9 години докладва 6 пъти по-добра преживяемост на тези с обивни корони в сравнение с възстановените с композит или амалгама (71). Важно обстоятелство е, че директните възстановявания в проучването са интракоронарни и с това предразполагат ЕЛЗ към фрактури. Покриването на туберкулите при ЕЛЗ понастоящем е практически общоприето правило, подобряващо прогнозата им (72). Въпреки това Manocci и кол. (73) не откриват разлика в 3-годишното клинично представяне на ендодонтски лекувани премолари, възстановени съответно с фиброщифт/директен композит без туберкулна защита и фиброщифт/директен композит/обивна корона. Липсата на вариации би могла да се дължи на сравнително краткия период на проследяване.

Все още липсват проспективни клинични проучвания, оценяващи представянето на композитни или керамични онлеи при ЕЛДЗ.

Клиничен случай 1

Пациент на 25 години с обширно композитно възстановяване на зъб 46 (фиг. 1) се яви в катедрата по Оперативно зъболечение и ендодонтия с молба за подмяна на обтурацията поради неестествен вид и задържане на храна. След отстраняване на възстановяването, ендодонтско релечение и минимално инвазивна препарация (фиг. 2), зъб 46 беше възстановен с адхезивна техника и директен композит (комбинация от SDR и CeramX Mono, Dentsply) (фиг. 3). На контролните прегледи на 6-ти и 12-ти месец (фиг. 4,5) пациентът не съобщи за оплаквания, а възстановяването показа отлични клинични резултати.



Фиг. 1. Изходно състояние.



Фиг. 2. Зъб 46 след приключване на ендодонтското релечение.



Фиг. 3. Директно възстановяване с КМ.



Фиг. 4. 6-месечна контрола.



Фиг. 5. 12-месечна контрола.

Клиничен случай 2

26-годишна пациентка пожела подмяна на обтурация на зъб 26 (фиг. 6) поради задържане на храна и кървене от венеца. Зъбът е бил ендодонтски лекуван преди повече от 10 години. След отстраняване на старото възстановяване и апликация на SDR за редуциране обема на онлея, придаване на адекватна геометрия на препарацията и имедиатно запечатване на дентина, беше извършена препара-

ция за индиректно адхезивно възстановяване (фиг. 7). Композитният онлей (In:Joy, Dentsply) (фиг. 8) беше циментиран със самоадхезивен композитен цимент (SmartCem2, Dentsply). На контролните прегледи след седмица, 6 и 12 месеца възстановяването бяха отчетени отлични клинични резултати.



Фиг. 6. Изходно състояние на зъб 26.



Фиг. 7. Препарация.



Фиг. 8. Композитен онлей.



Фиг. 9. Седмица след циментиране.



Фиг. 10. 6-месечна контрола



Фиг. 11. 12-месечна контрола.

Литература

1. Magne P. Composite resins and bonded porcelain: the postamalgam era? J Calif Dent Assoc. 2006 Feb;34(2):135-47.
2. Edelhoff D, Sorensen JA. Tooth structure removal associated with various preparation designs for posterior teeth. Int J Periodontics Restorative Dent. 2002;22:241-249.
3. Wahab FK: Restoring of endodontically treated tooth. Concepts and techniques. The Saudi Dental Journal 2004; 16(2): 61-69.
4. Bowen RL. Dental filling material comprising vinyl siloxane treated fused silica and a binder Bis GMA. US patent 3 066 112. November, 1962.
5. Losche, G. M. Restoration of the endodontically treated tooth: Adhesion vs mechanical retention. In Roulet, J. F. and M. Degrange . Adhesion: The

- Silent Revolution in Dentistry. Chicago Quintessence 2000; 329–353.
6. Reeh ES, Messer HH, Douglas WH. Reduction in tooth stiffness as a result of endodontic and restorative procedures. *J Endod.* 1989 Nov;15(11):512-6.
 7. Ross IF. Fracture susceptibility of endodontically-treated teeth. *J Endod.* 1980; 6(5) 560-565.
 8. Deliperi S, Bardwell DN. Two-year clinical evaluationof non-vital tooth whitening and resin composite restorations. *J Esthet Restor Dent.* 2005; 17(6) 369-379.
 9. Deliperi S, Bardwell DN. Clinical evaluation of direct cuspal coverage with posterior composite resin restorations. *J Esthet Restor Dent.* 2006;18(5):256-65.
 10. Liebenberg WH. Assuring restorative integrity inextensive posterior resin restorations: Pushing the envelope. *Quintessence Int.* 2000 Mar;31(3):153-64.
 11. Ferracane JL. Is the wear of dental composites still a clinical concern? Is there still a need for in vitro wear simulating devices? *Dent Mater.* 2006 Aug;22(8):689-92.
 12. Ernst, C.P.: Update Komposite – Teil 1. ZMK 2010; 4:198 – 207.
 13. И. Филипов, Ст. Владилоров. Кондензиращи се композиционни материали – физикомеханични и биологични качества. Клинично приложение. Зъболекарски преглед 2007; Том 89.
 14. Fortin D , Vargas MA. The spectrum of composites: newtechniques and materials. *J Am Dent Assoc.* 2000;131:26S-30S.
 15. Craig RG, Powers JM. In *Restorative Dental Materials* 2002; 11thed. Mosby, USA, p232-257.
 16. Manhart J, Garcia-Godoy F, Hickel R. Direct posteriorrestorations: clinical results and new developments. *Dent Clin N Am.* 2002;46:303-339.
 17. Loguercio AD et al. Microleakage of packable composite in Class 2 restorations. *Quintessence Int.* 2004;35:29–34.
 18. Meiers JC, Kazemi R, Meier CD. Microleakage of packable composite resins. *Oper Dent* 2001; 26:121-126.
 19. Van Noort R. In *Introduction to Dental Materials*. 2002;2nd ed. Mosby,USA, p96-123.
 20. Shi L et al. Evaluation of packable and conventional hybrid resin composites in Class I restorations: three-year results of a randomized, double-blind and controlled clinical trial. *Oper Dent.* 2010;35(1):11-19.
 21. Cobb DS et al. The physical properties of packable and conventional posterior resin-based composites: a comparison. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(11): 1610-5.
 22. Agosta C, Estafan D. Eliminating microleakage from thecomposite resin system. *Gen Dent.* 2003;Nov/Dec:506-509.
 23. Chalifoux PR.Aesthetic guidelines for posterior composite restorations.Pract Periodontics Aesthet Dent. 1996 Jan-Feb;8(1):39-48.
 24. Manhart J, Kunzelmann KH, Chen HY, Hickel R. Mechanical properties and wear behavior of light cured packable composite resins. *Dent Mater* 2000 Jan.; 16 (1):33-40.
 25. Bouillaguet S, Shaw L, Gonzalez L, Wataha JC, Krejci I. Longterm cytotoxicity of resin-based dental restorative materials. *Journal of Oral Rehabilitation* 2002;29:7–13.
 26. Giachetti L, Scaminaci Russo D, Bambi C, Grandini R. A review of polymerization shrinkage stress: current techniques for posterior direct resin restorations. *J Contemp Dent Pract.* 2006 Sep 1;7(4):79-88.
 27. Tantbirojn D et al. Do low-shrink composites reduce polymerization shrinkage effects? *J Dent Res.* 2011 May;90(5):596-601.
 28. Cadenaro M et al. Assessment of polymerization contraction stressof three composite resins. *Dent Mater.* 2008 May;24(5):681-5.
 29. Филипов И, Петкова Д. Тенденции в развитието на композиционните материали за обтуриране на дистални зъби. Дентална медицина 2009; 1:60-66
 30. Weinmann W, Thalacker C, Guggenberger R. Siloranes in dental composites.Dent Mater. 2005;21:68-74.
 31. Rullmann I et al. Photoelastic determination of polymerization shrinkage stress in low-shrinkage resin composites. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2012;122(4):294-9.
 32. Klautau EB et al. Low shrinkage composite resins: influence on sealing ability in unfavorable C-factor cavities. *Braz Oral Res.* 2011 Jan-Feb;25(1):5-12.
 33. Van Ende A, De Munck J, Mine A, Lambrechts P, Van Meerbeek B. Does a low-shrinking composite induce less stress at the adhesive interface? *Dent Mater.* 2010 Mar;26(3):215-22.
 34. Radz GM. Composite resins in 2013: an update on their progress. *Compend Contin Educ Dent.* 2013 Jan;34(1):48-51.
 35. Yazici RA, Celik C, Ozgunaltay G. Microleakage of differentresin composite types. *Quint Int.* 2004; 23(10):790-794.
 36. Yap AUJ et al. Polymerization shrinkage of visible-light-cure composites. *Oper Dent.* 2000; 25:98-103.
 37. Powers JM, Craig RG, Sakaguchi RL. Craig's restorative dental materials. 2006; 2nd ed. St. Louis, Mo. ; London: Elsevier Mosby
 38. Ferracane JL. Buonocore Lecture. Placing dental composites—a stressful experience. *Oper Dent.* 2008; 33(3):247-257.
 39. Schneider LF, Cavalcante LM, Silikas N. Shrinkage StressesGenerated during Resin-Composite Applications: A Review. *J DentBiomech* 2010;131630.
 40. Shawkat ES et al. Oxygen inhibition and

- incremental layer bond strengths of resin composites. *Dent Mater.* 2009 Nov;25(11):1338-46.
41. Yap AU, Shah KC, Chew CL. Marginal gap formation of composites in dentine: effect of water storage. *J Oral Rehabil.* 2003; 30(3):236-242.
 42. Schmidlin PR, Gohring TN. Finishing tooth-colored restorations in vitro: an index of surface alteration and finish-line destruction. *Oper Dent.* 2004; 29(1):80-86.
 43. DeMarco FF et al. Clinical evaluation of posterior composite restorations: 16 years follow-up. *J Dent Res* 2005;84A:167.
 44. Hickel R, Manhart J. Longevity of restorations in posteriorteeth and reasons for failure. *J Adhes Dent.* 2001; 3(1):45-64
 45. Hickel R, Manhart J, Garcia-Godoy F. Clinical results and new developments of direct posterior restorations. *Am J Dent.* 2000; 13(Spec No):41D-54D
 46. Manhart J, Hickel R. Longevity of restorations. In: Wilson HF, Roulet J-F, Fuzzi M (eds) *Advances in operative dentistry-Challenges of the future.* Vol 2. Quintessence 2001, Chicago, pp. 237-304
 47. Manhart J et al. Buonocore memorial lecture. Review of the clinical survival of direct and indirect restorations in posterior teeth of the permanent dentition. *Oper Dent.* 2004; 29(5):481-508.
 48. Demarco FF, Corrêa MB, Cenci MS, Moraes RR, Opdam NJ. Longevity of posterior composite restorations: not only a matter of materials. *Dent Mater.* 2012 Jan;28(1):87-101.
 49. Soares CJ et al. Mechanical properties of light-cured composites polymerized with several additional post-curing methods. *Oper Dent.* 2005;30(3):389-94.
 50. Touati B, Pissis P. Bonded inlays of composite resins. *Cah Prothese* 1984;12(48):29-59.
 51. Touati B. The evolution of aesthetic restorative materials for inlays and onlays: a review. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 1996;8(7):657-66.
 52. Garber DA, Goldstein RE. Porcelain and Composite inlays and onlays. Illinois: Quintessence Publishing Co Inc; 1994. pp. 117-33.
 53. Nash R. Composite resin: indirect technique restorations. In: Aschheim KW, Dale BG, eds. *Esthetic Dentistry: A Clinical Approach to Techniques and Materials.* 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby Publishing; 2001:97-112.
 54. Borba M, Della Bona A, Cecchetti D. Flexural strength and hardness of direct and indirect composites. *Braz Oral Res.* 2009 Jan-Mar;23(1):5-10.
 55. Knobloch LA, Kerby RE, Clelland N, Lee J. Hardness and degree of conversion of posterior packable composites. *Oper Dent.* 2004 Nov-Dec;29(6):642-9.
 56. Türkmen C et al. Tensile bond strength of indirect composites luted with three new self-adhesive resin cements to dentin. *J Appl Oral Sci.* 2011 Aug;19(4):363-9.
 57. Lopes M B et al. Bond strength evaluation of direct and indirect composite restorations. *Arquivos em Odontologia.* 2006;42:257-336.
 58. Gohring TN, Besek MJ, Schmidlin PR. Attritional wear and abrasive surface alterations of composite resin materials in vitro. *J Dent* 2002;30(23) : 119-27.
 59. Suzuki S et al. In vitro wear of indirect composite restoratives. *J Prosthet Dent* 2002;88(4):431-6.
 60. Peutzfeldt A, Asmussen E. The effect of postcuring on quantity of remaining double bonds, mechanical properties, and in vitro wear of tworesin composites. *J Dent.* 2000;28, 447-452.
 61. Hikita K et al. Bonding effectiveness of adhesive luting agentsto enamel and dentin. *Dent Mater.* 2007;23:71-80.
 62. Soares CJ et al. Effects of surface treatments of laboratory-fabricated composites on the microtensile bond strength to a luting resin cement. *J Appl Oral Sci.* 2004;12:45-50.
 63. Veneziani M. Adhesive restorations in the posterior area with subgingival cervical margins: new classification and differentiated treatment approach. *Eur J Esthet Dent.* 2010 Spring;5(1):50-76.
 64. Gracis SE et al. Shock-absorbing behavior of five restorative materials used on implants. *Int J Prosthodont.* 1991; 4(3): 282-291.
 65. Nandini S. Indirect resin composites. *J Conserv Dent.* 2010 Oct;13(4):184-94.
 66. Tsitrou EA, Northeast SE, Van Noort R. Brittleness index of machinable dental materials and its relation to the marginal chipping factor. *J Dent.* 2007;35:897-902.
 67. Ereifej N, Silikas N, Watts DC. Edge strength of indirect restorative materials. *J Dent.* 2009;37:799-806.
 68. El Zohairy AA et al. Microtensile bond strength testing of luting cements to prefabricated CAD/CAM ceramic and composite blocks. *Dent Mater.* 2003;19:575-83.
 69. Burke EJ, Qualtrough AJ. Aesthetic inlays: composite or ceramic? *Br Dent J* 1994;176(2):53-60.
 70. Walton RE, Torabinejad M. *Principles and Practice of Endodontics.* 3rd ed. 2002;269-281.
 71. Aquilino SA, Caplan DJ. Relationship between crown placement and the survival of endodontically treated teeth. *J Prosthet Dent* 2002; 87(3): 256-263.
 72. Ree M, Schwartz RS. The endo-restorative interface: current concepts. *Dent Clin North Am.* 2010 Apr;54(2):345-74.
 73. Mannocci F, Bertelli E, Sherriff M, Watson TF, Ford TR. Three-year clinical comparison of survival of endodontically treated teeth restored with either full cast coverage or with direct composite restoration. *J Prosthet Dent* 2002; 88(3): 297-301

Каква е вашата диагноза? (редки клинични случаи)

Десислава Ночева, Нина Вутова, Рени Христова, Христо Добрев

Катедра по дерматология и венерология, МУ – Пловдив

e-mail: hristo_dobrev@hotmail.com

Въведение

Диагностицирането представлява процес на идентифициране на заболяванията въз основа на техните обективни белези и субективни симптоми (1). Терминът произхожда от гръцките думи „dia”, означаваща „посредством” и „gnosis”, означаваща „знание”.

Поставянето на правилна диагноза често изисква способност за аналитично мислене, сравнима с тази на известния детектив Шерлок Холмс. Това особено важи за разпознаването на някои кожни състояния, диагностицирането на които може да наподобява разплитането на една загадка. Снемане на подробна анамнеза (събиране на улики) и извършване на обстоен преглед на кожата „от глава до пети” (оглед на мястото на произшествието) са необходими за да се определи етиологията на заболяването (откриване на извършителя). Дори когато обривът изглежда обичаен на пръв поглед, винаги съществува възможност за атипичност и приемане на погрешни заключения.

За да бъде като Шерлок Холмс дерматологът трябва да владее неговия научен метод и да умеет:

- да наблюдава, търси и открива детайлите;
- да събира и обединява фактите;
- да изгражда работна хипотеза;
- да проверява дали хипотезата му е правилна;

- да очаква всичко, защото истината понякога може да бъде невероятна.

Първата публикация озаглавена „Каква е вашата диагноза” („What's your diagnosis”) датира от 1950 г. (2). Оттогава досега в свободната база данни PubMed се откриват над 450 публикации от този тип. Рубриката има за цел да предложи на медицинските специалисти възможност да оценяват и усъвършенствуват своята способност за аналитично мислене при диагностициране на интересни клинични случаи.

В настоящата презентация ние представяме три редки клинични наблюдения за „разплитането” на които са били необходими детективски умения.

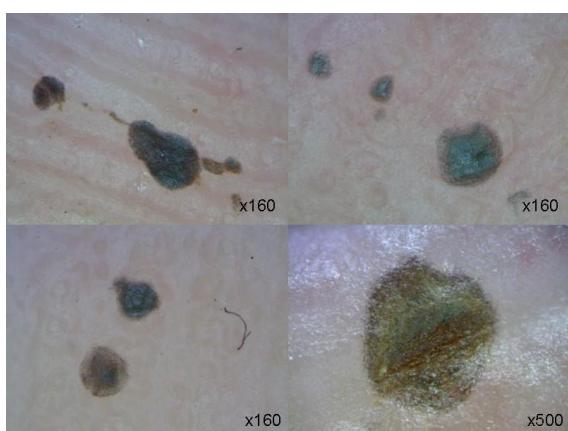
Случай 1

Мъж на 27 години, полицай. Обръща се към дерматолог по повод на внезапно появили се преди три дни малки черни точки по кожата на пръстите и длани на двете ръце. При дерматологичен преглед по кожата на пръстите на ръцете и длани се наблюдават множество пръснати хиперхромни макули с големина на главичка на топлийка (*Фигура 1*).

Дерматоскопското изследване показва наличие на окръглени сиво-зелениково-черни аморфни структури в повърхностния слой на кожата с диаметър 1-3 mm (*Фигура 2*).



Фиг. 1. Клиничен статус.



Фиг. 2. Дерматоскопска находка.

Каква е вашата диагноза? Lentiginosis eruptiva, ochronosis exogenica, argiria localisata, corpus alienum cutis или fingerprint dermatitis? Вярната диагноза е Fingerprint dermatitis.

Дискусия

Пациентът е полицай. По време на работа е помагал на свой колега при снемане на отпечатъци с помощта на специална пудра („Silver Special”), частички от която са попаднали по кожата на пръстите и ръцете му (*Фигура 3*).

Направената справка показва, че пудрата съдържа сребърен нитрат. Последният е известен с няколко приложения в областта на медицината. Използва се като локално антисептично средство за

профилактика на гонококова инфекция на очите при новородени (*ophthalmia neonatorum gonococcica*), в превръзки за лечение на рани и изгаряния (*Atrauman Ag*, Hartmann), за каутиризация на гранулационна тъкан и брадавици (т.н. „адски камък” в съчетание с калиев нитрат). В стоматологията той влиза в състава на живачно-сребърната амалгама. Използва се също в хистопатологията като специален метод за оцветяване и визуализиране на нервна тъкан, спирохети, лептоспири, ретикулни влакна.

В криминалистиката (1891 г.) сребърният нитрат се прилага като химически проявител за откриване на отпечатъци. Сребърните йони влизат в химическа реакция с хлоридите в потномастния секрет в следата от ръка и по този начин я оцветяват, като полученият безцветен сребърен хлорид се оцветява бързо в черно под въздействието на светлината.



Фиг. 3. Пудра за снемане на отпечатъци.

Още първите лечители (Ян Баптист ван Хелмонт и Франциск де ла Бое Силивий), които са прилагали сребърен нитрат, са описали, че при съприкосновение на кристалите с човешка кожа се полу-

чават „черни петна, а при по-дълъг контакт – дълбоки рани”. Сребърните съединения реагират с веществата в околната среда и формират черен сребърен сулфид. Когато това се случи с локално или системно приложен сребърен медикамент (напр. „colloidal silver”), се получава локално или обширно сиво оцветяване на кожата, склерите, ноктите и лигавиците (т.н. argyria) (3-7).

Протичане на случай №1. След две седмици настъпва спонтанно и пълно изчезване на хиперпигментните петна.

Случай №2

Момиче на 6 години. Родителите се обръщат към дерматолог по повод на



Фиг. 4. Клиничен статус.



Фиг. 5. Дерматоскопска находка (x160).

поява на малки червени петънца по кожата на лицето, предимно под очите. Няколко часа преди това детето се било задавило и кашляло продължително време. При дерматологичен преглед се наблюдава петехиален обрив по клепачите и под очите (Фигура 4).

При дерматоскопия се наблюдават еритемни макули с неправилна форма, неизбледняващи при витропресия (Фигура 5).

Каква е вашата диагноза – purpura infectiosa, purpura thrombocytopenica, meningococcemia, scorbut или coughing spots?

Вярната диагноза е Coughing spots („петна от кашлица”).

Дискусия

При пристъп от упорита кашлица (както и при продължително хълцане, плачене, смеене и повръщане), кръвта се задържа в капилярите на кожата на лицето. Под въздействие на повишеното вътрекапилярно налягане те се пропукват, което води до образуване на малки окръглени подкожни кръвоизливи с големина до 3 mm в диаметър (т.н. петехии). Новородените също могат да получат петехии по лицето след тежко раждане (с увиване на пъпната връв около

врата). Това състояние не представлява сериозен здравословен проблем и преминава безследно за няколко дни (8,9).

Протичане на случай №2. Обривът изчезва спонтанно след няколко дни.

Случай №3

Студентка на 23 год. Обръща се към дерматолог по повод зачеряване и оток на кожата на ноздрите и централната зона на горната устна под носа, придружени от парене и сърбеж. Вечерта преди появата на обрива е била до късно в дискотека с приятели (Фигура 6).



Фиг. 6. Клиничен статус три дни след началото на оплакванията.

Каква е вашата диагноза – dermatitis perioralis, dermatitis contacta, IPL dermatitis, plastic dish nasal dermatitis или poppers dermatitis? Върната диагнозата е Poppers dermatitis.

Дискусия

Пациентката се е изкушила да опита т.н. „Poppers”, но по невнимание е изляла течността върху устната си. „Poppers” е жаргонен термин, с който се обозначават различни съединения от групата на алкилираните нитрати (amyl nitrite, butyl nitrite, isopropyl nitrite и isobutyl nitrite). След инхилиране те водят до отпускане на гладките мускули в тялото. Намират приложение за лечение на angina pectoris

(намаляване констрикцията на коронарните съдове), за облекчаване на раждането (като мускулен релаксант), като антидот при отравяне с цианиди и като ободряващо и афродизиачно средство (Фигура 7).



Фиг. 7. Кутийка с капсули съдържащи amyl nitrite, произведени през 1910 г. в Лондон по поръчка на Министъра на корабоплаването от правителството на Турция. (Източник: интернет).

Желаните и търсени ефекти от приложението на „Poppers” включват възможен директен ефект върху мозъка, както и вазодилатация, сърцебиене, увеличаване на телесния кръвоток, придружено от усещане за топлина и възбуда, което обикновено продължава няколко минути. В резултат на отпускане на сфинктерите на ануса и вагината той води до увеличаване на сексуалното желание и възбуждане, придружени от усилен и продължителен оргазъм.



„Poppers” притежава и нежелани ефекти. При остро поемане може да настъпи асфиксия, аритмия, кардиоваскула-

рен шок, отравяне с въглероден окис, хепаторенална интоксикация, метхемоглобинемия, хемолиза, неврологична дисфункция. хроничната употреба може да доведе до трайно неврологично увреждане, имуносупресия, глаукома, загуба на зрение, еректилни проблеми. При аспирация се развива липоидна пневмония, а погълъщането може да доведе до летален изход (10-11). При попадане (разливане) на „Poppers” върху кожата и лигавиците се развива иритантен дерматит, представящ се със сърбящ еритем на мястото на контакта, вкл. до степен на изгаряне (12).

Днес Poppers е част от клубната култура. Продава се в sex-магазени и интернет, намира се в клубовете. Предлага се в шишенца, съдържащи жълтеникова течност, на цена около 10 лв./10 ml. Инхиалира се директно от шишенцето.

Протичане на случай №3 – Проведено е лечение с локален кортикостероид и антихистамин с бързо обратно развитие. Деклариран отказ от употреба на poppers в бъдеще.

Заключение

Пациентите се обръщат към лекар всеки със своята тревога. Понякога оп-

лакванията им са леки и незастрашаващи общото здраве, но поради своята необичайност те са породили значително беспокойство. Правилното диагностициране носи професионално удовлетворение на лекаря, а успешното излекуване – спокойствие и благодарност от страна на пациента. Нека обичаме професията си и да бъдем добри лекари.

Литература

1. Diagnosis.
(www.merriam-webster.com/dictionary/diagnosis)
2. What's your diagnosis? *Am Pract Dig Treat* 1950, 1 (7): 729-730.
3. Historical uses of silver.
(www.atomicsilver.info/historical-uses-of-silver.php)
4. Aoyagi H, Iwasaki S. Long-term Effect of Silver Powder *in vivo*. *Dental Materials Journal* 2008, 27 (4): 612-625.
5. History of colloidal silver.
(<http://true-colloidal-silver.com/history.html>)
6. Robinson-Bostom L, Pomerantz D, Wilkel C. et al. Localized argyria with pseudo-ochronosis. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46 (2): 222-227.
7. Argyria.
(www.thedoctorsdoctor.com/diseases/argyria.htm)
8. Stollery N. Photo quiz. Case 1. Petechiae caused by coughing. *Practitioner* 2007, 251 (1701): 31, 34.
9. Nicks J. Red Dots on Face.
(www.buzzle.com/articles/red-dots-on-face.htm)
Last Updated: 12/28/2011.
10. Poppers. (<http://en.wikipedia.org/wiki/poppers>)
11. Poppers.
www.thesite.org/drinkanddrugs/drugsafety/drugsatoz/poppers
12. Schauber J., Herzinger T. Poppers' dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2012, 37, 587-588.

Rib fractures in blunt chest trauma – the incidence and mechanism of injury

Ivan Novakov¹, Simeon Pechev², Spaska Koceva, Gabriela Raicheva², Iliyan Belev², Pavel Timonov³, Geori Petkov⁴

¹Department of Special Surgery, Medical University – Plovdiv

²Students – IV course of “Medicine” Medical University – Plovdiv

³Department of Pathology, Medical University – Plovdiv

⁴Department of Roentgenology and Radiology, Medical University – Plovdiv

e-mail: inovakov2003@yahoo.com

Introduction

Rib fractures are the most common injury in patients with blunt thoracic trauma. Up to 40% of all thoracic blunt trauma patients are presented with rib fractures (1,2,3,4,5,6). The road traffic injuries still remains the main cause of rib fractures. The majority of rib fractures are seen in patients at age ≤ 65 , with significantly dominance of the male gender (1,6,7,8,9,10).

The purpose of this retrospective study is to review the incidence and mechanism of rib fractures in blunt chest trauma (without major abdominal or brain injury), according to our clinical data.

Patients and Methods

Cohort of 212 patients with rib fractures after blunt chest trauma was included in this retrospective study (from January 2010 to December 2012, at Department of Thoracic Surgery, Medical University, Plovdiv, Bulgaria). Rib fractures were established by radiologic [Chest X-ray (CXR), Chest Computed Tomography (Chest-CT)] and autopsy assays. The gender, age, mechanism of injury and number of rib fractures were examined. Unpaired Student's t-test, with level of significance $p < 0,05$, was used to determine the difference of two sets of data in the study.

Results

The average age of the patients was 53,9 (range: 15 to 91 years). In table 1 are shown the patient's profile parameters, in association with patient's age. The cohort of our patients was divided in two aged groups: at age ≤ 65 and at age > 65 . The number of the patients at age ≤ 65 was significantly higher ($p < 0,05$) than the number of the patients aged > 65 : 147 (69,3%) vs. 65 (20,7%). Overall [161 (75,9%) vs. 51 (24,1%)], and for the each of the two aged groups, the number of the male was significantly higher than the number of the female ($p < 0,05$).

Analyzing the mechanisms of blunt thoracic trauma, we had established that the motor vehicle crash was the main cause for the rib fractures in patients with blunt chest trauma [121 (57,1%) of the patients]. 19 (9%) patients, who were injured as pedestrians, weren't included in the group of motor vehicle crashes. They were separated in particular group, as it is shown on table 1. The second most common mechanism of rib fractures was falling from height – as overall [42 (19,8%) patients] as well for the two aged groups (tabl. 1).

Stumbling and falling, as a mechanism of thoracic trauma, had caused rib fractures in 13 (6,1%) of patients – 12 of them were

at age > 65 ($p < 0,001$). 17 (8,0%) of patients with other mechanism of rib fractures, like falling from bicycle, hitting by falling object, beating, kicking by farm animal, were arranged into the miscellaneous group (table 1).

Fractures of one or two ribs unilaterally were established in 72 (33,9%) of the patients (fig. 1). Significantly higher ($p < 0,05$) was the number of patients with

multiple rib fractures (≥ 3 ribs): 140 (66,1%). 26 (12,3%) of them had bilateral ribs injuries (fig. 3).

There wasn't significant difference between two aged groups in the proportion between fractures of 1–2 ribs, multiple and bilateral rib fractures. Flail chest, as a type of chest wall injury, was established in 8 patients with multiple rib fractures, all of them at age ≤ 65 (fig. 4).

Table 1. Patients' profile parameters and their association with age.
[MVC – motor vehicle crash]

Factor	Overall (%)	Age ≤ 65 (%)	Age > 65 (%)
1. Patients	212	147 (69,3)	65 (30,7)
2. Gender:			
2.1. male	161 (75,9)	113 (76,9)	48 (72,7)
2.2. female	51 (24,1)	34 (23,1)	17 (26,2)
3. Mechanism:			
- MVC	121 (57,1)	94 (63,9)	27 (41,5)
- Pedestrian	19 (9,0)	12 (8,2)	7 (10,7)
- Fall/height	42 (19,8)	27 (18,4)	15 (23,1)
- Fall/person	13 (6,1)	1 (0,7)	12 (18,5)
- miscellaneous	17 (8,0)	13 (8,8)	4 (6,2)
4. Fractures of 1-2 ribs	72 (33,9)	46 (31,3)	26 (40)
5. Multiple fractures (≥ 3 ribs)	140 (66,1)	101 (68,7)	39 (60)
6. Bilateral rib fractures	26 (18,6)	19 (18,8)	7 (17,9)
7. Flail Chest	8 (5,7)	8 (7,9)	-

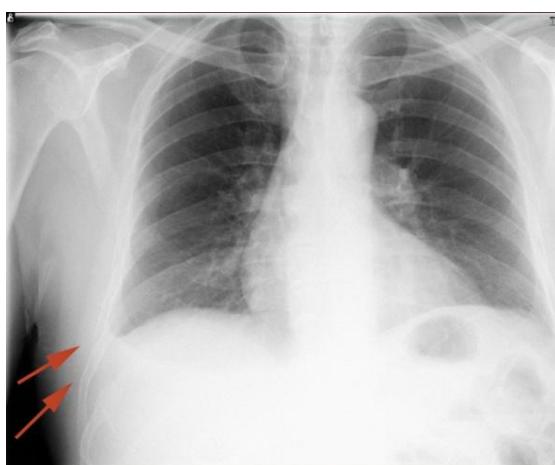


Fig. 1. An anteroposterior chest radiograph of a 46-year-old patient with two fractured ribs (9th and 10th) of the right chest/ [red arrows show fractured ribs].

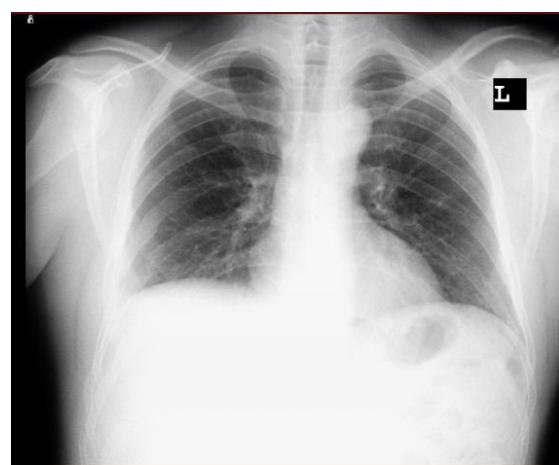


Fig. 2. An anteroposterior chest radiograph of a patient with multiple rib fractures (6th, 7th, 8th) of the right chest.



Fig. 3. Chest radiograph of a 36-year-old patient with bilateral fractured ribs.



Fig. 4. Chest radiograph of a patient with multiple fractured ribs of the right chest, type "flail chest".

Discussion

Rib fractures are considered as the most common injury in patients with blunt thoracic trauma, but the true incidence of rib fractures in traumatic patients is unknown (1,2,5,7,8). Many trauma cases are considered as a minor and are treatable only on an ambulatory basis with no need for admission at emergency department and a hospital. Without recording at database of such trauma cases, the real incidences of rib fractures remain unknown, especially in younger patients (10,13,14). Even though many younger patients with rib fractures are missed or not admitted in a hospital, many

clinical studies have shown that number of patients at age ≤ 65 are significantly higher than patients at age > 65 (2,6,8,9,10,11). Our data also confirmed this significant prevalence of blunt thoracic trauma with rib fractures in patients younger than 65 years.

This study also demonstrates significant higher number of male patients than female, as overall as for the two aged groups. Our result confirms the well known fact that the male gender has significant prevalence in trauma patients, especially in blunt chest trauma.

Motor vehicle crashes were the most common mechanism of rib fractures in this and many other clinical studies (1,3,7,13,14). But there are authors that presented another most common mechanism of rib injuries – for example falling from height (according to the results of Y. Barnea et al) (2). We consider that distribution of the patients according to the factor "mechanism of injury" depends on the level of competency of the hospital where they are admitted. Our cohort consists of patients who were admitted in hospital with the highest level of competency (level III). The hospitals of level III concentrate the most severe type of trauma patients, that's why as overall, as well as for the two aged group, motor vehicle crashes were the most common mechanism of rib fractures.

According to our results „falling from height” is the second mechanism of rib fractures, with no significant difference between patients of two aged groups. There also aren't significant differences between two aged groups for injury in road traffic as pedestrians. Significantly, more patients aged > 65 with rib fractures were injured “stumbling and falling”. Loss of cortical bone mass, caused by skeletal demineralization (osteoporosis)

allows ribs to fracture when less kinetic energy is applied to the thorax of the elderly patients. This is one proposed explanation why “stumbling and falling”, as a mechanism of injury with low kinetic energy had caused rib fractures in our elderly patients (9,10).

As we noted in the beginning of the discussion, many cases of minor thoracic blunt trauma, especially in younger people aren't recorded in database. At this point of view, the actual number of patients with one or two fractured ribs remains unknown (1,3,7). The cohort of our study includes predominantly patients with severe blunt chest trauma, caused by agents with high kinetic energy (as motor vehicle crashes). This is our explanation why the cases with multiple rib fractures are significantly frequent than the cases with one or two fractured ribs. The high kinetic energy, applied to the chest wall, is a cause also for the relatively high frequency of bilateral fractures and for the flail chest, as types of multiple rib injuries.

Conclusion

This retrospective study represented cohort of patients with rib fractures after blunt thoracic trauma, caused predominantly by road traffic accidents (motor vehicle crashes and pedestrians). The high kinetic energy, applied to the chest wall gives the explanation why multiple fractures (≥ 3 ribs) are the most common type of rib injuries.

References

1. Millham FH, LaMorte WW: Factors associated with mortality in trauma: Re-evaluation of the TRISS method using the National Trauma Data Bank. *J Trauma* 2004; 56:1090–1096.
2. Barnea Y, Kashtan H, Skornick Y, Werbin N. Isolated rib fractures in elderly patients: mortality and morbidity. *Can J Surg* 2002;45:43-46.
3. Sirmali M, Turut H, Topcu S, Gulhan E, Yazici U, Kaya S. et al. A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: morbidity, mortality and management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:133-138.
4. Baker SP, O'Neil B, Haddon W, et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974;14:187-196.
5. Ziegler DW, Agarwal NN. The morbidity and mortality of rib fractures. *J Trauma* 1994;37:975-979.
6. Bergeron E, Lavoie A, Clas D, Moore L, Ratte S, Tetreault S, et al. Elderly trauma patients with rib fractures are at greater risk of death and pneumonia. *J Trauma* 2003;54:478-485.
7. Cameron P, Dziukas L, Hadj A, Clark P, Hooper S. Rib fractures in major trauma. *Aust N Z J Surg* 1996;66:530-534.
8. Stawicki SP, Grossman MD, Hoey BA, et al: Rib fractures in the elderly: A marker of injury severity. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 805–808.
9. Bulger EM, Arneson MA, Mock CN, Jurkovich GJ. Rib fractures in the elderly. *J Trauma* 2000;48:1040-1046.
10. Palvanen M, Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Vuori I. Epidemiology of minimal trauma rib fractures in the elderly. *Calcif Tissue Int* 1998;62:274-277.
11. Holcomb JB. Et al. Morbidity from Rib Fractures increases after age 45. *J Am Coll Surg*2003; 196: 549-555.
12. Brasel KJ. Et al. Rib fractures: Relationship with pneumonia and mortality. *Crit Care Med* 2006; 34:1642-1647.
13. Flagel BT. Half-a-dozen ribs: The breakpoint for mortality. *Surgery* 2005; 138: 717-725.
14. Hassani AA et al. Rib fracture patterns predict thoracic chest wall and abdominal solid organ injury. *The Am. Surg* 2010; 8:888-891.

Rib fractures and associated thoracic injuries in patients with blunt chest trauma

Ivan Novakov¹, Alexandar Botushanov², Atanas Bogoev², Atanasios Soubasis², Desislava Gencheva², Georgi Hristov², Irena Stefanova², Kalin Koychev², Martina Maneva², Viktoria Raeva², Pavel Timonov³, Georgi Petkov⁴

¹Department of Special Surgery, Medical University – Plovdiv

²Students – IV course of “Medicine” Medical University – Plovdiv

³Department of Pathology, Medical University – Plovdiv

⁴Department of Roentgenology and Radiology, Medical University – Plovdiv

e-mail: *inovakov2003@yahoo.com*

Introduction

Rib fractures are very common type of traumatic injury. The results of many clinical studies had shown that rib fractures constitute the most common part of blunt chest trauma (1,2,3,4, 5,6,7). The fractures themselves are painful, which can lead to secondary pulmonary insufficiency and prolonged convalescence. But the more important problem in patients with rib fractures is associated injuries. It's known that approximately 5% of patients with blunt chest trauma have only isolated rib fractures (7,8,9,10,11). The rest of patients (95%) have associated injuries. Because of these associated injuries rib fractures are considered as a marker of the severity of the blunt chest trauma. The purpose of this retrospective study is to observe the associated thoracic injuries in patients with rib fractures after blunt chest trauma.

Patients and Methods

For this retrospective study we had used the database of our department of thoracic surgery (from January 2010 to December 2012; Department of Thoracic Surgery, Medical University, Plovdiv, Bulgaria). Cohort of 212 patients with rib fractures after blunt chest trauma was included into

the study. Cases with major abdominal and/or brain trauma weren't included in this cohort. Rib fractures and associated thoracic injuries were established by radiologic [Chest X-ray (CXR), Chest Computed Tomography (Chest-CT)] and autopsy assays. Unpaired Student's t-test, with level of significance $p < 0,05$, was used to determine the difference of two sets of data in the study.

Results

Fractures of one or two ribs unilaterally were established in 72 (33,9%) patients. Multiple rib fractures (≥ 3 ribs) were established in 140 (66,1%) patients. 36 (50%) of patients with one or two fractured ribs had associated thoracic injuries. In 133 (95%) of patients with multiple rib fractures were established associated thoracic injuries. Table 1 shows the associated thoracic injuries, with the distribution according to the number of rib fractures: one-two/or multiple. The lung contusion was the most common associated injury – established in 139 (65,6%) of patients (fig. 1, fig. 2). 124 of patients with lung contusion had multiple rib fractures.

Hemothorax was established in 45 (21,2%) patients, 40 of them with multiple

rib fractures (fig. 3). Pneumothorax was established in 40 (18,9%) patients (30 with multiple rib fractures) and hemopneumothorax in 25 (11,8%) of patients. Clavicular fractures were established in 11 (5,2%) patients, 10 of them with multiple



Fig. 1. Chest radiograph of a patient with bilateral fractured ribs and bilateral lung contusion.

rib fractures. Fractured sternum was established in 6 (2,8%) patients, 4 of them with multiple rib fractures (fig. 4). All 5 (2,4%) cases of fractured scapula were established in patients with multiple rib fractures (fig. 5).



Fig. 2. Computed tomography (3D-reconstruction) of the left lung contusion.

Table 1. Associated thoracic injuries, with their distribution according to 1-2 ribs or multiple rib fractures.

Associated thoracic injury	Overall	1-2 fractured ribs	Multiple rib fractures (≥ 3)	p
Lung contusion	139	15	124	< 0,001
Lung laceration	3	0	3	-
pneumothorax	40	10	30	< 0,05
hemothorax	45	5	40	< 0,05
hemopneumothorax	25	3	22	< 0,05
Clavicular fractures	11	1	10	< 0,001
Sternal fractures	6	2	4	< 0,05
Scapular fractures	5	0	5	-



Fig. 3. Computed tomography of the right hemothorax with multiple rib fractures.

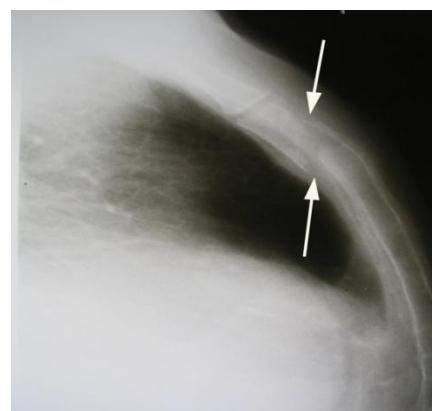


Fig. 4. Chest radiograph (lateral projection) of the sterna fracture/[the arrows show the two overriding fragments].



Fig. 5. Chest radiograph of a patient with right chest multiple rib fractures, fractured clavica, fractured scapula and right lung contusion.

Discussion

Rib fractures are important clinical problem for several reasons. At first, rib fractures are the most common injury in the patients with blunt chest trauma. On the second, the fractures themselves are painful, which can lead to secondary pulmonary insufficiency and prolonged convalescence (1,2,3,4). But the most important is the third reason – for the many cases, rib fractures are associated with other thoracic injuries. Especially, this third topic of associated thoracic injuries, we had decided to observe in this retrospective clinical study (7,8,9,10,11).

Our first hypothesis was that the number of the patients with multiple rib fractures would be significantly higher than the patients with one/two fractured ribs. We also had accepted that the number of cases with rib fractures and associated thoracic injuries would be significantly higher than the cases with isolated rib fractures. Our result had obviously confirmed this hypothesis. We emphasize that the hospitals with the highest level of competence – level III, as our hospital, concentrate the most severe type of trauma patients. This

circumstance gives the explanation why the significant prevalence in our cohort is the group of patients with multiple rib fractures and associated thoracic injuries.

Our second hypothesis was that the lung contusion would be the most common associated thoracic injury. According to the data of medical literature in 35% to 70% of cases with blunt thoracic trauma there is a lung contusion (8,9,10). The hemorrhage into the alveolar and interstitial spaces (lung contusion) is caused by kinetic energy, which is applied to the chest wall of the moment of the blunt thoracic trauma. The two injuries – rib fractures and lung contusion usually are associated together in cases of blunt thoracic trauma – the higher energy applied to the chest wall, the more fractured ribs and the more severe lung contusion would be caused (10,11,12,13, 14,15,16). At first, our data confirm that the lung contusion is the most common associated thoracic injury in cases of rib fractures. On the second, we had shown that lung contusion is typical injury for the cases of multiple rib fractures, not for the patients with 1 or 2 fractured ribs. The lacerations of the lung mean severe thoracic trauma, caused by very high kinetic energy applied to the chest wall. It gives the explanation why all 3 cases of lung laceration were established only in patients with multiple rib fractures.

Hemothorax, pneumothorax and hemopneumothorax are well known as common associated injuries in patients with rib fractures. Our results confirm this attitude, even though we had shown that these injuries were significantly more frequency in patients with multiple rib fractures (1,2,4).

Rib fractures may be associated with fractures of other bones of the thorax

(clavicula, sternum and scapula). The fractures of these bones usually are result of high kinetic energy applied to the thorax. That's why these injuries are typically associated with multiple rib fractures, which is confirmed by this study. It has to be known that eventual cardiac contusion must be determined in patients with sternal fractures. There is great risk of brachial plexus injuries in cases of clavicular fractures. A special attention must be paid in case of fractures of the scapula, because they are result of very high energy impact on the thorax.

Conclusion

Our results confirm that rib fractures are a marker of the severity of the blunt chest trauma. Because of associated thoracic injuries, patients with multiple rib fractures must be admitted to hospital for evaluation and care.

References

1. Millham FH, LaMorte WW: Factors associated with mortality in trauma: Re-evaluation of the TRISS method using the National Trauma Data Bank. *J Trauma* 2004; 56:1090–1096.
2. Sirmali M, Turut H, Topcu S, Gulhan E, Yazici U, Kaya S, et al. A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: morbidity, mortality and management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:133-138.
3. Baker SP, O'Neil B, Haddon W, et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974;14:187-196.
4. Ziegler DW, Agarwal NN. The morbidity and mortality of rib fractures. *J Trauma* 1994;37:975-979.
5. Bergeron E, Lavoie A, Clas D, Moore L, Ratte S, Tetreault S, et al. Elderly trauma patients with rib fractures are at greater risk of death and pneumonia. *J Trauma* 2003;54:478-485.
6. Cameron P, Dziukas L, Hadj A, Clark P, Hooper S. Rib fractures in major trauma. *Aust N Z J Surg* 1996;66:530-534.
7. Wagner RB, Jamieson PM. Pulmonary contusion: evaluation and classification by computed tomography. *Surg Clin North Am*. 1989;69:31-40.
8. Dombi GW, Nandi P, Saxe JM, et al. Prediction of rib fracture injury outcome by an artificial neural network. *J Trauma* 1995; 39:915–921.
9. Miller PR, Croce MA, Bee TK, et al. ARDS after pulmonary contusion: accurate measurement of contusion volume identifies high-risk patients. *J Trauma* 2001;51:223–230.
10. Hoff SJ, Shotts SD, Eddy VA, et al. Outcome of isolated pulmonary contusion in blunt trauma patients. *Am Surg*. 1994;60:138-142.
11. Johnson JA, Cogbill TH, Winga ER. Determinants of outcome after pulmonary contusion. *J Trauma*. 1986;26:695-697.
12. Stawicki SP, Grossman MD, Hoey BA, et al: Rib fractures in the elderly: A marker of injury severity. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 805–808.
13. Bulger EM, Arneson MA, Mock CN, Jurkovich GJ. Rib fractures in the elderly. *J Trauma* 2000;48:1040-1046.
14. Brasel KJ. Et al. Rib fractures: Relationship with pneumonia and mortality. *Crit Care Med* 2006; 34:1642-1647.
15. Flagel BT. Half-a-dozen ribs: The breakpoint for mortality. *Surgery* 2005; 138: 717-725.
16. Barnea Y, Kashtan H, Skornick Y, Werbin N. Isolated rib fractures in elderly patients: mortality and morbidity. *CanJ Surg* 2002;45:43-46.

Анти-Мюлеров хормон – нещо ново при Синдрома на поликистозни яйчици

Николета Парахулева¹, Благовест Пехливанов¹, Мария Орбецова², Таня Денева³

¹Катедра по акушерство и гинекология към МУ – Пловдив

²Катедра по ендокринология към МУ – Пловдив

³Катедра по клинична лаборатория към МУ – Пловдив

Въведение

Синдромът на поликистозните яйчици е най-разпространеното ендокринно заболяване при жени в репродуктивна възраст и е водеща причина за олиго / ановулаторен инфертилитет. Жените със СПКЯ, са изложени на по-висок риск от развитие на дисфункционални маточни кръвотечения, карцином на ендометриума, инсулинова резистентност, захарен диабет, хипертония, дислипидемия и сърдечно-съдови заболявания. Разпространението на СПКЯ като цяло е в диапазона между 2% и 20%, в зависимост от наличните критерии за поставяне на диагноза СПКЯ. Според критериите на ESHRE (Европейско Дружество за Репродукция и Ембриология на Човека) и ASRM (Американско Дружество по Репродуктивна Медицина) – Ротердам, 2003 г. за поставяне на диагноза СПКЯ са необходими най-малко два от трите основни критерия – олигоменорея или аменорея, хиперандрогенизъм, който може да е проявен и само клинично с хирзутизъм (Ferriman – Gallwey > 8) или незначителни признания като акне или себорея, и ултразвуково диагностицирани поликистозни яйчици. Съществени характеристики на СПКЯ са фоликулярен арест, ниски или нормални серумни нива на FSH, повишени или нормални серумни нива на LH. Патогенезата на това заболяването е многофакторна, но въпреки

всичко основно място заема нарушения FSH-зависим фоликуларен растеж. Причината за нарушеното действие на FSH е неизвестна, но последните проучвания в тази посока показваха съществената роля на Анти-Мюлеровия хормон (AMX) в развитието на фоликулярния арест при СПКЯ.

Анти-Мюлеровия хормон (AMX) е все по-признат маркер за функцията на яйчиците. AMX е хомодимерен бисулфид-свързан гликопротеин, член на суперсемейството на трансформираща растежен фактор β , което включва повече от 35 структурно близки пептиди, включващи активини, инхибини и растежни диференциращи фактори (1;2;3;4). Молекулно тегло на AMX е 140 kDa и е 4 пъти по-голям от LH и FSH. Гентът за AMX се намира на хромозома 19p13. Като биологично активна субстанция AMX за първи път е описан през 1947 г. от френския ендокринолог Алфред Йост, като фактор произвеждащ се от Сертолиевите клетки на тестисите на мъжките фетуси и причиняващ регресия на Мюлеровия канал, който иначе би се развил в матка, тръби и горна част на влагалището(1,2,5). AMX може да бъде открит в гранулозните клетки на примордиалните фоликули на феталните овариуми още през 32-та г.с., основната му роля при жените е в постаналната овариална функция. Той проявява своя

ефект чрез трансмембранен се-рин/треонин киназен рецептор тип II, който се експресира в гонадите и мезенхимните клетки прилежащи до Мюлеровите канали. По този начин действието на AMX по своя характер се определя като автокринно и паракринно (1;4). В серума незначителни количества AMX могат да бъдат открити още при раждането, но нивата остават ниски до пребурбетата. С началото на пубертета се очертава тенденция към постепенно повишаване на стойностите, като нивата остават стабилни през целия репродуктивен период на жената. С напредване на възрастта стойностите постепенно намаляват и AMX не се открива след менопаузата (1;2;3;4). Физиологично най-високата концентрация на AMX е по време на ранна фоликулярна фаза на менструалния цикъл (6). Проучванията относно стойностите на AMX в серума на жени със СПКЯ установяват, че те са два-три пъти по-високи от тези при жени с нормални яйчници (7;8).

Цели

Сравнение на серумните нива на Анти-Мюлеровия хормон (AMX) при жени със Синдрома на поликистозни яйчници (СПКЯ) и здрави жени (контролна група). Както и проучване наличе то на корелация между серумните нива на Анти-Мюлеровия хормон (AMX) и останалите хормонални параметри.

Материал и методи

Настоящето проспективно сравнително проучване е проведено в Клиника Акушерство и Гинекология към УМБАЛ „Св. Георги” – Пловдив и Клиника Ендокринология към УМБАЛ „Св. Георги” – Пловдив. Обект на проучването са 100 жени на възраст между 18-35 год.,

разделени в две групи: контролна група от 50 здрави жени и 50 жени със Синдром на поликистозни яйчници (СПКЯ) подбрани в съответствие с критериите на Американско Дружество по Репродуктивна Медицина (ASRM) – Ротердам, 2003 г. при наличието на най-малко два от следните критерии: 1. олиго/аменорея; 2. хиперандрогенизъм – тестостерон $> 0.75 \text{ ng/ml}$ и/или андростендон $> 3.2 \text{ ng/ml}$. и/или хирзутизъм (Ferriman Gallwey > 8) както и дребни признания като акне или себорея; 3. ултразвукови критерии за ПКЯ (най-малко 12 фоликули $2-9 \text{ mm}$ в диаметър в единя или и двата яйчника / или увеличен обем на яйчниците от повече от 10 mm^3). 15 от жените със СПКЯ и аменорея. Критерии за включване на лицата:

Контролна група – жени, възрастова граница 18-35 год., нормални менструални цикли, нормални нива на LH, FSH, Testosterone, Prolactine, Androstendion и Estradiol, TSH, T3, T4. Липса на хирзутизъм. Трансвагинална ехография на яйчници и матка без патологични отклонения. Липса на ОХК през последната 1 год.

Група със СПКЯ – жени, възрастова граница 18-35 год., менструални нарушения (олигоменорея или аменорея), намалени или нормални серумни нива на FSH и Estradiol. Повишени или нормални серумни нива на LH, Testosterone и Androstendion. Нормални серумни нива на Prolactine, TSH, T4 и T3. Хирзутизъм. Трансвагинална ехография на яйчници – наличие на повече от 10 фоликула с размери под 1 см. Липса на употреба на ОХК през последната 1 год.

Серумните нива на лутеинизиращ хормон (LH), фоликуло-стимулиращ хормон (FSH), тестостерон, андростендон, естрадиол (E_2) и на Анти-

Мюлеровия хормон (AMX) са измерени по време на ранна фоликулярна фаза (3-5 ден) на спонтанен менструален цикъл или прогестин-индуцирано маточно кървене при жените с олиго/аменорея. Концентрациите на FSH, LH, Testosteron, Androstendion и E2 в серума са определени чрез хемилуминисцентен анализ на автоматичен имунологичен нализатор Access 2 (Beckman Coulter). Серумната концентрация на AMX се определи чрез неконкурентен имунохимичен анализ с ензимно амплифициране (усилване) – ELISA. Използвани са готови китове на фирмата Beckman Coulter Ins, U.S.A. Пробите са взети сутрин, максимално атравматично, при спазване на стандартните условия. Трансвагиналната сонография е изпълнена с помощта на General electric 730 prof. с цел откриване на броят на малките фоликули (< 10 mm), и изчисляване обема на яйниците, като се използва формулата за елипсоид. Статистическият анализ на данните се осъществи чрез Student's test, корелационен и регресионен анализ – SPSS версия 17. Резултатите се приемат за статистически значими при $P < 0,05$.

Резултати

Двете изследвани групи с пациентки са съпоставими по възраст и ИТМ.

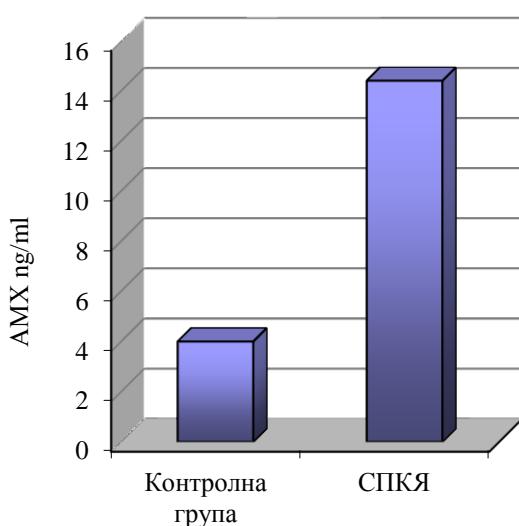
На таблица 1 са отразени резултатите от серумните нива на гонадотропните

хормони при СПКЯ и контролна група. Средните нива на LH (\pm SE) при СПКЯ са съществено по-високи в сравнение с контролната група ($P < 0,00001$). Овариалният синтез на E₂ при СПКЯ е значително по-нисък ($P < 0,00001$). Съществено по-високи са и стойностите на Testosteron и Androstendion при СПКЯ ($P < 0,00001$). За статистически значими се приема разликата в серумните нива на FSH при заболялата група сравнена със здравите контроли ($P < 0,00006$). Средната серумна концентрация на AMX при СПКЯ ($14,4 \pm 0,80$) е значително по-висока от тази при контролната група ($4,0 \pm 0,27$) (фиг. 1). Установиха се доказано по-високи стойности на AMX при жените със СПКЯ и аменорея ($21,8 \pm 0,3$) сравнени с тези с олигоменорея ($11,2 \pm 0,5$) (фиг. 2.).

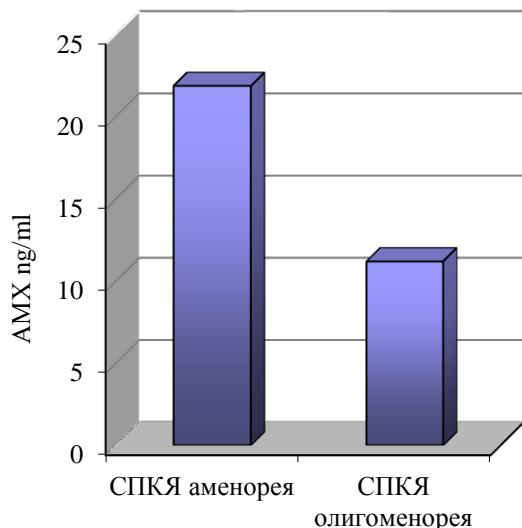
Чрез обработка на данните с линеен регресионен анализ се установиха различни по сила и посока корелации между AMX и останалите показатели при СПКЯ, такива в контролната група не бяха отчетени. В групата от жени със СПКЯ се откри позитивна корелация между серумните стойности на AMX и Андростендон ($r = 0,740$), Тестостерон ($r = 0,427$) и Лутеинизиращия хормон ($r = 0,636$) и негативна корелация между AMX, ФСХ ($r = -0,702$) и E₂ ($r = -0,854$). Фигура 3 представя горепосочените резултати.

Табл. 1. Серумни нива на хормони при СПКЯ и контролна група по време на ранна фоликулярна фаза. Средни стойности \pm SE при 95% конфиденциален интервал.

Показатели	Контролна група	Жени с СПКЯ	P
AMH (ng/ml)	$4,0 \pm 0,27$ (3,5-4,5)	$14,4 \pm 0,80$ (12,8-16,0)	0,00001
FSH (mIU/ml)	$6,0 \pm 0,16$ (5,6-6,3)	$5,3 \pm 0,13$ (5,0-5,5)	0,00006
LH (IU/L)	$5,4 \pm 0,16$ (5,0-5,7)	$10,8 \pm 0,5$ (9,8-11,7)	0,00001
E ₂ (pmol/L)	$323,5 \pm 9,7$ (304,0-343,0)	$211,0 \pm 6,8$ (177,2-244,8)	0,00001
Testosteron (ng/ml)	$0,4 \pm 0,02$ (0,4-0,5)	$0,9 \pm 0,02$ (0,9-1,0)	0,00001
Androstendion (ng/ml)	$1,9 \pm 0,08$ (1,8-2,1)	$3,0 \pm 0,09$ (2,8-3,2)	0,00001



Фиг. 1. Средни серумни нива на AMX.

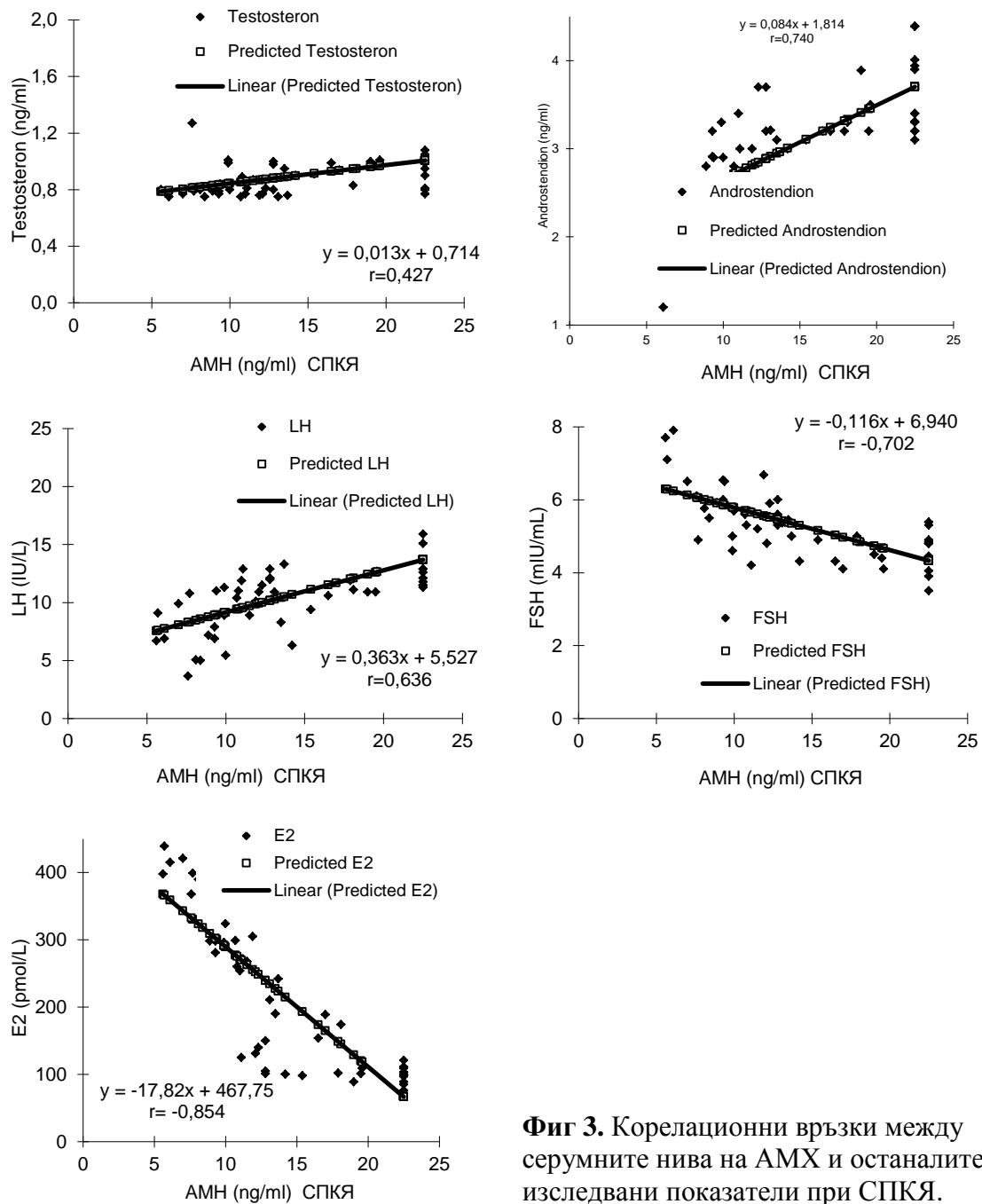


Фиг. 2. Средни серумни нива на AMX.

Обсъждане

Жените със СПКЯ показват широк спектър от клинични и биохимични характеристики, което определя и фенотипното представяне на синдрома. Крайната патогенезата на това заболяване е неизвестна, но отличително е нарушеното узряване на фоликулите, вследствие на хормонална дисфункция на яйчниците изразяваща се в смущение на нормалните хормонални дейности.

Настоящото проучване показва значително по-високи стойности на AMX при СПКЯ сравнени със здрави контроли (таблица 1). Тези резултати са в съответствие с предишни изследвания по проблема (7,8,9,10,11,12). Някои автори предполагат, че увеличените серумни нива на AMX при СПКЯ са причинени от "забавеното стареене" на яйчниците и по-дългия репродуктивен живот (13). Според Уанг и др. (14) повишените стойности на AMX при жени със СПКЯ са в резултат на смущения в фоликулогенезата, което води до прекомерно натрупване на малки преантрални фоликули. С напредване на проучванията върху проблема се установи, че броя на фоликулите е отговорен само за 5.3% от увеличението на AMX. Тези данни говорят, че повишената продукция на AMX е характерна особеност на гранулозните клетки при СПКЯ. Доказателство за това е установеното повищено ниво на AMX mRNA в гранулозните клетки на малките и големи фоликули при жени със СПКЯ (15). При здрави жени всеки менструален цикъл започва с инициално нарастване на примордиалните фоликули и избор на доминантен фоликул от кохортата, който се подлага на по-нататъшното развитие и съзряването му завършва с овуляция. FSH и LH играят централна роля във фоликулярния растеж и диференциацията. В малките антрални фоликули, пролиферацията и диференциацията на гранулозните клетки се инициира от FSH, което е последвано от индукция на LH рецепторите и P450 ароматазната активност.



Фиг 3. Корелационни връзки между серумните нива на АМХ и останалите изследвани показатели при СПКЯ.

В настоящето проучване се установи негативна корелация между серумните стойности на АМХ, FSH и E_2 . Високите нива на АМХ при СПКЯ намалява чувствителността на фоликулите към ФСХ (16). АМХ също може да упражни своя ефект чрез намаляване чувствителност

на гранулозните клетки към ФСХ, което води до нарушена гранулозоклетъчна пролиферация (17). Visser и стр. (12) описват предполагаемото инхибиращо действие на АМХ на две нива: инхибиране на началния фоликулен рекрутмент; инхибиране на FSH-зависимиият

растеж и селекция на преандрални и малки андрални фоликули. Това води до възпрепятстване на селекцията на фоликул и като резултат – арест на ниво малки андрални фоликули и невъзможност за селекция на доминантен фоликул последвано от ановулацията (4;18) Последният факт може би отразява ролята на AMX в патогенезата на ановулацията при СПКЯ, която се дължи на двуетапно нарушение във фоликуларното развитие: ексцесивен фоликуларен растеж, последван от нарушение в селекцията на един от фоликулите от повишения пул и понататъшната му матурация в доминантен. Така също AMX е по-висок при жени със СПКЯ и аменорея, в сравнение с тези с олигоменорея (9). Високите стойности на AMX отразяват значително по-нарушената фоликулогенеза и функция на гранулозните клетки в яйниците на жените с аменорея, в сравнение с олигоменоричните.

AMH инхибира FSH индуцираната ароматазна активност в опит с култивирани мишки (16) и човешки гранулозни клетки (17). Естрадиола се произвежда в гранулозните клетки от андростендион чрез ензима цитохром P450 ароматаза. Достатъчно количество E₂ е от съществено значение за по-нататъшното развитие на фоликулите и предотвратяване на атрезия. Във фоликулярната течност от поликистозни яйчици, са открити високи концентрации на андростендион, но ниски нива на естрон и E₂, което предполага дефект в ароматазния механизъм осигуряващ превръщането на C19 стероиди в C18 естрогени. Тези наблюдения показват наличието на ендогенно инхибиране на биосинтеза на естроген, което от своя страна може да доведе до дисрегулация на стероидогенезата при СПКЯ.

Ниските нива на естрадиола (E₂) също имат отношение към невъзможността за селекция на доминантен фоликул.

Докозаната положителна корелация между AMX и LH потвърждава тезата на di Clemente и стр. (19), чито ин витро опит с животни предполага редукция на LH-рецепторите и ароматазната mRNA в гранулозните клетки при екзогенно приложение на AMX.

В настоящото проучване се установи значителни положителни корелации между AMX и серумните нива на тестостерон и андростендион в групата СПКЯ (Таблица 1). Тази констатация е в съответствие с резултатите от предишни проучвания (8,20,21,22,23). Счита се, че жените с СПКЯ имат значително по-високи нива на AMX в сравнение със здравите, което се свързва с наличието на вътрешен хиперандрогенизъм, водещ до повишение броя на фоликулите в ранен стадий и като последствие – концентрацията на AMX (22). Eldar-Geva и др. (21) показва, че броят на малките фоликули и серумните андрогени са в корелация с AMX. Това е в контраст с Pigny и др.(22), където само фоликули с размери от 2-5 mm са значително свързани с AMH, но не и нивото на андрогени. Въпреки това, Pellat и стр. (10) установи, че пощеното серумно ниво на AMX при СПКЯ е отражение на увеличеното му производство от гранулозните клетки и увеличения брой малки андрални фоликул. Жените с хиперандрогенизъм и СПКЯ имат по-висока серумна концентрация на AMX в сравнение с жени с СПКЯ и нормална андрогенна концентрация (21,24). Други проучвания поставят под съмнение тази хипотеза. Carlsen и сътр. (25) установяват, че потискане на андрогенезата при жени със СПКЯ не

води до намаляване на стойностите на AMX. Възможно е концентрацията на андрогените в самия яичник да е детерминиращият фактор. Nardo и др. (26) показват, че нивата на AMX са аналогично свързани с нивата на андрогени при жени със и без СПКЯ.

Извод

В това проучване групата жени със СПКЯ имат значително по-високи серумни стойности на AMX в сравнение с контролната група. Наличието на различни по сила и посока корелации с останалите хормонални параметри разкриват от части участието на AMX в патогенезата на СПКЯ. Настоящите данни по отношение на серумните нива AMX при СПКЯ позволяват използването му като диагностичен критерий, а освен това изследването на нивото му може да служи като надеждно средство за характеризиране тежестта на синдрома, мониториране и прогнозиране, както и проследяване на терапевтичния отговор на заболяването.

Литература

1. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS et al. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. Trends Endocrinol Metab 2008;19:340-7.
2. Broer SL, Mol B, Dölleman M et al. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. Curr Opin Obstet Gynecol 2010;22:193-201.
3. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A et al. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? Hum Reprod 2009;24:2264-75.
4. Pigny P, Jonard S, Robert Y et al. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:941-5.
5. Seifer DB, MacLaughlin. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. Fert.Steril, 88;2007; 39-546.
6. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP. Visser JA, et al. AntiMullerian hormone expression pattern in the humanovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod 2004;10:77-83.
7. Cook CL, Siow Y, Brenner AG et al. Relationship between serum Mullerian inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women in PCOS and normal women. Fertil Steril 2002; 77:141-146.
8. Laven JSE, Mulders A, Visser JA et al. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normovulatory and anovulatory women of reproductive age. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 318-323.
9. La Marca A, Orvieto R, Giulini S et al. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. Fertil Steril 2004;82:970-2.
10. Pellar L, Hanna L et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. Clin. Endocrinol. Metab. 2007;92(1):240-5.
11. Pigny P.,Merlen E, Robert Y et al. Elevated serum level of anti-Müllerian hormone in increased in polycystic ovaries. J.Clin.Endocrinol.Metab, 92;2007;240-245.
12. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. Reproduction. 2006;131(1):1-9.
13. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. Hum Reprod 2004;19(9):2036-42.
14. Wang JG, Nakhuda GS, Guarnaccia MM, Sauer MV, Lobo RA. Müllerian inhibiting substance and disrupted folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol 2007;196(1):e1-5. 77.
15. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A et al. Anti-Müllerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4456-61.
16. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karel B, Kumar TR, Matzuk MM, et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. Endocrinology 2001;142:4891-9.
17. Grossman MP, Nakajima ST, Fallat ME, Siow Y. Müllerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. Fertil Steril 2008;89(5 Suppl):1364-70.
18. Pellar L, Rise S, Mason HD. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high. Reproduction 2010;139:825-33.
19. di Clemente N, Goix B, Remy JJ, Cate R, Josso N, Vigier B, et al. Inhibitory effect of AMH upon the expression of aromatase and LH receptors by

- cultured granulose cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994;2:553–8.
20. Chen MJ, Yang WS, Chen CL, Wu MY, Yang YS, Ho HN. The relationship between anti-Mullerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:952–7.
21. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gai M. et al. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperadrogenism. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 1814-19.
22. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5957–62.
23. Piltonen T, Morine-Papunen L, Koivunen R, Perhenntupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum antimullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformine therapy in women with PCOS. *Hum Reprod* 2005;20:1820–6.
24. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Glidice IC. Th insulin-related ovarian regulatory system in health and disease *Endocrin Rev*; 20;1999;535-582.
25. Carlsen SM, Vanky E, Fleming R. Anti-Mullerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:1732-8.
26. Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, Pemberton P, Laing I. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:2917–23.

Биохимично и хистопатологично проучване на протективния ефект на воден извлек от листа на смрадлика (*Cotinus coggygria*) в модел на парацетамол-индуцирана хепатотоксичност при плъхове

Данаил Павлов¹, Мария Цанева², Стефка Вълчева-Кузманова³, Милка Нашар¹,
Калин Калчев⁴, Мирослав Ефтимов³, Диана Иванова¹

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

¹Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика, Факултет по фармация

²Катедра по предклинични и клинични науки, Факултет по фармация

³Катедра по предклинична и клинична фармакология, Факултет по медицина

⁴Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,
Факултет по медицина

e-mail: danailpavlov@gmail.com

Въведение

Обикновената евроазиатска смрадлика (*Cotinus coggygria* Scop.) е 2 до 4 m висок дървесно-храстов вид от семейство Смрадликови (Anacardiaceae). Растението има широко разпространение от южна Европа, Средиземноморието, Молдова и Кавказ до централен Китай и Хималаите (1). Декоктите от листа на смрадлика имат противовъзпалително и хемостатично действие и се използват от българската 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 осъдни съобщения за пероралната им употреба, 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. Хепатопротективното действие на сироп от цели клонки на смрадлика е установо-

вено чрез фармакологично изследване, базирано на рецепта срещу хепатит от китайската народна медицина (5). Публикувани са данни, че метаноловите екстракти от смрадлика имат хепатопротективен ефект върху третирани с пирогалол плъхове (6). 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 (7).

Парацетамол-индуцираната хепатотоксичност е утвърден експериментален модел за изследване на хепатопротективни агенти от растителен произход (8). Критична роля за патогенезата на чернодробното увреждане от парацетамол има оксидативният стрес. При високи дози парацетамолът предизвиква фатална чернодробна токсичност – при хидроксилирането му с участието на цитохром P₄₅₀ монооксигеназната система се получава токсичният метаболит N-

ацетил-р-бензохинонимин. За детоксикацията на последния се изразходва ендогеният глутатион, като се получава безвреден конюгат, но при изчерпването на глутатиона значително отслабва антиоксидантната защита на клетката. При метаболизирането на парацетамола се генерират свободни радикали, които предизвикват липидна пероксидация, нарушават мембранныя пермеабилитет на митохондриите и водят до клетъчна некроза (8).

На база известното от литературата високо съдържание на галотанини в листата от смрадлика (2-4,7), може да се очаква, че водните извлечи ще проявят благоприятен антиоксидантен и протективен 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 изследва протективният ефект на воден извлек от листа на смрадлика (ВИЛС) в модел на индуцирана с парацетамол (П) хепатотоксичност при плъхове.

Задачи

За постигането на така формулираната цел е направен опит да бъдат разрешени следните задачи: (1) Да се изследват антиоксидантните свойства и токсичността на ВИЛС чрез измерване на серия от биохимични маркери за оксидативен стрес и чернодробно увреждане; (2) Да се проучат дегенеративните промени в черния дроб след приложението на ВИЛС чрез хистопатологично изследване на чернодробния паренхим.

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 извлек с концентрация 4% се филтрира. С разреждане 2 и 4 пъти се получават извлечи с концентрации 2% и 1%.

Използвани реактиви

Парацетамолът е приготвян като суспензия с помощта на Tween 80. Всички използвани химикали за биохимичните анализи и хистопатологичното изследване 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 г. (Протокол № 18/17.10.2010 от Комисия по етика към животните при НВМС).

Експериментална постановка

Опитните животни са разделени в 5 групи по 8 плъха: Контрола (К), Парацетамол (П), 1% ВИЛС + П, 2% ВИЛС + П и 4% ВИЛС + П. ВИЛС е прилаган перорално в доза 10 ml/kg чрез интрагастрална сонда като претретиране 7 дни

преди еднократно интраперitoneално инжектиране на П (доза: 1 g/kg) и 2 дни след това. Плъховете от групи К и П са получавали дестилирана вода. На деветия ден, два часа след приложението на ВИЛС под етерна наркоза е взета кръв, а след декапитация на животните е взет черен дроб.

Биохимични анализи

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

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 по адаптиран спектрофотометричен метод (10).

Биохимични показатели, измервани с набор от реактиви (китове): serumните активности на аспартат аминотрансфераза (AcAT), аланин аминотрансфераза (AlAT) и алкална фосфатаза (АФ) се измерват с китове на BioSystems S.A. (Испания). Концентрацията на пикочна киселина (ПК) се измерва с кит на HUMAN liquicolor (Германия).

Хистопатологични анализи

Материал от черния дроб с размери 1/1/0.5 cm се фиксира в 10% неутрален формалин и след съответна рутинна обработка се включва в парафин. Срези с дебелина 5 μm са оцветени с хемалаун и еозин и са изследвани светлинно микроскопски.

Статистическа обработка на данните

Извършва се с помощта на еднофакторен вариационен анализ с програмата GraphPadPrism (11). Резултатите са представени като средна стойност ± стандартно отклонение. Статистическата достоверност се приема при $p < 0.05$.

Резултати и обсъждане

Биохимични анализи

Предвид наличните в литературата данни за висока *in vitro* антиоксидантна активност на екстракти от листа на смрадлика (7,12), от една страна в модела се очаква да се регистрира хепатопротективен ефект, а от друга – не е изключено при синергичното действие на полифенолите от ВИЛС и парацетамола, да се усили токсичният му ефект за черен дроб.

Резултатите от измерваните биохимични маркери за чернодробно увреждане са представени в Табл. 1. Установено е статистическо значимо понижение ($p < 0.05$) в serumните нива на AcAT за групата 1% ВИЛС + П в сравнение с група П, което свидетелства за хепатопротективен ефект на 1% ВИЛС. За същата група е отчетена тенденция към понижение в serumните активности и на АлАТ. Не са регистрирани разлики в нивата на AcAT и АлАТ между група П и групите 2% ВИЛС + П и 4% ВИЛС + П. Важно е да се отбележи, че именно единопроцентният ВИЛС съответства на рецепта от българската народна медицина за перорална употреба на ВИЛС срещу язва на стомаха (3). При измерванията на serumните нива на АФ не са установени статистически значими разлики.

Табл. 1. Биохимичните резултати от серум на плъхове, третирани с водни извлеци от листа от смрадлика (ВИЛС) в модел на индуцирана с парацетамол (П) хепатотоксичност.

Биохимични показатели	К	П	1% ВИЛС + П	2% ВИЛС + П	4% ВИЛС + П
AcAT [U/L]	38.95 ± 11.51	120.4 ± 38.44	*62.29 ± 21.26	109.4 ± 16.35	122.1 ± 51.87
АлАТ [U/L]	17.61 ± 5.18	19.47 ± 16.03	13.33 ± 12.49	17.35 ± 12.01	15.59 ± 8.31
АФ [U/L]	54.28 ± 28.21	75.37 ± 26.21	72.25 ± 38.45	92.79 ± 69.96	88.70 ± 51.04
ПК [$\mu\text{mol}/\text{L}$]	77.98 ± 12.73	57.43 ± 10.16	55.93 ± 7.14	50.28 ± 5.09	55.78 ± 11.41
МДА [$\mu\text{mol}/\text{L}$]	0.65 ± 0.08	0.94 ± 0.42	0.85 ± 0.22	0.83 ± 0.11	0.91 ± 0.07
SH-групи [$\mu\text{mol}/\text{L}$]	135.5 ± 11.50	118.4 ± 28.36	112.7 ± 18.90	104.0 ± 15.18	108.2 ± 7.30

Легенда: * $p < 0.05$ спрямо П

Получените резултати подкрепят известните от литературата данни, че ментоловите екстракти от листата на смрадлика имат хепатопротективния ефект върху третирани с пирогалол плъхове, изразяващо се в намалена плазмена активност на AcAT и АлАТ (6).

При измерването на биохимичните показатели за оксидативен стрес, обаче, не са установени разлики. При П е регистрирана тенденция за повишаване на концентрациите на МДА (продукт от липидната пероксидация), SH-групите (показател за нивата на редуциран глутатион като ендогенен антиоксидант) и ПК (ендогенен антиоксидант в серум) в сравнение с К. Трите ВИЛС предизвикват тенденция за повишаване на тези концентрации, но без статистическа значимост (Табл. 1). Резултатите показват,

че ВИЛС в присъствие на П не проявява антиоксидантна активност в серум, но и не усилва токсичността на парацетамола за черния дроб.

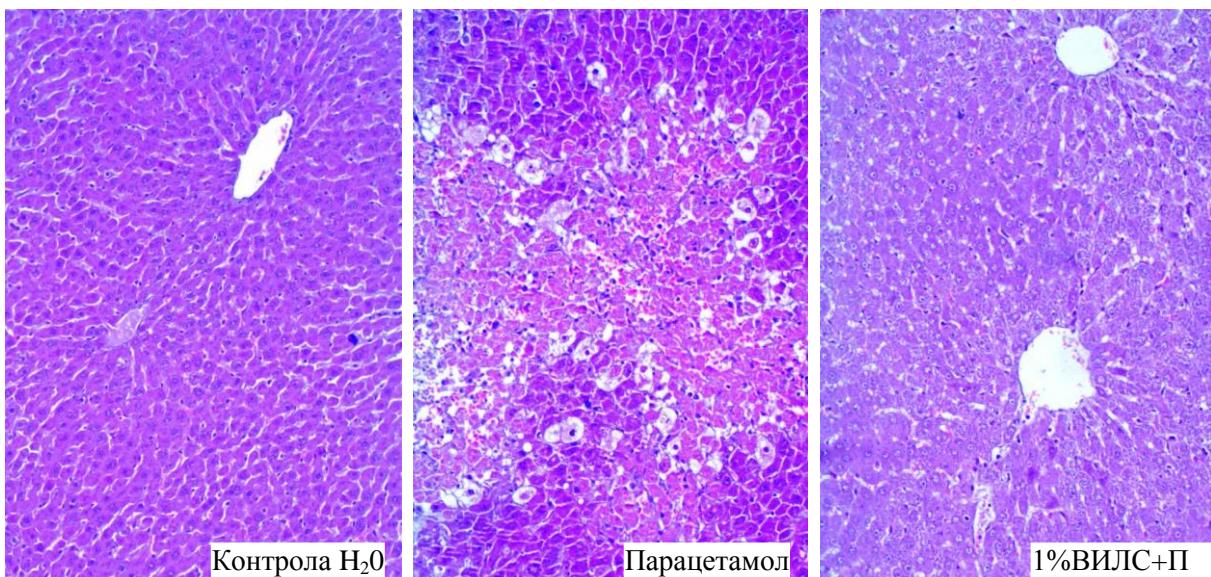
Хистопатологични анализи

Резултатите от хистопатологичното изследване са представени в Табл. 2. Установено е, че чернодробният паренхим от група 1% ВИЛС+П (Фиг. 1) е със запазена архитектоника и незначителен брой апоптотични клетки и неспецифични възпалителни грануломи, с което се потвърждават биохимичните доказателства за хепатопротективен ефект на единопроцентния ВИЛС. За останалите две групи – 2% ВИЛС+П и 4% ВИЛС+П няма данни нито за хепатопротективен ефект, нито за синергично усилена токсичност на парацетамола.

Табл. 2. Резултати от хистопатологичното изследване на черен дроб от плъхове, третирани с ВИЛС в модел на парацетамол-индуцирана хепатотоксичност.

Група	Обширни некрози	Дребнокапчеста стеатоза	Неспецифични възпалителни грануломи	Апоптотични клетки
К	–	–	–	–
П	+++	+++	+++	+++
1% ВИЛС + П	–	–	+	+
2% ВИЛС + П	+	+	++	++
4% ВИЛС + П	++	++	++	++

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



Фиг. 1. Черен дроб от плъхове, третирани с водни извлечи от листа от смрадлика (ВИЛС) в модел на индуцирана с парациетамол (П) хепатотоксичност (Х 100).

Изводи

Водният извлек от листа на смрадлика (ВИЛС) проявява хепатопротективен ефект в еднопроцентна концентрация, съответстваща на рецепта от народната медицина за лечение на стомашни язви. Такъв ефект не е установен за 2% и 4% ВИЛС, като не е регистрирано синергично усилване на хепатотоксичността на парациетамола. Тези резултати са първото научно доказателство за хепатопротективния ефект на ВИЛС с потенциал за бъдещи приложения при чернодробни заболявания или лекарствено индуцирана хепатотоксичност.

Литература

- 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.
4. Воденичаров Д, Петров А. Отровни растения и отравяния с тях. София:Пенсофт; 2001.
5. Shen Q, Shang D, Ma F, Zhang Z. Pharmacological study on anti-hepatitis effect of *Cotinus coggygria* syrup. China J Mat Medica 1991; 16(12):746-9.
6. Matić S, Stanić S, Bogojević D, Vidaković M, Grdović N, Arambašić J, Dinić S, Uskoković A, Poznanović G, Solujić S, Mladenović M, Marković J, Mihailović M. Extract of the plant *Cotinus coggygria* Scop. attenuates pyrogallol-induced hepatic oxidative stress in Wistar rats. Canadian J Physiol Pharmacol 2011; 89:401-11.
7. 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.
8. Jaeschke H, Williams CD, McGill MR, Xie Y, Ramachandran A. Models of drug-induced liver injury for evaluation of phytotherapeutics and other natural products. Food Chem Toxicol 2013; 55: 279-89.
9. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys 1959; 82:70-77.
10. Porter N, Norton J, Ramdas J. Cyclic peroxidase and thiobarbituric assay. Biochem Biophys Acta 1976; 441:596-9.
11. GraphPad Prism version 5.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com
12. Ivanova D, Gerova D, Chervenkov T, Yankova T. Polyphenols and antioxidant capacity of Bulgarian medicinal plants. J Ethnopharmacol 2005; 96(1-2):145-50.

Опиоид индуциран хипогонадизъм

С. Петров¹, М. Орбецова¹, Я. Илиев²

¹Клиника по ендокринология и болести на обмяната

²Клиника по клинична токсикология

УМБАЛ „Св. Георги”, МУ – Пловдив,

Въведение

Опиоидите са основно средство за обезболяване още от ранната история на човечеството. През последните десетилетия, опиоидите са се използвали предимно при лечението на остри болки, като например: травми, хирургични интервенции, както и при овладяване на болките съпътстващи малигнените заболявания. В наши дни, опиоидите се използват предимно при т. нар. хроничен немалигнен болкови синдром. Световната асоциация за изучаване на болката дефинира това състояние като „неприятно сетивно и емоционално изживяване свързано с актуално или вероятно тъканно увреждане”^[1]. Хроничната немалигнена болка се описва, като болка персистираща повече от три месеца или като болка не преминаваща за периода в който трябва да настъпи оздравяване за съответното заболяване. Със завишеното използване на опиоидите при купирането на хроничните болки възникват все по-често зависимости и злоупотреби.

Зависимостта към опиати показва трайна тенденция към покачване през последното десетилетие. Това се дължи, от една страна, на увеличаване броя наркозависими, използващи хероин и други синтетични опиати. Броят на пациентите подложени на заместителна терапия с метадон, също нараства. От друга страна, в световен машаб, както и в България се отчита повишено използване на опиоидни аналгетици. Това се дължи на фак-

та, че лекарите все по-често изписват опиати при немалигнени хронични болки. Нарастващата употреба на опиати поставя въпроса за острите и хронични странични действия на тези вещества върху организма.

Най-разпространена е употребата на викодин, фентанил, метадон, които са много ефективни в намаляването на болката, не са скъпи и са дълго действащи, въпреки потенциалния риск от пристрастяване^[2]. Тези медикаменти са често използвани при остеоартрит, болки в гърба, спортни травми и други патологични скелетно-мускулни състояния, ревматологични заболявания, главоболие. До този момент информацията относно последствията от продължителната употреба на опиоидни аналгетици е осъкъдна, което затруднява преценката на лекаря и пациента за предимствата на подобна терапия.

С повишената употреба на опиоиди се разпознават все повече странични ефекти върху ендокринната система. Най-често срещаното ендокринно нарушение, съпътстващо хроничната им употреба е хипогонадизъмът, наричан още опиоид-индукцион андрогенен дефицит, с абревиатура ОПИАД. Това хормонално разстройство се съпровожда и от други нежелани ефекти, като например остеопороза. Когато се подозира опиоид-индукционна ендокринна дисфункция, трябва незабавно да се вземат адекватни мерки, за да се намалят страничните

ефекти от хроничната употреба. Това ревю ще даде наличната към момента информация относно оценката и подхода при ОПИАД, както и ко-морбидни състояния, които могат да съпътстват опиоидно-асоциираните ендокринни нарушения.

Опиоид Индуциран Хипогонадизъм

Хипогонадизмът представлява дефицит в секрецията на полови стероиди (тестостреон и естрадиол). Симптомите и признаците свързани с хипогонадизма включват намалено либидо, еректилна дисфункция, менструални нарушения или аменорея, инфертилитет, завишаване на телесната маса, загуба на мускулна маса, анемия^[3,4,5]. Хипогонадизмът може да възникне в следствие на първична увреда на гонадите или по централен (вторичен) механизъм. Първичният хипогонадизъм възниква при невъзможност на тестесите или яйчиците да произвеждат полови стероиди, въпреки адекватната стимулация от хипоталамичните и хипофизните хормони: гонадотропин релизинг хормон ГтРХ, фоликулостимулиращ хормон ФСХ, лутеинизиращ хормон ЛХ. Най-честите причини за първичен хипогонадизъм са тестикуларно засягане при епидемичен паротит, експозиция на химио- и лъчетерапия или приложение на лекарства, като напр. кетоконазол^[6]. Хипогонадизмът възникващ по време на хронична опиоидна терапия изглежда, че не възниква по типа на първичен хипогонадизъм, а по скоро по механизма на вторичен – централен хипогонадизъм. Централен хипогонадизъм може да възникне още и при състояния като хемохроматоза, питуитарни тумори, прилагане на кортиокостероиди^[7].

Двете основни форми на хипогонади-

зъм могат да бъдат разграничени чрез лабораторни изследвания. При първичния хипогонадизъм, завишенните нива на ЛХ и ФСХ са съпроводени с ниски нива на тестостерон и естрадиол. Липсва отрицателната обратна връзка към хипоталамуса и хипофизата за да се намали секрецията на гонадотропини, които се отделят в повишена концентрация с цел опит да се стимулира продукцията на гонадни хормони. При пациенти с вторичен хипогонадизъм, гонадотропиновите нива са ниски или в референтни нива, но не адекватно спрямо нивото на гонадните хормони^[6,7].

От проведените литературни справки, има ясни данни за хипогонадизъм и нарушение в сексуалната функция по време на интратекална опиоидна терапия, орална опиоидна терапия и заместителната терапия с метадон при хора пристрастени към опиати^[8-18]. В тези случаи се изявява типичната конstellация за централен хипогонадизъм, включваща ниски нива на тестостерон без адекватно завишаване на ЛХ и ФСХ^[9,15,16]. Почти не съществуват литературни данни относно отрицателните ефекти от опиоидна терапия пряко върху продукцията на половите хормони. Към момента има само едно проучване включващо малка популация от пациенти получаващи интратекално опиоиди^[19]. В това проучване, една седмица след започване на терапията с поставяне на интратекални опиоиди се изявява супресия на хипоталамо-хипофизогонадната ос при 10 от наблюдаваните пациенти. Отбелязано е че много от пациентите започват това проучване показват различна степен на сексуална дисфункция и средната концентрация на тестостерон в таргетната група е занижена леко под долната референтна стой-

ност. Изглежда, че повечето от пациентите са използвали за известно време преди започване на проучването орални опиодни аналгетици, което обяснява по-ниската средна концентрация на тестостерона при изследваната група. До петнайстата седмица от започването на лечението с интратекални опиоиди всички пациенти са манифестирали нарушение в сексуалната функция и сигнificantно редуциране на средното тестостероново ниво, в сравнение с изходните стойности^[19].

Появата на андрогенен дефицит е свързан директно с хроничната експозиция към опиати и се демонстрира едновременно при мъже и жени^[15-18]. Жените, които изявяват вторичен хипогонадизъм имат изключително редуцирани нива на тотален тестостерон, свободен тестостерон, андростендон и дехидроепандростерон сулфат ДХЕА-С, сравнени с здрави контролни групи^[20,21]. Данните за супресия на адреналната андрогенна продукция – занижени нива на ДХЕА и ДХЕА-С при жени употребляващи хронични опиоиди, може да съпътства индукцията на хипогонадотропен хипогонадизъм^[22]. Андрогенният дефицит осътава много често неразпознат при жените, въпреки факта, че жените може да манифестираят сходни симптоми на андрогенен дефицит, както мъжете^[23].

Екзогенните опиоиди имат драстичен ефект върху менструалния цикъл при жените. След дълготрайно интратекално приложение на опиоиди, 14 от 21 пременопаузални жени развиват аменорея, а останалите седем изявяват нарушения в менструалния цикъл^[24]. Опиоидите водят до снижаване на ЛХ, ФСХ, естрadiол и прогестерон, което засяга менструацията^[24]. Аменореята и нерегуларния

мензис, като резултат от ниските естрогенови нива са признак на хипогонадизъм при жени; пристрастяването към дълго-действащи опиоди е главна причина на това нарушение. По-скорошно проучване на Daniell^[25] предоставя подобни резултати с орални и трансдермални опиати; менструацията се прекъсва скоро след започдане на лечение с дълго действащи опиоиди. Авторът отбелязва сигнificantно понижение на адреналната андрогенна продукция, което предполага, че опиоидите може да играят ролята и за регулация на сексуалното либидо, чрез потискане секрецията на андрогени^[25]. Употребляващите хероин вероятно имат намалено сексуално желание и занижени сексуално възможности, но като цяло, ефектите на хронично опиоидно лечение върху либидото и фертилитета при жени не са документирани от добре контролирани проучвания.

Пристрастението към хероин показват сигнificantно понижаване на тестостероновите нива^[26, 27]. Въпреки, че данните за тестостероновите нива в различни проучвания са противоречиви, проучване показва промени в анализа на семенната течност при мъже които са използвали хероин или метадон^[28]. Използвайки референтни стойности за съответната популация на тестостероновото ниво, 86% от мъжете получаващи интратекално опиати за хронични болки са с хипогонадизъм^[24]. Оралните опиоиди, включително метадон, са асоциирани с хипогонадизъм при 89% от мъжете и също така водят до занижени нива на естрadiол, дихидротестостерон, ЛХ и ФСХ^[29]. Подобна честота на хипогонадизъм се открива при мъже приемащи орални/трансдермални опиоиди^[30]. Тези проучвания доказват, че опиоидите, не-

зависимо от пътя на прием, водят до голяма степен до хипогонадизъм при мъжете.

Секс хормон свързващият глобулин – SHBG е висок при пристрастените към хероин, което води до ниски нива на свободен тестостерон^[26], ефект който не е открит при мъже приемащи дългодействащи опиоиди^[30]. Имайки в предвид това, трябва да се проследяват SHBG и/или свободния тестостерон, в допълнение към общото тестостероново ниво за да се оцени хипогонадизъмът при мъже приемащи опиоиди. Този подход ще редуцира възможността, изследвани с долнограницни или малко над долната граница на тестостероново ниво да бъдат класифицирани като еугонадни, а те въщност да са хипогонадни.

От данните в литературата към момента не е напълно ясно каква е абсолютната граница в концентрацията на опиоидите, както и точната продължителност на употреба необходима за възникване на хипогонадотропен хипогонадизъм^[5,13]. Развитието на хипогонадотропен хипогонадизъм изглежда възможно при ежедневна употреба на опиоиди в дози надвишаващи 100-200 mg орален морфинов еквивалент. Супресията на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос се наблюдава много скоро след приложението на опиод. Някои проучвания показват супресия на серумното ниво на тестостерона мигновенно след прилагането на хероин или метадон при хероин зависими и при пациенти на заместителна терапия с метадон^[13,17]. В проспективно проучване на пациенти получаващи интратекално опиоиди, супресията на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос се наблюдава в рамките на една седмица от започването на терапията^[19]. Най-голям

рисък за възникване на супресия на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос е вероятен след употреба на високи дози опиоиди в период надвишаващ един месец^[3]. Въпреки драстичното потискане на серумните андрогенни нива по време на хронична употреба на опиоиди, става ясно от редица проучвания, че прекратяване приема на опиоиди води до възстановяване на нормални серумни концентрации на тестостерона до няколко дни^[5,8,17].

Препоръки за оценка и подходи при опиоид индуциран хипогонадизъм

Поради не особено голямата популярност на този синдром е възможно да се допуснат диагностични грешки, като това от своя страна води до изявата на неправилен терапевтичен подход. За потискане на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос трябва да се мисли при индивиди употребяващи опиоди в дози морфинов еквивалент надвишаващи 100 mg, за повече от една седмица^[3].

Пациентите, които употребяват дълго действащи опиоиди трябва периодично да бъдат проследявани за признания и симптоми на хипогонадизъм, включително промяна в либидото, еректилна дисфункция или нарушения в менструалния цикъл, лесна умора, нощни изпотявания, депресия. Лабораторни изследвания, като тотален/общ тестостерон TT, свободен тестостерон CT, LH, ФСХ, естрadiол, ДХЕАС, секс хормон свързващ глобулин SHBG са необходими за оценка на този синдром^[5]. При оценката на това състояние трябва да се вземат в предвид и други причини за хипогонадизъм, като например менопауза, анамнеза за оперативно отстраняване на гонадите, прекарана инфекция от инфекциозен па-

ротит, експозиция на алкохол и други лекарства^[5]. Жените трябва да бъдат адекватно естрогенизиирани преди да се диагностицират като андроген дефицитни и преди да им се предложи андроген заместителна терапия^[31,32]. Пациентите трябва да бъдат добре информирани за възможните последствия върху ендокринната система при употребата на опиоди, което може да бъде оформено във вид на документ за „Информирано съгласие”^[3,33].

Жените и мъжете, при които се диагностицира опиоид индуцирана ендокринопатия и андрогенен дефицит, може да бъдат лекувани с андроген заместителна терапия. На пациентите на които се предлага андроген заместителна терапия трябва да им бъде добре разяснено възможните странични ефекти от това лечение, включително полицитемия, сънна апнея, локални странични реакции (ако тестостерона се прилага инжекционно), редукция на HDL – холестерола. Жените трябва да са наясно за потенциалния риск от вирилизация (хирзутизъм, углемяване на клитора, акне, развитие на мускулатурата, мутиране на гласа)^[34]. Допълнително трябва да се обясни на пациентите от женски пол за вероятността от развитие на рак на гърдата^[47]. Всяка жена, която има вероятност да забременее трябва да се консултира за потенциалния риск от вирилизация на фетус от женски пол^[21,31,35]. Странничните ефекти с които трябва да бъдат запозната мъжете са: оплешивяване от мъжки тип, гинекомастия, приапизъм и олигоспермия^[36]. Мъжете трябва също така да бъдат следени за странични ефекти от страна на простатната жлеза: бенигнена простатна хиперплазия и рак на простатата^[36].

Когато се мониторират пациентите за адекватност на заместителната терапия с андрогени се целят таргетни нива за мъже между 400-700 ng/dL^[36]. Серумни нива на тестостерона между 20-80 ng/dL изглежда, че са адекватни при жени на заместителна терапия с андрогени, въпреки че този въпрос не е добре изяснен в литературата. Тези стойности са на базата на референтни граници за „нормални” тестостеронови нива при жени за повечето лаборатории, като най-ниските стойности са за постменопаузални жени, а най-високите за пременопаузални^[37]. Ако се подбере заместителна андрогенна терапия с ДХЕА, трябва да се мониторира стриктно нивото на ДХЕА, тъй като в продуктите които се предлагат на пазара, концентрацията на ДХЕА варира от 0 до 560% от това което е декларирано официално на етикета като съдържание^[32,35]. Това е така защото тези продукти се водят хранителни добавки и не са под стриктен контрол на регуляторни фармацевтични организации, каквато е например Food and drug administration FDA^[32,35].

Резултати базирани на мета-анализ на 51 проучвания, оценящи заместителна терапия с тестостерон при мъже, показват, че най-честите странични ефекти от заместителната тестостеронова терапия са завишаване на хемоглобина, хематокрита и занижаване на HDL-холестерола^[38]. В тези проучвания не се установява съществуваща разлика за възникване на сериозни кардиоваскуларни инциденти или смърт, сравнени с плацебо групата. Друго проучване включващо възрастни мъже с ограничена подвижност, на заместителна терапия с тестостерон и контролна група на плацебо, е прекратено в ранен стадий поради възникване на се-

риозни кардио-васкуларни нарушения при групата третирана с тестостерон. Като се вземе на предвид, че броят на пациентите изявили такива странични ефекти е сравнително малък и механизма на възникване не е еднотипен, както и факта, че повечето от пациентите включени в това проучване са имали анамнеза за сериозни крадиоваскуларни заболявания води авторите до мисълта, че тези инциденти са били случайни^[39].

Пациентите поставени на андроген заместителна терапия, трябва да се проследяват регулярно и да се оценят периодично симптомите на хипогонадизъм, клинико-лабораторните резултати тотален тестостерон, свободен тестостерон, SHBG, липиден профил, пълна кръвна картина. Пациентите от мъжки пол трябва да се подложат на скрининг за промени в простата, включващ физикален преглед – ректално туширане и изследване на простатно специфичен антиген – ПСА. Трябва да се вземе в предвид изследване на костна плътност при пациенти с опиоид индуциран хипогонадизъм, поради риска от възникване на остеопороза и повишеният риск от костни фрактури характерни за това състояние и при двата пола^[4,5,31,40,41]. Според гайдлайн на Endocrine Society Clinical Practice оценка на костната плътност чрез ДЕХА трябва да се извършва при мъже с тежък андрогенен дефицит и ниско енергийни фрактури, което изследване трябва да се повтори 1-2 години след началото на заместителната терапия с тестостерон^[49].

Използвани източници

1. International Society for the Study of Pain : Pain definition Derived from Bonica JJ. The need of a taxonomy. Pain. 1979;6(3):247–8.
2. Hoffmann NG, O Olofsson, B Salen, L Wickstrom. Prevalence of abuse and dependency in chronic pain patients. Int J Addict 1995; 30: 919–927.
3. Colamenco C, Coren JS. Opioid-induced endocrinopathy. J Am Osteopath Assoc 2009; 109(1): 20-5.
4. Katz N. The impact of opioids on the endocrine system. Pain Manage Rounds 2005; 1(9).
5. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. Clin J Pain 2009; 25(2): 170-5.
6. Merck Manual Professional. Male Hypogonadism: Male Endocrinology.[cited 2011 May 30]. Available at www.merck.com/mmpe/sec17/ch227/ch227b.html
7. Snyder PJ. Causes of secondary hypogonadism in males. In: Martin KA, Eds.: Up to Date. Waltham, MA: Up to Date, 2011.
8. Finch PM, Roberts LJ, Price LS, et al. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. Clin J Pain 2000; 16(3): 251-4.
9. Paice JA, Penn RD, Ryan WG. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. J Pain Symptom Manage 1994; 9(2): 126-31.
10. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(6): 2215-22.
11. Roberts LJ, Finch PM, Goucke CR, et al. Outcome of intrathecal opioids in chronic non-cancer pain. Eur J Pain 2001; 5: 353-61.
12. Bolelli G, Iafisca S, Flamigni C, et al. Heroin addiction: Relationship between the plasma levels of testosterone, Dihydrotestosterone, androstenedione, LH, FSH, and the plasma concentration of heroin. Toxicology 1979; 15: 19-29.
13. Daniell HW. Narcotic-induced hypogonadism during therapy for heroin addiction. J Addict Dis 2002; 21(4): 47-53.
14. Fraser L-A, Morrison D, Morley-Forster P, et al. Oral opioids for chronic non-cancer pain: Higher prevalence of hypogonadism in men than in women. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009; 117: 38 - 43.
15. Rajogopal A, Vassilopoulou-Selini R, Palmer JL, et al. Hypogonadism and sexual dysfunction in male cancer survivors receiving chronic opioid therapy J Pain Symptom Manage. 2003; 26(5):1055-61.
16. Rajogopal A, Vassilopoulou-Selini R, Palmer JL, et al. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. Cancer 2004; 100(4): 851-8.
17. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. J Pain 2002; 3(5): 377-84.
18. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. J Pain 2008; 9(1): 28-36.
19. Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, Bhagat CI, Price LM. Sex hormone suppression by intrathecal

- opioids: A prospective study. *Clin J Pain* 2002; 18: 144-8.
20. Miller KK, Sesmilo G, Schiller A, et al. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2):561-7.
 21. Bachmann G, Oza D. Female androgen insufficiency. *Obstet Gynecol North Am* 2006; 33: 589-8.
 22. Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained action prescribed opioids: Evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain* 2006; 7(12): 901-907.
 23. Davis S. Testosterone deficiency in women. *J Reprod Med* 2001;46(3): 291-6.
 24. Abs R, J Verhelst, J Maeyaert, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2215-2222.
 25. Daniell HW 2008 Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J pain* 9:28-36.
 26. Lafisca S, Bolelli G, Franceschetti F, Danieli A, Tagliaro F, Marigo M, Flamigni C 1985 Free and bound testosterone in male heroin addicts. *Arch Toxicol Suppl* 8:394-397.
 27. Rasheed A, Tareen IA 1995 Effects of heroin on thyroid function, cortisol and testosterone level in addicts. *Pol J Pharmacol* 47:441-444.
 28. Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, Sghedoni D, Gambaro V 1988 Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *Int J Androl* 11:93-100.
 29. Daniell HW 2002 Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 3:377-384.
 30. Fraser LA, D Morrison, P Morley-Forster, et al. Oral opioids for chronic noncancer pain: higher prevalence of hypogonadism in men than in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117:38-43.
 31. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: The Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77(4): 660-5.
 32. Arlt W: Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:1-11
 33. Daniell HW. Opioid-induced androgen deficiency discussion in opioid contracts. *Am J Med* 2007; 120: e21 (Letter).
 34. Wierman ME, Basson R, Davis SR, et al. Androgen therapy in women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10): 3697-710.
 35. Miller KK. Androgen deficiency in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2395-401 (Commentary).
 36. Basin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6):2536-59.
 37. Endocrinologist's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Menopause: Androgen deficiency in postmenopausal women. [cited 9 July 2011] Available at www.medscape.com/viewarticle/540531_12.
 38. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2560-75.
 39. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363(2):109-22.
 40. Amin S, Zhang Y, Felson DT, et al. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 2006; 119: 426-33.
 41. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3908-15.

Сколиоза – причина за ентеzопатия на гръбначния стълб

П. Селимов, М. Генева-Попова, Ан. Баталов, В. Попова, Л. Стоянова, Ст. Алиманска, Сн. Терзийска, Р. Карадилова, И. Яков, М. Карагъзов

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Свети Георги”

Въведение

Нормалните физиологични извивки на гръбначния стълб са необходима предпоставка за реализирането на неговите основни функции – защитни, статични и динамични. Физиологичните кривини на аксиалния скелет, позволяват пружиниращо отклонение във вертикално направление, амортизирайки механичния стрес, като по този начин играят протективна роля по отношение на структурите на гръбнака и меките тъкани и органи от проведеното сътресение. Нормалната физиологична кифоза в торакалния и сакрален отдел, авансира преднозадния размер, осигурявайки обем за гръдената кухина и малкия таз.

Нормалните физиологични извивки дават възможност на поддържащия гръбнака апарат, при минимален разход на енергия и усилие да пъддържа вертикалния стоеж. Нормалната структура на гръбнака гарантира нормална биомеханика, която осигурява оптимален режим на работа на регионалният мускулно-опорен апарат.

Нарушената гръбначна конфигурация, води до нарушена биомеханика и повишен стрес върху различни структури. Аномалното натоварване на залавните места на сухожилията и лигаментите – вследствие сколиотична деформация на гръбнака е възможна предпоставка за развитие на ентеzопатия на гръбначния стълб. Като сколиоза се означава трай-

ното изкривяване на гръбначния стълб в страни, съпроводено с торзионно усукване на телата на прешлените в ангажираният участък. Физикално се визуализира чрез спускане на отвес от Th1 – при пациентите със сколиоза по-никостоящите бодилести израстъци се отклоняват в страни от отвесната линия. Мястото на залавяне на ставните капсули, прилежащите фасции, сухожилия и лигаменти се означава като ентеza, което посочва топиката на патологичния процес при ентеzопатия. Стресът, действащ върху съответните ентези е неколкократно по-голям от този, упражняван върху лигаментите и сухожилията, което предопределя ентеzата като по-ранима структура. Наличието на богата нервна инервация в областта на ентезите обуславя и значителната болкова симптоматика, в основата на която често стоят отклоненията от нормалната форма на аксиалния скелет.

Цел

Оценка на потенциалната роля на сколиозата за развитие на ентеzопатия на гръбначния стълб, поради нарушена биомеханика и повишен стрес върху гръбнака, посредством анализ на болни, лекувани в Клиниката по Ревматология, УМБАЛ „Свети Георги”.

Материал и методики

Анализирани са 25 пациенти, лекувани в Клиниката по Ревматология с клинич-

на диагноза ентезопатия на гръбначния стълб, множествена локализация. Контролната група включва 50 пациенти със спондилоза и ентезопатия на гръбначен стълб. На всички болни са направени физикален преглед, оценка на функционалното състояние чрез ВАС-скала на пациент и лекар, преби на Отт, Хирц, Шобер. На всички болни са направени Ро-снимки на торакален и лумбален гръбнак. Резултатите са обработени чрез статистическа програма SPSS, при достоверност $p < 0,05$.

В съответния анализ попадат 25 жени на възраст от 54 г до 74 г постъпили за стационарно лечение с диагноза „Ентезопатия на гръбначния стълб“ с налична сколиотична деформация на различни нива и контролна група от 50 пациентки от същата възрастова група, постъпили за лечение със същата диагноза, при които се намират дегенеративни промени по хода на гръбнака без наличие на сколиоза. При някои от наблюдаваните пациентки със сколиоза, изкривяването е на нивото на торакалните прешлени. Наличната деформация се отчита физикално и рентгенографски. Степента на деформация варира, паралелно с което е различно изразена и ребрената гърбица, асиметрията в талийните триъгълници.

Посредством наблюдение върху пациенти със сколиотична деформация на различни нива на гръбначния стълб, лекувани в стационар по повод ентезопатия на гръбначния стълб, би могла емпирично и обосновано да се търси съществуваща зависимост. Прави впечатление корелацията между изкривяването на гръбначния стълб във фронталната рав-

нина със значително по-изразени ентезопатични болкови оплаквания, ограничен функционален капацитет, изразена постинктивитетна скованост, ригидна паравертеbralna мускулатура.

Резултати

Като повод за хоспитализация се отбелязва повтарящ се при наблюдаваните болни изразен болков синдром по хода на гръбнака, ограничен функционален капацитет, сутрешна и постинктивитетна скованост, болка и ригидност по паравертеbralната мускулатура.

При обективното изследване на пациента, посредством оглед се констатира налична сколиотична деформация, изразена палпаторна болка по ентезите, болка при натиск върху процеси спинози и интерспинозните лигаменти, изразена болка при движение, ограничен функционален капацитет, болезнена и напрегната паравертеbralна мускулатура. Ограничени са навеждането напред, назад, встри и ротацията.

Посредством функционални преби – Отт, Шобер, Хирц, Томайер – обективно се верифицира степента на съответното ограничение.

Пробата на Отт демонстрира степента на ограничаване на флексията в торакалния отдел на гръбнака. Със сантиметрова линия при изправен стоеж на пациента от Th1 в каудална посока се отмерва и се фиксира дистанция от 30 см. При максимално навеждане напред се отчита прибавения допълнителен аванс, който при пациентките със сколиоза е средно 0,68 см, към 1,28 см за контролната група.

Намалената флексия в лумбалния отдел се отчита чрез пробата на Шобер, при която се фиксира отстояние от 10 см от L5 в краниална посока при изправен

пациент, след което се отчита нараства-
нето на дистанцията при максимално на-
веждане напред. При пациентките със
сколиоза се отбелязва нарастване на дис-
танцията със средна стойност 2,4 см, при
контролната група – с 3,72 см.

С пробата на Хирц, отчитаща запазе-
ния капацитет на дихателните екскурзии,
при измерване на разликата в обиколката
на торакса на нивото на 4 междуребрие
при инспириум и експириум се отчита
средна стойност 4 см за пациентите със
сколиоза, спрямо 4,33 см за контролната
група.

При пациентите със сколиоза прави
впечатление и по-голямата дистанция
пръсти-под при максимално навеждане
напред с изправени колена, спрямо кон-
тролната група. Латералната флексия,
ротацията са също с по-малък диапазон.

Функционалната оценка включва и
ВАС – със средна стойност 71,66 mm при
болните със сколиоза, спрямо 68,75 mm
при kontrolна група.

Променената топика на разположени-
те в гръдената кухина органи е предпос-
тавка за нарушение на функционално
ниво. При наблюдаваната група значи-
телно по-често се установяват съпътс-
ващи заболявания, като артериална хи-
пертония, кор хипертоникум, ИБС, СН,
ХОББ, особено при локализация на де-
формацията в торакалния отдел.

При пациентките със сколиоза се на-
мират и други дегенеративни гръбначни
промени – остеохондроза, спондилоза.
Установява се и значителна честота на
дегенеративни ставни увреди на нивото
на коленните и тазобедренит стави, с на-
личие на болка, скованост, ограничен
двигателен обем. При част от пациент-
ките и от двете групи, посредством ден-
зитометрично изследване се установява

наличие на остеопороза.

Болните с ентезопатия на гръбначния
стълб и съпътстваща сколиоза имат по-
силно изразен функционален дефицит
спрямо контролната група. Съществува
пряка достоверна корелационна зависи-
мост между наличието на сколиоза и ен-
тезопатията на гръбначния стълб.

Съпоставката на отчените величини
обективно верифицира по-изразеният
функционален дефицит, ограничаващ в
по-значима степен битово-ежедневните
дейности на пациенти със сколиоза, как-
то и по-тежко протичащата болкова сим-
птоматика спрямо контролната група.

Изводи

Сколиозата причинява достоверно по-
често ентезопатия на гръбначния стълб,
сравнено с болни със спондилоза. Бол-
ните със сколиоза и ентезопатия на
гръбначния стълб имат по-тежко изразе-
ни функционални нарушения спрямо па-
циенти със спондилоза и ентезопатия на
гръбначния стълб.

Променената физиологична форма на
гръбнака, обуславя нарушената биомеха-
ника, вследствие на което укрепващият
връзков и мускулен апарат е подложен
на повишено напрежение. Това обуславя
по-честата изява на ентезопатични гръб-
начни оплаквания при тези болни, както
и по-тежкото им протичане.

Литература

1. Тодоров П., Баталов А., Сивков С., Новаков А., Кънев П.- “Анатомосонографско изследване на залавното място /ентезата/ на m. erector spine към илиачната кост с цел изясняване на значението и в етиологията на хроничните болки в гърба- Наука и младост-сборник с научни съобщения от конкурси сесии 2012г.
2. Токмаков П., Ставрев П., Атанасов А.- Орто-
педия и травматология, 1994г.
3. Шейтанов Й.- Остеоартроза 1996г.
4. Рашков Р., Шейтанов Й.- Практическо ръко-
водство по ревматология, 2002г.

Изследване на очната повърхност при пациенти с диабет с помощта на лазер сканираща конфокална микроскопия на живо

Валери Шехеров

Катедра по очни болести и зрителни науки, Медицински университет – Варна
Специализирана болница по очни болести за активно лечение – Варна

e-mail: dr.v.peev.resident@abv.bg

Въведение

Захарният диабет е социално значимо заболяване, към 2013 година броят на болните от диабет по света е около 347 милиона, а в България е 520 000. Терминът захарен диабет (Diabetes Mellitus) описва метаболитно нарушение с мултиплена етиология, отличаващо се с хронична хипергликемия и нарушения във въглехидратната, мастната и белтъчната обмяна в резултат на дефекти в инсулиновата секреция, инсулиновото действие или и двете [1]. Най-разпространените форми на захарния диабет са 3: НИЗЗД, ИЗЗД и гестационен диабет. Ефектите на захарния диабет включват дългосрочно увреждане, нарушена функция и недостатъчност на различни органи.

Едно от усложненията на захарната болест е диабетната ретинопатия. Нейната честота варира, дори в границите на една страна, като най-често засяга 40% от пациенти и по-често тези с диабет тип 1. Освен нея диабетът предизвиква множество други промени в окото [2].

От страна на роговицата се среща намалена чувствителност, увеличена дебелина, персистиращ едем, по-голям риск от растеж на епителни клетки в стромата след рефрактивна хирургия [3]. Диабетът е и допълнителен рисков фактор за реакция на отхвърляне на трансплантата след

кератопластика [3]. Епителните дефекти се възстановяват по-бавно. Сълзната секреция е намалена. Ендотелните клетки проявяват промяна в размера и формата си, което ги прави по-податливи на увреждане.

От страна на ириса най-тежкото усложнение е неоваскуларизацията с ангажиране на камерния тъгъл и развитие на вторична закритоъгълна глаукома [3].

Цел

Настоящото проучване има за цел да се направи микроструктурен анализ на промените в роговицата при пациенти с диабет чрез лазер сканиращата конфокална микроскопия (LSCM) на живо.

Материал и методика

В проучването са включени очите на общо десет пациенти с диабет на възраст от 19 до 49 години чрез комбинация от безконтактна пахиметрия и лазер сканиращата конфокална микроскопия (LSCM) на живо. Всеки участник е информиран за целта на проучването, рисковете, евентуалния дискомфорт от изследванията и е преминал предварително пълен очен преглед. Пациенти с известни други системни или очни заболявания, претърпели оперативна интервенция на окото и употребяващи системни или локални медикаменти не са включе-

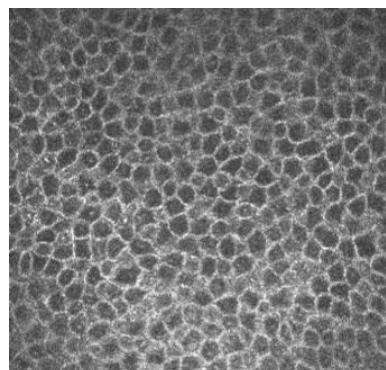
ни в проучването.

Лазерната конфокална микроскопия на живо е извършена на всички субекти с ново поколение лазерен конфокален микроскоп HRT II-RCM (Heidelberg Retina Tomograph II – Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Germany). Работата на микроскопа се базира на диоден лазер от клас I ($\lambda = 670$ nm), резолюцията е 1 μm и 4 μm (съответно латерална и вертикална), увеличението е до 800 пъти. При изследването е приложен гел (Corneregel, Bausch&Lomb GmbH, Germany) като свързващ агент между апланационната шапка и лещата на обектива. Окото е анестезирано с една капка Alcain (0,5% collyr, Alcon), след което е въведен Tomo-Cap към роговицата. Пациентът е поставен срещу апаратата така, че брадата и челото да са поставени в съответните им позиции. Обективът на микроскопа е доближен до окото до постигане на контакт с очната повърхност, позицията на окото е наблюдавана чрез камера отстрани на обектива. Изследвана е централната част на роговицата при всички очи. Качествените снимки (без артефакти от движение и компресионни линии) от различните роговични слоеве са селектирани за последващ качествен и количествен анализ. За целите на количествения анализ клетките (на базалния епител и ендотел) са преброени с помощта на вградения софтуер на апаратата. Данните са представени като гъстота на клетките ($\text{кл}/\text{мм}^2$) \pm SD. Събранныте данни са анализирани от двама независими изследователи.

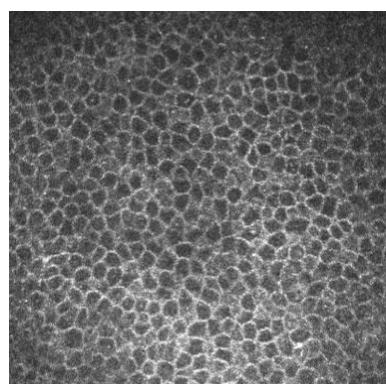
Резултати

Средната централна роговична дебелина при пациентите е $551 \pm 27 \mu\text{m}$.

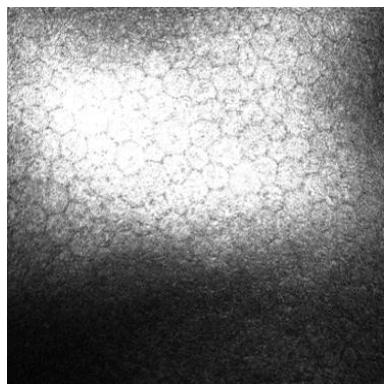
Средната плътност на клетките в базалния епителен слой е $5846 \pm 750 \text{ cells}/\text{mm}^2$ (Фигура А). Средната гъстота на ендотелните клетки е $2594 \pm 300 \text{ cells}/\text{mm}^2$ (Фигура В). В част от очите те проявяват полимегализъм и полиморфизъм (Фигура В). Частици с варираща форма и големина, смятани за депозити, са открити в 35% от очите (Фигура В). Тяхната плътност е $94 \text{ cells}/\text{mm}^2$. Изследването на лимба в четирите основни позиции доказва наличието на дендритни и възпалителни клетки в 10% от очите. Изчислена средна плътност за дендритните клетки е $15 \pm 3 \text{ cells}/\text{mm}^2$ (Фигура F). Средната плътност на светлите кръгли клетки, смятани за възпалителни, е $17 \pm 2 \text{ cells}/\text{mm}^2$ (Фигури С и D).



Епител на нормална роговица, липсват следи от възпалителни клетки, клетките са със запазен строеж, форма и гъстота.



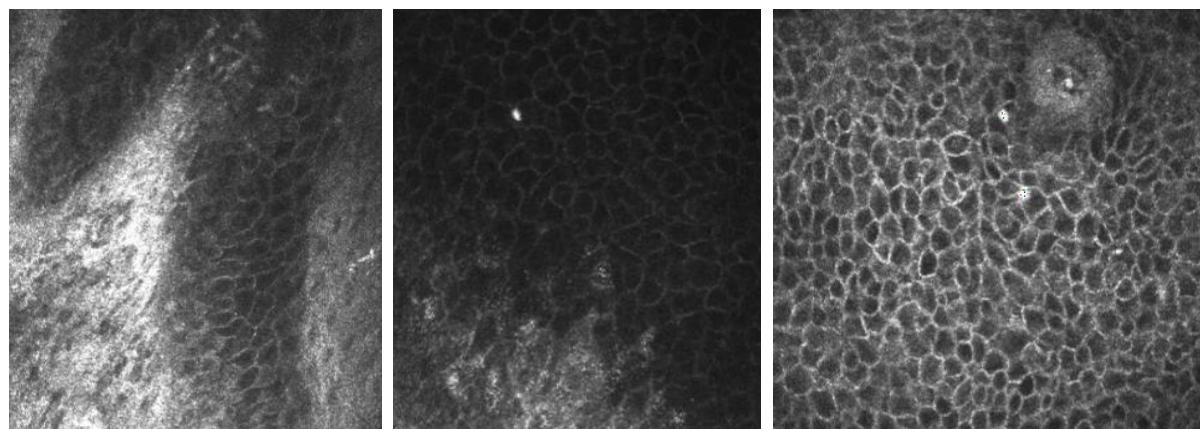
Фиг. А. Епител на роговица на пациент с диабет тип 2, липсват микроструктурни промени.



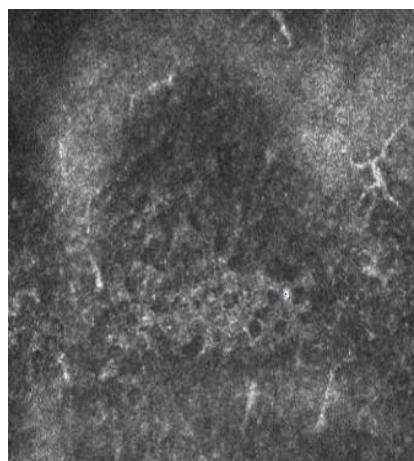
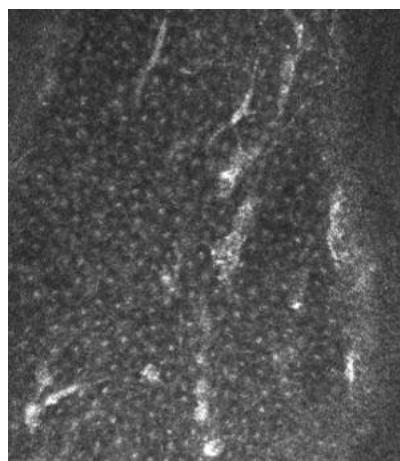
Ендотел на нормална роговица, липсват следи от възпалителни клетки, клетките са със запазен строеж, форма и гъстота.



Фиг. В. Ендотел на пациент с диабет на лице е полимегализъм и плеоморфизъм, наблюдават се депозити.



Фиг. С, Д и Е. Лимб с налични светли клетки, смятани за възпалителни.



Фиг. F и G. Лимб с налични дендритни клетки.

Обсъждане

Диабетът предизвиква множество промени в окото. Тяхната точна патогенеза се изяснява. Доказано значение има натрупването на сорбитол в тъканите, протеин киназа С, неензимното гликиране, но също така авотимунна компонента [4]. Диабетната ретинопатия е микроАнгиопатия, причинена от хроничната хипергликемия. Вътреклетъчното натрупване на сорбитол, оксидативният стрес и свръхактивацията на протеин киназа С водят до небратими увреди на клетките. Специфичните промени в капилярите на ретината включват загубата на перицити и задебеляване на базалната им мембрана [5]. Тези изменения благоприятстват капилярната оклузия и нарушената ретинална перфузия. В последствие се образуват исхемични зони, за което спомага и промененото ниво на гликолизирания хемоглобин. Предизвиканата хипоксия води до отделянето на вазопролиферативни фактори и неоваскуларизация.

Предишно проучване с помощта на корнеална конфокална микроскопия доказва увеличен брой на клетки тип Langerhans при диабетици и по-специално в ранните стадии на увреждане на роговичните нерви [6]. Нашите данни доказват също наличието на възпалителни клетки в част от очите. Друго проучване с помощта на конфокалната микроскопия демонстрира значима редукция в клончетата на суббазалния нервен плексус и промени в тяхната дължина и тортуозитет. Базирайки се на тези наблюдения последното доказва корелация между тежестта на диабетната ретинопатия и роговичната невропатия [7]. В нашето изследване ние сме извършили динамично проследяване с лазерна кон-

фокална микроскопия на живо на очи на пациенти с диабет. Ние доказваме намаляване броя на ендотелните клетки и наличие на депозити. Други изследвания съобщават за същите микроструктурни промени на база на спекуларна микроскопия [8]. В опоменатите пручвания с помощта на ултразвукова пахиметрия се доказва липсата на значима промяна в дебелината на централната роговица при пациенти с диабет [8]. До това заключение достигат при проучване, търсещо микроструктурни разлики в роговицата при пациенти с диабет и глаукома, използвашо ултразвукова пахиметрия [9].

Това е първото за България пилотно проучване на роговица при пациенти с диабет, при което се тръси корелация между микроструктурните промени.

Изводи

Лазер сканиращата конфокална микроскопия на живо позволява неинвазивно, повторяемо установяване на микроструктурните изменения при пациенти с диабет. Структурните промени на роговицата при диабетици, изследвани с този метод създават предпоставки за бъдещи по-задълбочени наблюдения. Лазерната конфокална микроскопия на живо може да се използва при проследване на хистопатологични изменения в прогресията на увреждането на роговичните нервни влакна и при наблюдение на ефектите от различни схеми на лечение. Следващите фази на настоящото проучване може да допринесат за по-доброто разбиране на патогенезата на това заболяване.

Литература:

1. WHO
2. Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach, 7th Edition By Jack J. Kanski, MD, MS, FRCS, FRCOphth and Brad Bowling, FRCSEd (Ophth),

FRC Ophth.

3. Проф.д-р Хр. Н. Групчева, д.м.н. ,д-р Д. М. Драгнев, FEBO, К.Димитрова, доц. З. Златарова, д.м.н., доц. Е. Контрова, д.м.,доц Т. Митов,д.м., д-р Д. Митова, д.м.,д-р Б.Ненкова, д-р Н. Пеев, д-р С. Пеева, д-р Н. Сапунджиев, д.м., д-р Ж. Симова, д-р В. Иванчева, Учебник по очни болести за студенти по медицина и дентална медицина, 2010, Очни прояви при диабет.
4. American Academy of Ophthalmology, Update on general medicine, Section 1 2011-2012,Endocrine disorders.
5. American Academy of Ophthalmology, Retina and Vitreous, Section 12 2011-2012, Diabetic Retinopathy.
6. Tavakoli M, Boulton AJ, Efron N, Malik RA. Increased Langerhan cell density and corneal nerve damage in diabetic patients: role of immune mechanisms in human diabetic neuropathy. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011 Feb ;34(1):7-11.
7. Nitoda E, Kallinikos P, Pallikaris A, Moschandrea J, Amoiridis G, Ganotakis ES, Tsilimbaris M. Correlation of diabetic retinopathy and corneal neuropathy using confocal microscopy. *Curr Eye Res*. 2012 Oct;37(10):898-906.
8. Sudhir RR, Raman R, Sharma T. Changes in the corneal endothelial cell density and morphology in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based study, Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy and Molecular Genetics Study (SN-DREAMS, Report 23). *Cornea*. 2012 Oct;t;31(10):1119-22.
9. Castro DP, Prata TS, Lima VC, Biteli LG, de Moraes CG, Paranhos A Jr. Corneal viscoelasticity differences between diabetic and nondiabetic glaucomatous patients. *J Glaucoma*. 2010 Jun-Jul;19(5):341-3.

Плацентарна патология – SOS на бременността (Обзор)

Диана Старибратова, Краси Калъчева

Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология
Медицински университет – Пловдив

dianastar@abv.bg

Настоящият обзор има за цел да опише и да анализира актуалното състояние и тенденциите в областта на плацентарната патология и нейния принос в изясняването на редица необяснимо незавършили с живораждане бременности, както и загубата на вътреутробно растващия плод.

Плацентарната патология представлява заплаха за живота и здравето както на бебето, така и на майката.

За нашата страна, нейната честота и разпространение сред основните социални и етнически групи не са изследвани. От една страна тази патология се характеризира с висока степен на сложност предвид неясната причинно-следствена връзка с предходни състояния или заболявания на майката. От друга, отклонения в плацентата са налице и при раждането на здрав и доносен плод и в тази връзка не би могло да се направи заключение до колко и в каква степен тези отклонения могат да повлият нормалното развитие на плода.

Съществува и една трета страна, при която ние, като патолози, оставаме с ‘вързани’ ръце, поради липсата на достатъчно клинична информация за хода на бременността и състоянието на бременната жена както и твърде неясната клинична преценка кога и дали да се изпрати плацентата за изследване.

По литературни данни 40% от случаите с неуспешна бременност остават неизяснени (1,3,13).

Поради слабото си разпространение, особеностите и висок общ брой засегнати бременности (10-15%), плацентарната патология изискват мултидисциплинарен подход, основаващ се на комбинирани (клинични и морфологични) усилия, за да се предотвратят значителните нива на заболяваемост или вътреутробна смърт на плода.

Направихме проучване по архивиран биопсичен материал в катедрата по обща и клинична патология и съдебна медицина към Медицински университет – Пловдив кои са най-честите клинични случаи, в които плацентата се изпраща за изследване. До нас достигат материали от аборт; инфекция; недоносеност; малък за гестационната възраст плод; вътреутробно загинал плод и многоплодна бременност.

Представяме основните морофологични промени в плацентата, които корелират в най-висока степен с тези клинични диагнози.

Аборт

Счита се, че около 50% от всички зачятия завършват с аборт понякога дори незабелязано. Патологът получава децидуа и/или плацента.

Най-важният момент е огледът на хориалните въси и отговорът на въпроса: Нормални ли са хориалните въси?

Ако отговорът е „Не”, може да се предположи, че абортът е коригирал една генетична грешка.

Хромозомният анализ на ранна абортна тъкан показва висок процент на патологичните кариотипове, включително тетраплоидия, триплоидия и тризомия на хромозомите. Въпреки че такива кариотипи са с ограничени възможности за трофобластно и хориално развитие, необичайните по морфология хориални въси са предимно от абнормен кариотип, т.е. генетична аномалия, която с много редки изключения, е спорадична мутация. Установени морфологично и/или генетично подобни промени правят усилията по износването на такава бременност геройни при това нито желателни, нито възможни. Точната характеристика на хромозомните аномалии, например тризомия, изисква култура от фибробласти (напр. от кожа) и генетичен анализ на кариотипа. Освен от тях, фиксиран във формалин и включен в парафин, материал също може да бъде подложен на сравнителна геномна хибридиизация за откриване на ДНК аномалия (3,6,12,13).

Ако хориалните въси са нормални, от друга страна, това е лоша новина за майката предвид предположението, че е прекратена потенциално нормална бременност. Причините може да не са видни от хистологията. Повтарящата загуба на бременност може да стане честа (т.нар. „хабитуален“ аборт).

Много клиницисти считат за уместно по-задълбочено генетично проучване или известен период на предпазване от бременност/ контрацепция за профилактиране.

Хабитуалният аборт се определя от три последователни ранни аборта от един и същи тип, в идеалния случай с хориални въси, показващи нарушена структура. Само тогава е показан родителски анализ на кариотипа. Понякога се засича балансирана хромозомна аномалия в единия родител, като причина за хромозомен дисбаланс в плода.

Възпаление

Възможни са два основни сценария. Първият е така наречената възходяща амниална инфекция, която е представена от неутрофилни инфильтрати в околоплодните ципи, хориона и пъпната връв. При аутопсията на плода, дори когато е без плацента, лесно се установява диагнозата по увеличената чернодробна гранулопоеза, препълването на синусоидите с гранулоцити, и формирането на бронхиоло-асоциирана лимфна тъкан в белите дробове (БАЛТ). Най-чувствителната промяна е наличието на сегментирани неутрофилни в лумена на алвеолите.

Увеличена гранулопоеза в чернодробните синусоиди е налице при над 15 неутрофила на голямо увеличение (без порталните пространства, където гранулопоезата е физиологична). Формирането на бронхиолоалвеоларна лимфна тъкан може да бъде особено впечатляващо при няколкодневна трайност. Обикновено, микробна идентификация и специални оцветки не са необходими. Ако обаче по ципите и пъпната връв се откриват жълтеникови петънца е необходима PAS реакция за *Candida*.

Алтернативният сценарий при възпаление е хематогенна инфекция на плода, представена от възпаление в хориалните въси. При бактериалните инфекции гранулоцитите преобладават, а лимфо-

плазмоцитарна реакция обикновено означава вирусна/ най-често цитомегаловирусна (CMV) инфекция. Като се има предвид, че повечето вирусни инфекции могат да достигнат плода при следпървична инфекция на майката по време на бременността (парвовirus, варицела, рубеола и токсоплазмоза при реактивиране на латентна майчина инфекция, може да се стигне до сериозни органни поражения в плода (2,3,4,8).

Недоносеност

Новородените много рано (24 до 28 седмица на бременността) често са следствие на индуцирано раждане или друга медицинска интервенция с цел предотвратяване появата на усложнения в плода вътреутробно. Бременността обикновено се прекратява с цезарово сечение, след стимулиране на зрелостта на белите дробове на плода с кортизон, поставен на майката.

Плацентата трябва да бъдат изпратена за изследване, за да се документира антенаталната диагноза. Майчини възпалителни параметри (*треска, c-реактивен протеин*) и интензивност на контракциите често корелират с интензивността на плацентарното възпаление (6,7,11,12). Това изисква изследването на най-малко на два или три фрагмента от плацента и три фрагмента от пъпната връв.

Прееклампсия

За разлика от останалите патологични състояния, прееклампсията не води до контракции на матката. Прекратяване на бременността обикновено е следствия нарушение в жизнените показатели от страна на майката (протеинурия, екстремна хипертония и отклонения в кръвообращението).

Обикновено тези плаценти са с пониско тегло и размери и показват циркуляторни нарушения в интервилозното пространство (инфаркти, тромбоза). Много характерни са и промените в базалната децидуа, в която често е недостатъчно представена трофобластната инвазия.

Честа находка е острата атероза в спиралните артериоли на базалната пластиинка, както и липсата на трансформация в тях и прекрояването им от малки мускулни съдове в големи и широки канали, които да задоволят изискванията на растящия плод от кръв и нутритиенти (1,3).

Изоставане в растежа и развитието на плода

При адекватно проследване на бременността, серийните фетални ехографии засичат отклонения от нормалните стойности на растеж. Въпреки че най-често отклонението в теглото на плода е белег за плацентарна недостатъчност, има и редица други състояния, които могат да ограничат феталния растеж (9, 10).

Растежната крива на плода свидетелства за плацентарна дисфункция в подврза на кръв и хранителни субстанции към плода. С подходящ мониторинг на растящия плод, това изоставане обикновено не е фатално, освен в случаите когато е започнало твърде рано и лимитира дори индикациите за спешно цезарево сечение (3,7). Плацентата на изоставащ в развитието плод почти винаги е малка, тънка и лека.

За да се установи, че точно малката плацента е основната причина за ограничаване на растежа на плода, са необходими допълнителни находки, като например ограничения в потока на май-

чина кръв през интервилозното пространство (напр. при инфаркт или масивен фибринен депозит), или нарушение в притока на кръв към плода през пъпната връв, (тромботична васкулопатия).

Органните размери при аутопсия на малки немалформативни фетуси разкрива два типа промени. Ако всички органни размери са симетрично малки, то най-вероятно причината е извън плацентата. Ако мозъкът и дължината на ходилото са нормални по размери, докато сърцето и бъбреци са малки, а черен дроб, слезка и тимус са извънредно малки, тази органна асиметрия предполага плацентарна недостатъчност.

Внезапно настъпила вътреутробна смърт на плода около предполагаемия термин на раждане

Това са около 1/2 от случаите с пери-натална смърт в развитите страни. „Внезапно” означава без регистрирани отклонения, както от страна на плода, така и от страна на майката. Честа причина е внезапното абрупцио (отлепване) на плацентата, но то обикновено дава симптоми от страна на майката и следователно не остава незабелязано. В повечето случаи бременните майки отиват на преглед дни след като са установили липсата на детски движения като се преминава към индуциране на раждане на вече загиналия плод (1,2,5,13).

Нарушение в съзряването на плацентата

Друга честа причина е плацентарен „дисматуритет” или нарушение в съзряването на плацентата. Тези плаценти са обикновено нормални по размери или дори големи, но твърде бледи. Бледостта се дължи на дефектно формирани кръво-

носни съдове в терминалните въси. Точно тези съдове осигуряват широк контакт и кратка дифузия, при което майчината кръв не успява да оксигенира венозната фетална кръв и оттам риска от хипоксия на плода. Майка, която е загубила плода поради нарушена плацентарна зрятост има 10-кратно по-висок риск от рецидив в сравнение с останалите бременни. Не са открити предиктивни маркери за това състояние: плацентарната дисфункция се появява остро и терминално. За да се минимизира риска от рецидив в последваща бременност се препоръчва секцио в 38 г.с като това обаче трябва да се съобрази и със зреостта на плода.

Многоплодна бременност

С редки изключения,monoхориалната двуплодна бременност установява бебетата като идентични (монозиготни). При единична плацента е задължително изследването на разделящата мембра на за установяване на хориална тъкан в нея – ако такава е налице това означава че всеки близнак живее в отделна/самостоятелна хориална кухина. Вътреутробната смърт и различията в теглото и цветта на органите на двата близнака са индикатор за оглеждане на съдови анастомози (най-добре с инжектирането на контрастна субстанция) между тях, като обикновено единия е донор (блед и малък), а другият е реципиент (добре развит и плеторичен) (1,4,5).

Заключение

Майка, която е загубила бебето си поради нарушения в плацентата има 10-кратно по-висок риск от рецидив в сравнение с останалите бременни. Не са открити предиктивни маркери за това със-

тояние при това често тези нарушения се появяват остро и терминално. За да се минимизира риска от рецидив в последваща бременност се препоръчва изключване на причини от страна на майката, от страна на плода и от страна на плацентата. Ако за първите две клиницистите приемат тежестта по установяването им, то ние, като патолози, имаме грижата да преценим доколко значителни са промените в плацентата и какво е тяхното отношение към проявената клинична симптоматика.

Поради специфичното си отношение към износващата бременност майка и вътреутробно растящия плод, плацентарната патология следва да смени своеето място на „мълчалив свидетел” и да понесе „отговорността” си като фактор в перинаталната медицина. За да разкрием значението на морфологичните находки в плацентата и тяхната връзка с отклоненията от нормално протичащата бременност е неодходима съвместна клинико-морфологична отговорност и инициативи за повишаване квалификацията на гинекологичните патолози в „разчитането” на тези промените.

Необходим е механизъм (напр. интердисциплинарна комисия, по типа на ЛКК), чрез който съвместно клиницисти и морфолози да анализират клинични, лабораторни и хистологични резултати, които биха могли да обяснят случаи като хабитуален аборт, мъртвораждане или вродени аномалии на плода с цел тяхното предотвратяване в следващи бременностии.

Ние не поставяме въпроса за мащабно изследване на всяка една плацента. Извън случаите с мъртвородени, които обикновено се придружават от плацента, би трябвало да изискваме плацентите и

на новородени с нисък Апгар скор, инфекциозна симптоматика или забавяне на растежа, както и на всички онези новородени които остават в детския ОАРИЛ, за които плацентата би могла да даде отговор. За целта препоръчваме рутинно съхранение на всички плаценти за най-малко 3 дни и редовна комуникация между клиничните звена.

Литература

1. Bar J, Mashiah R, Cohen-Sacher B, Hod M, Orvieto R, Ben-Rafael Z, Lahav J (2001) Effect of thromboprophylaxis on uterine and fetal circulation in pregnant women with a history of pregnancy complications. *Thromb Res* 101:235-241.
2. Bruder E, Ersch J, Hebisch G, Ehrbar T, Klimkait T, Stallmach T (2000) Fetal varicella syndrome: disruption of neural development and persistent inflammation of non-neuronal tissues. *Virchows Arch* 437:440-444.
3. Creasy MR, Crolla JA, Alberman ED (1976) A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques. *Hum Genet* 31:177-196.
4. Daniely M, Aviram-Goldring A, Barkai G, Goldman B (1998) Detection of chromosomal aberration in fetuses arising from recurrent spontaneous abortion by comparative genomic hybridization. *Hum Reprod* 13:805-809.
5. Formstone CJ, Hallam PJ, Tuddenham EGD, Voke J, Layton M, Nicolaides K, Hann IM, Cooper DN (1996) Severe perinatal thrombosis in double and triple heterozygous offspring of a family segregating two independent protein S mutations and a protein C mutation. *Blood* 87:3731-3737.
6. Fritz B, Hallermann C, Olert J, Fuchs B, Bruns M, Aslan M, Schmidt S, Coerdt W, Müntefering H, Rehder H (2001) Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridization (CGH) – Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions. *Eur J Hum Genet* 9:539-547.
7. Genest DR, Williams MA, Green MF (1992) Estimating the time of death in stillborn fetuses: I. Histologic evaluation of fetal organs; an autopsy study of 150 stillborns. *Obstet Gynecol* 80:575-584
8. Gould SJ, Isaacson PG (1993) Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in human fetal and infant lung. *J Pathol* 169:229-234
9. Hebisch G, Bernasconi MT, Gmuer J, Huch A, Stallmach T (2001) Pregnancy-associated recurrent hemolytic uremic syndrome with fetal thrombotic vasculopathy in the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 185:1265-1266.
10. Heilmann L, von Tempelhoff GF, Pollow K

- (2003) Antiphospholipid syndrome in obstetrics. Clin Appl Thromb Hemost 9:143-150.
11. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S (1980) Anatomical and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. Hum Genet 55:87.
12. Kraus FT, Acheen VI (1999) Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. Hum Pathol 30:759-769.
13. Langston C, Kaplan C, Macpherson T, Manci E, Peevy K, Clark B, Murtagh C, Cox S, Glenn G (1997) Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 121:449-476.

Развитие на асептична некроза при лечението наadolесцентна епифизиолиза на бедрената глава

Кети Токмакова, Петър Молчовски

Катедра по ортопедия и травматология, Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

e-mail: ketitoo@yahoo.com

Въведение

Асептичната некроза е сериозно усложнение наadolесцентната епифизиолиза на бедрената глава. Идентифицирането на факторите, повлияващи развитието на асептична некроза на бедрената глава е решаващо за избор на адекватно терапевтично поведение и постигане на добри резултати от лечението.

Цел

Целта на настоящото проучване е да идентифицира факторите, повлияващи развитието на асептична некроза при лечение наadolесцентна епифизиолиза на бедрената глава.

Материал и методи

Направена е оценка по документи и рентгенографии 365 пациенти (453 тазобедрени стави), лекувани по поводadolесцентна епифизиолиза на бедрената глава за периода между 1965 и 2012 година. 268 пациенти отговарят на критериите за включване в проучването. В случаите на двустранно засягане е включена само първата по време страна на засягане с цел да се елиминира потенциалното влияние на специфични интринзиг фактори за развитие наadolесцентна епифизиолиза на бедрената глава и последваща остеонекроза. Хирурзи от A. I. duPont Hospital for Children, Wilmington,

DE, USA и Катедра по ортопедия и травматология, МУ – Пловдив, България осигуряват първичното лечение и проследяване поне за срок от 2 години при всеки един от включените в проучването пациенти. 97 пациенти са изключени от проучването поради непълни данни (9), започване на лечението в друга болница (5), предхождаща радиологична терапия (2), сърповидноклетъчна анемия (3), ендокринопатии (3), недостатъчен срок на проследяване (75).

Приложени са различни методи за статистически анализ на данните. Наличието или отсъствието на дадено усложнение служи като независима променлива. χ^2 анализ е приложен при зависими променливи, измерени на номинална скала. U-test е приложен при зависими променливи, измерени на ординална скала. T-test за независими извадки е приложен при зависими променливи, измерени на интервална скала.

Резултати и обсъждане

Средната възраст на 240 пациенти, включени в проучването е 12 години и 10 месеца при първия преглед. Средният срок на проследяване за цялата група е 54 месеца. Статистическият анализ показва липса на значима връзка между развитието на остеонекроза следadolесцентна

епифизиолиза на бедренета глава и възрастта на пациента, пол, раса, страна на засягане, анамнеза за травма, болка в тазобедрената и/или колянната става при първия преглед, телесно тегло, давност на оплакванията.

При 21 пациенти (8.8%) със среден срок на проследяване 68.7 месеца е установена остеонекроза като усложнение и всички те са нестабилни по дефиниция (невъзможност за натоварване на засегнатия долен крайник по време на първия преглед) ($p < 0.001$). Остеонекроза е развита при 21 (58%) от 36 нестабилни епифизиолози и при нито една от 204 стабилни епифизиолози, независимо от степента на епифизиолизата ($p < 0.001$). В групата на пациентите с нестабилна епифизиолиза рисъкът от развитие на остеонекроза се увеличава с увеличаването на степента на епифизиолизата ($p < 0.001$). Остеонекроза е развита при 1 (12.5%) от 8 тазобедрени стави с нестабилна епифизиолиза от I степен, при 14 (70%) от 21 тазобедрени стави с нестабилна епифизиолиза от II степен и при 6 (75%) от 8 тазобедрени стави с нестабилна епифизиолиза от III степен. Развитието на остеонекроза е повороятно при пациенти, лекувани с повече от един метални имплантати в сравнение с тези, лекувани с един канюлиран винт ($p < 0.001$).

При 44 пациенти със стабилна адолосцентна епифизиолиза на бедрената глава според критериите на Loder et al. е забелязана промяна в позицията на епифизата на постоперативните рентгенографии. При никоя от тези стабилни епифизиолози няма развитие на остеонекроза. В настоящото проучване всички епифизиолози, при които се е развита остеонекроза са нестабилни и няма нито

един случай на остеонекроза при нестабилни епифизиолози, които не са били наместени.

Изводи

Остеонекрозата като усложнение след адолосцентна епифизиолиза на бедрената глава е по-честа при нестабилни епифизиолози, които са напълно или частично наместени.

Остеонекрозата е по-честа при използване на повече от един метален имплантат в сравнение с използване на един канюлиран винт. Няма риск от развитие на остеонекроза при стабилни епифизиолози, остеосинтезирани *in situ*. Рискът от развитие на остеонекроза намалява при нестабилни епифизиолози, остеосинтезирани *in situ*. Рискът от развитие на остеонекроза е по-голям при нестабилни епифизиолози от по-висока степен и при пълна или частична редукция на нестабилна епифизиолиза.

Фиксацията *in situ* с един канюлиран винт е метод на избор при лечението на адолосцентна епифизиолиза на бедрената глава, независимо дали тя е стабилна или нестабилна.

Библиография

1. Crawford, A. H.: Slipped capital femoral epiphysis. *J. Bone and Joint Surg*, 70-A: 1422-1427, 1988.
2. Bennet, G. S., Koreska, J., and Rang, M.: Pin placement in slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop*, 4: 574-578, 1984.
3. Kibiloski, L. J., Doane, R. M., Karol, L. A., Haut, R. C., and Loder, A. T.: Biomechanical analysis of single- versus double-screw fixation in slipped capital femoral epiphysis at physiological load levels. *J Pediatr Orthop*, 14: 627-630, 1994.
4. Jerre, R., Karlsson, J., Romanus, B., and Wallin, J.: Does a single device prevent further slipping of the epiphysis in children with slipped capital femoral epiphysis? *Arch Orthop Trauma Surg*, 116: 348-351, 1997.
5. Kruger, D. M., Herzenberg, J. E., Viviano, D. M., Hak, D. J., and Goldstein, S. A.: Biomechanical

- comparison of single- and double-pin fixation for acute slipped capital femoral epiphysis. *Clin Orthop*, 259: 277-281, 1990.
6. Early, S. D., Hedman, T. P., and Reynolds, A. K.: Biomechanical analysis of compression screw fixation versus standadrd in situ pinning in slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop*, 21: 183-188, 2001.
 7. Blanco, J. S., Taylor, B., and Johnston II, C. E.: Comparison of single pin versus multiple pin fixation in treatment of slipped capital femoral epiphysis. *J. Pediatr Orthop*, 12: 384-389, 1992.
 8. Karol, L. A., Doane, R. M., Cornicelli, S. F., Zak, P. A., Haut, R. C., and Manoli II, A.: Single versus double screw fixation for treatment of slipped capital femoral epiphysis: a biomechanical analysis. *J Pediatr Orthop*, 12: 741-745, 1992.
 9. Stambough, J. L., Davidson, R. S., Ellis, R. D., and Gregg, J. R.: Slipped capital femoral epiphysis: an analysis of 80 patients as to pin placement and number. *J Pediatr Orthop*, 6: 265-273, 1986.
 10. Rooks, M. D., Schmitt, E. W., and Drvaric, D. M.: Unrecognized pin penetration in slipped capital femoral epiphysis. *Clin Orthop*, 234: 82-89, 1988.
 11. Loder, R. T. et al: The demographics of slipped capital femoral epiphysis. *Clin Orthop*, 322: 8-27, 1996.
 12. Hamill, P. V., Drizd, T. A., Johnson, C. L., Reed, R. B., Roche, A. F., and Moore, W. M.: Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutrition*, 32: 607-629, 1979.
 13. Loder, M. D., Richards B. S., Shapiro, P. S., Reznick, L. R., Arbor, A., and Aronson, D. D.: Acute slipped capital femoral epiphysis: the importance of physeal stability. *J Bone Joint Surg*, 75-A: 1134- 1140, 1993.
 14. Heyman, C. H., Herndon, C. H.: Epiphysiodesis for early slipping of the upper femoral epiphysis. *J Bone Joint Surg*, 36-A: 539-554, 1954.
 15. Southwick, W. O.: Osteotomy through the lesser trochanter for slipped capital femoral epiphysis. *J Bone Joint Surg*, 49-A: 807-835, 1967.
 16. Aronson, D. D., Carlson, W. E.: Slipped capital femoral epiphysis. A prospective study of fixation with a single screw. *J. Bone Joint Surg*, 74-A: 810-819, 1992.
 17. Bower, D. W., Mickelson, M. R., and Ponseti, I. V.: Slipped capital femoral epiphysis. Long term follow-up study of one hundred and twenty-one patients. *J Bone Joint Surg*, 63-A: 85-95, 1981.
 18. Mulholland R. C., Gunn, D. R.: Sliding screw plate fixation of intertrochanteric femoral fractures. *J Trauma*, 12: 581-591, 1972.
 19. Goodman, W. W., Johnson, J. T., and Robertson, W. W.: Single screw fixation for acute and acute-on-chronic slipped capital femoral epiphysis. *Clin Orthop*, 322: 86-90, 1996.
 20. Barash, H. L., Galante, J. O., and Ray, R. D.: Acute slipped capital femoral epiphysis. A report of nine cases. *Clin Orthop*, 79:97-103, 1971.
 21. Fahey, J. J., O'Brien, E. T.: Acute slipped capital femoral epiphysis. Review of the literature and report of ten cases. *J Bone Joint Surg*, 47-A:1105-1127, 1965.
 22. Jerre, T.: A study in slipped upper femoral epiphysis with special reference to the late functional and roentgenological results and to the value of closed reduction. *Acta Ortp Scand*, Suppl. 6: 1-157, 1950.
 23. Herman, M. J., Dormans, J. P., Davidson, R. S., Drummond, D. S., and Gregg, J. R.: Screw fixation of grade III slipped capital femoral epiphysis. *Clin Orthop*, 322: 77-85, 1996.
 24. Howorth, B.: Slipping of the capital femoral epiphysis. *Clin Orthop*, 48: 53-70, 1966.

Gene expression in glioma – in search for novel biomarkers for determining the grade of malignancy

Yana Feodorova¹, Ilian Koev², Victoria Sarafian¹

¹Department of Biology, Medical University – Plovdiv

²Clinic of Neurosurgery, St. George University Hospital, Plovdiv

e-mail: yanafeodorova@gmail.com

Introduction

Glioma is the most frequent primary brain tumor in adults. The cellular genesis of these tumors is still unknown, but it has been suggested that they originate from astrocytes, neuronal stem cells or oligodendrocyte precursors (1). Despite the great progress in understanding the molecular mechanisms of these tumors, the most aggressive of them, glioblastoma, remains incurable with a median survival time of 12-15 months (2).

According to the World Health Organization there are four grades of glioma (I-IV). Anaplastic astrocytoma (III grade) and glioblastoma (IV grade) comprise the majority of cases of malignant glioma (3). The causes for the occurrence of malignant glioma have not been yet identified. The only firmly established exogenous environmental factor is exposure to therapeutic or high-dose radiation (4). In a small proportion of the cases an increased risk for brain tumors was associated with some rare genetic syndromes (4, 5).

One of the obstacles in the treatment of malignant glioma is the great inter- and intratumoral heterogeneity. Knowing the molecular pathways involved in the tumorigenesis would lead to the development of the most suitable therapeutic approach for each patient. Based on the nature of the genomic changes gliomas have been classified into six major

subtypes (6). Furthermore, three critical glioblastoma pathways have been identified – RTK/RAS/PI3K signaling (altered in 88% of patients), p53 signaling (altered in 87% of patients) and RB signaling (altered in 78% of patients) (7). Some molecular markers have also been recognized as potent prognostic factors in gliomas – codeletion of chromosomes 1p/19q, *MGMT* promoter methylation and mutations in *IDH1/IDH2* (8).

The aim of our study was to search for biomarkers for the malignant potential of gliomas that could be of significance for the diagnosis and treatment of these brain tumors. To this end, we studied gene expression of four genes, most of which have been implicated in glioma progression – *CD44*, *EGFR*, *NRPI* and *NFKB1*, whose main functions are summarized in **Figure 1**.

Material and methods

Twenty patients were included in the study – 4 with astrocytoma grade II, 7 with astrocytoma grade III and 9 with primary glioblastoma. The study was approved by the university ethics committee. Informed consent was obtained from all examined individuals according to the Helsinki Declaration. Female subjects represented 45% of our study group. The mean age of all patients was $59,9 \pm 11$ years. The age-matched control group consisted of four

suddenly deceased individuals with no clinical data of disease. Brain tissue was collected from the patients during surgical removal of the tumor and *post mortem* from the individuals in the control group. Both tumor and normal brain tissue were stored in RNA later (Qiagen) at -80° C. RNA isolation was performed with an RNeasy Mini Kit (Qiagen), followed by DNase treatment to remove genomic DNA. Synthesis of cDNA was done using the RT² First Strand Kit from Qiagen. Gene

expression of the chosen genes was measured with an RT² Profiler PCR array (SABiosciences). All cDNA samples were run in triplicates according to MIQE guidelines. Data analysis was performed with the web-based RT² Profiler PCR Array Data Analysis software (version 3.5) using *GAPDH* as a reference gene. For the analysis patients were clustered in two groups – low-grade glioma (astrocytoma II) and high-grade glioma (astrocytoma III and glioblastoma).

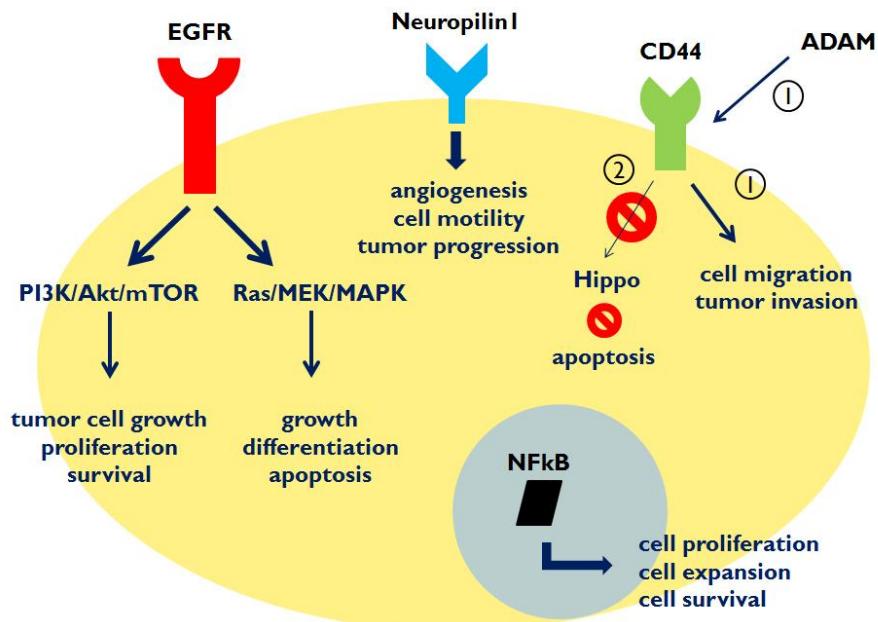


Fig. 1. A summary of the main functions of EGFR, CD44, NFkB and Nrp1.

Results and discussion

Our study revealed that *CD44*, *EGFR*, *NRP1* and *NFKB1* were all upregulated in glioma. *CD44* is a transmembrane glycoprotein that serves as a receptor for the hyaluronate in the extracellular matrix. In tumor cells it is cut off by ADAM metalloproteinases which plays an important role in separation of the cells from the extracellular matrix and facilitates cell migration and hence tumor invasion (9). Recently there has been data suggesting

a key role of *CD44* in apoptosis by inhibiting the Hippo signalling pathway (10). In our study *CD44* was tremendously overexpressed in both groups, confirming its potency in tumor progression. In astrocytoma II grade fold regulation reached 120-fold whereas in high-grade glioma it remained at the “humble” 50-fold (**Fig. 2A**). This contradicts the study by Yoshida et al. which showed that high *CD44* levels correlate with histopathological grade and cell migration (11). The small

number of patients with low-grade glioma in our patient group definitely necessitates further studies to confirm or refute some discrepancies in our results.

Neuropilin-1 (NRP1) has an essential role in the development of the embryonic nervous and cardiovascular systems (12). Several studies indicate a role for NRP1 in cell adhesion to the ECM, probably independently of the known ligand interactions with semaphorins and VEGFs (12). As a VEGFR2 co-receptor, NRP1 increases its affinity for VEGF-A, promoting angiogenesis. NRP1 is expressed by a wide variety of human neoplasms and its role in cancer cell proliferation, survival and migration has been discussed (12). Some new studies show that the intracellular domain of NRP1 activates a signalling pathway downstream of several receptor tyrosine kinases. In glioma cell lines and in response to HGF and PDGF, it activates p130^{Cas} signalling, which is known to play an important role in cell motility (13). In our analysis *NRPI* was overexpressed in both low-grade and high-grade glioma, suggesting that it might indeed correlate with poor prognosis in glioma (**Fig. 2C**) (14). While Broholm and Laursen showed increased expression of *NRPI* in endothelial cells and neoplastic astrocytes of glioblastoma and less expression in low-grade astrocytomas (15), our results show a slightly more induced expression in the low-grade group. Although this result might not be really representative due to the small sample size, it seems that *NRPI* does not show a great potential for determining malignancy, at least in our study and by applying this method.

EGFR is a receptor tyrosine kinase which is overexpressed in 60% of the cases

of primary glioblastomas (16). Ligand binding induces the activation of two signalling pathways – PI3K/Akt/mTOR and Ras/MEK/MAPK, which are both important for tumor tumor cell growth and proliferation and ensure tumor cell survival by inhibiting apoptosis (7,16). We expected that *EGFR* will be overexpressed at least in most of the patients with glioblastoma. Surprisingly, this was not the case. On the contrary, *EGFR* showed normal levels in the most malignant type of glioma (**Fig. 3**) and highly elevated levels in astrocytoma II grade (**Fig. 2B and Fig. 3**) in which *EGFR* overexpression has never been implicated to have a role in tumor development or progression. These peculiar results only support the notion that there could be extreme tumoral heterogeneity, making the discovery of common biomarkers a very challenging task.

NFkB is a transcription factor regulating hundreds of genes in the human genome, mainly such involved in physiological processes like inflammation, immune response cell proliferation and apoptosis. The activation of this protein in cancer is a result of the presence of proinflammatory stimuli in the tumor microenvironment or of enhanced activity of regulators upstream in the signalling pathways (17). Excessive activation of the Akt signalling pathway, for example, facilitates NFkB translocation to the nucleus where it mediates cell proliferation, expansion and survival and suppresses apoptosis by stimulating the transcription of anti-apoptotic factors (17,18). Our results are consistent with the idea that *NFKB* is almost inevitably overexpressed in cancer (**Fig. 2D**). However, in contrast to our expectations, the transcription factor showed two times higher expression in low-grade gliomas as in high-grade gliomas.

Moreover, when inspecting all the samples separately, we saw that in one case of glioblastoma *NFKB* was underexpressed,

whereas in three cases of astrocytoma III grade and one of glioblastoma it showed normal levels (data not shown).

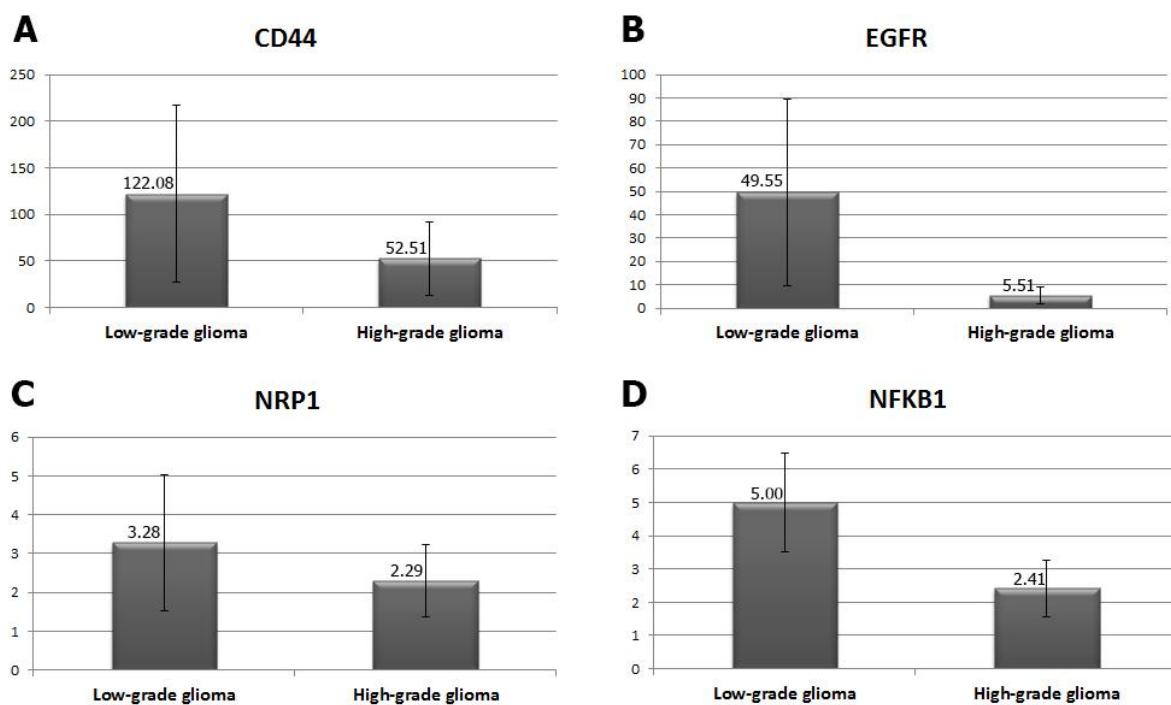


Fig. 2. Fold regulation of gene expression of *CD44*, *EGFR*, *NRP1* and *NFKB1* determined by RT² Profiler PCR Array (SABiosciences). The relative quantification was done using the $\Delta\Delta Ct$ method and fold regulation was measured against the control group and the reference gene *GAPDH*. Two patient groups were studied: low-grade glioma (astrocytoma II grade, n = 4) and high-grade glioma (astrocytoma III grade and glioblastoma, n = 16). Error bars correspond to the 95% CI.

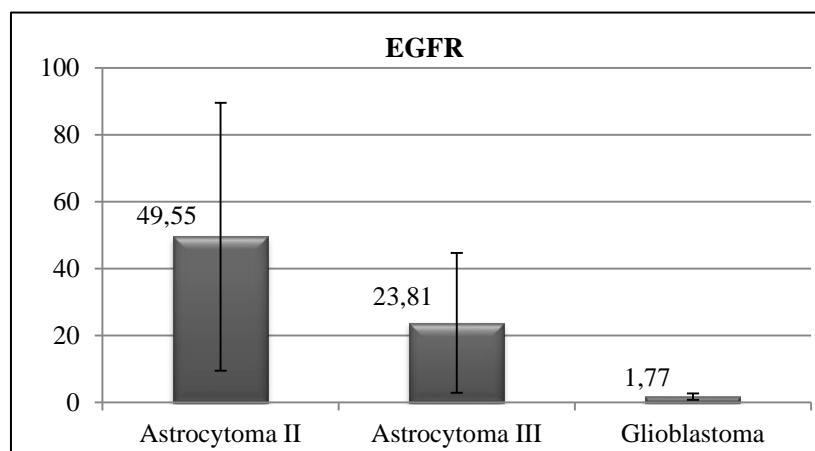


Fig. 3. Fold regulation of *EGFR* gene expression in three groups of patients: with astrocytoma II grade (n = 4), astrocytoma III grade (n = 7) and glioblastoma (n = 9). Error bars correspond to the 95% CI.

The results of our pilot study show that we need to increase the number of samples in each group in order to confirm the already acquired data. Additionally, it would be beneficial to examine our results individually for each patient in order to search any relations between the gene expression levels of the four genes. The small sample size and the heterogeneity of gliomas do not allow us at this stage to make any reliable assumptions about the biological role of these proteins in glioma genesis or speculate about their potential role as biomarkers. The results from the gene expression study must be fortified by other methods of investigation so as to prove the credibility of these genes and their products as molecular markers for glioma malignancy.

Acknowledgements

The study is funded by grants DP – 09/2012 and NO – 2/2013 from MU – Plovdiv, and partially by grant DUNK 01/2 from 28.12.2009 from the Ministry of Science and Education.

References

1. Jiang Y, Uhrbom L. On the origin of glioma. *Ups J Med Sci.* 2012; 117(2):113-21.
2. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008; 321(5897):1807-12.
3. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008; 359(5):492-507.
4. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006; 2(9):494-503.
5. Farrell CJ, Plotkin SR. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin.* 2007; 25(4):925-46.
6. Riddick G, Fine HA. Integration and analysis of genome-scale data from gliomas. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7(8):439-50.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008; 455(7216):1061-8.
8. Gupta K, Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012; 138(12):1971-81.
9. Okamoto I, Kawano Y, Tsuiki H, et al. CD44 cleavage induced by a membrane-associated metalloprotease plays a critical role in tumor cell migration. *Oncogene.* 1999; 18(7):1435-46.
10. Xu Y, Stamenkovic I, Yu Q. CD44 attenuates activation of the hippo signaling pathway and is a prime therapeutic target for glioblastoma. *Cancer Res.* 2010; 70(6):2455-64.
11. Yoshida T, Matsuda Y, Naito Z, Ishiwata T. CD44 in human glioma correlates with histopathological grade and cell migration. *Pathol Int.* 2012; 62(7):463-70.
12. Pellet-Many C, Frankel P, Jia H, Zachary I. Neuropilins: structure, function and role in disease. *Biochem J.* 2008; 411(2):211-26.
13. Evans IM, Yamaji M, Britton G, et al. Neuropilin-1 signaling through p130Cas tyrosine phosphorylation is essential for growth factor-dependent migration of glioma and endothelial cells. *Mol Cell Biol.* 2011; 31(6):1174-85.
14. Osada H, Tokunaga T, Nishi M, et al. Overexpression of the neuropilin 1 (NRP1) gene correlated with poor prognosis in human glioma. *Anticancer Res.* 2004; 24(2B):547-52.
15. Broholm H, Laursen H. Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor neuropilin-1's distribution in astrocytic tumors. *APMIS.* 2004; 112(4-5):257-63.
16. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007; 170(5):1445-53.
17. Nogueira L, Ruiz-Ontañon P, Vazquez-Barquero A, et al. The NFκB pathway: a therapeutic target in glioblastoma. *Oncotarget.* 2011; 2(8):646-53.
18. Naugler WE, Karin M. NF-kappaB and cancer-identifying targets and mechanisms. *Curr Opin Genet Dev.* 2008; 18(1):19-26.

Съвременни концепции за образна диагностика на оствър мозъчен инсулт

Дора Златарева¹, Николета Трайкова²

¹Катедра по образна диагностика, Медицински университет – София

²Катедра по образна диагностика, Медицински университет – Пловдив

Въведение

Острият исхемичен инсулт съставлява 80% от всички инсулти и е важна причина за заболеваемост и смъртност. Въвеждането на нови ефикасни терапевтични подходи, включително и инвазивни, доведе до създаването и приложението на нови техники на образната диагностика. Същевременно невроизобразяването революционизира диагностиката и поведението при пациенти с оствър мозъчен инсулт. Преди създаването на нови терапевтични средства структурните образни методи като нативната компютърна томография (КТ) се използваха за установяване наличието или отсъствието на исхемична зона или паренхимна хеморагия и изключване на неоплазма и инфекция. Настоящият обзор представя съвременните концепции за образна диагностика на оствър мозъчен инсулт.

С приложението на функционалните методи на образна диагностика като КТ перфузия и магнитнорезонансна (МР) перфузия инсултът се разглежда не като статично състояние, а като динамичен процес, преминаващ през различни фази. Необходимо условие за приложението на тромболитичната терапия е наличието на „мозъчна тъкан в риск” от невъзвратимо увреждане, наречена пенумбра. Оценката на пенумбрата допринася за селекция на пациентите, които биха имали полза от този вид терапия и дава прогноза за изхода на заболяването.

Целта на невроизобразяването при оствър мозъчен инсулт е установяване на диагнозата възможно най-рано (исхемични промени в паренхима), оценяване на перфузията на паренхима, пенумбрата и проходимостта на мозъчните съдове [1]. Съвременният подход при наличие на мултидетекторни компютърни томографи (КТ) и магнитни резонанси (МР) с висока напрегнатост на полето изисква комбинацията от различни КТ или МР техники.

Мултимодалният КТ протокол може да се използва за селекция на пациентите подходящи за реперфузионна терапия [2]. Нативното КТ изследване е необходимо за установяване на хеморагия или ранни признания на исхемичен инсулт. КТ ангиография представя интраваскуларните тромби и значими стенози, а КТ перфузия изобразява мозъчната тъкан в риск от развитие на необратими промени, която може да бъде терапевтично повлияна. Традиционно изследването на пациент с инсулт започва с нативна КТ поради неинвазивността и краткото време на изследване. Ранните признания на исхемичният инсулт са три 1. хиперденсна артерия (дължащ се на тромб в лумена) (Фиг. 1), 2. загуба на границата сиво-бяло вещества на инсулата, изчезване на инсуларната ивица 3. Неясна граница на лентикуларното ядро. В някои случаи тези признания не са добре изявени и са трудни за установо-

вяване. Те имат и ограничена сензитивност първите 3 часа от началото на симптомите (свръхостър стадий), когато е терапевтичният прозорец. Нативната КТ не може да разграничи невъзвратимо увредената тъкан от пенумбрата. За разлика от тези ранни признания хиподензитетът е високо специфичен за невъзвратима тъканна увреда и разпространението е предиктор за риска от хеморагична трансформация [3]. Според европейските критерии ангажирането на повече от една трета от територията на средна мозъчна артерия на нативната КТ е изключващ критерий за реперфузационна терапия [4].

КТ ангиография е алтернатива на конвенционалната мозъчна ангиография. Съвременните мултидетекторни КТ позволяват изобразяването на съдовете от нивото на аортната дъга до Вилизиевия кръг за по-малко от 5 секунди с получаването на изотропни образи. Реконструираните образи в различни равнини, образите с максимален интензитет (MIP) (Фиг. 2А, Б), curved MIP и 3D образите предоставят информация сравнима с тази от конвенционалната ангиография [5]. КТ ангиография доставя информация за каротидните и вертебралните екстракра-

ниални съдове, а също и за мястото на оклузия интракраниално и прогностична оценка за тромболитичната терапия. Решението за интравенозна или интраартериална тромболиза зависи от мястото на оклузия, което се представя чрез КТ ангиография.

КТ перфузия се осъществява чрез динамично скениране на последователни КТ срезове по време на болусна интравенозна апликация на контрастна материя. Неинвазивно, бързо и количествено се оценява мозъчната перфузия. За оценка се използват средно транзитно време (MTT), мозъчен кръвен обем (CBV) и мозъчен кръвоток (CBF). Образите се обработват и анализират на работна станция и се представят под формата на цветно или черно-бели кодирани изображения (карти) на мозъчния паренхим. MTT картите са по-чувствителни, но CBV и CBF картите са по-специфични за ограничаване на исхемия от невъзвратимо увредена тъкан [6]. В областта на пенумбрата мозъчната авторегулация е запазена и MTT е удължено, но кръвният обем е запазен поради вазодилатация и колатерален ток. В инфарцираната зона авторегулацията е загубена и MTT е удължено като кръвотокът е намален.



Фиг. 1. Нативна КТ – хиперденсна се представя дясната средна мозъчна артерия (ДСМА), оформена обширна исхемична зона в басейна на ДСМА.

Фиг. 2А. КТ ангиография – значима стеноза на лявата вътрешна каротидна артерия.

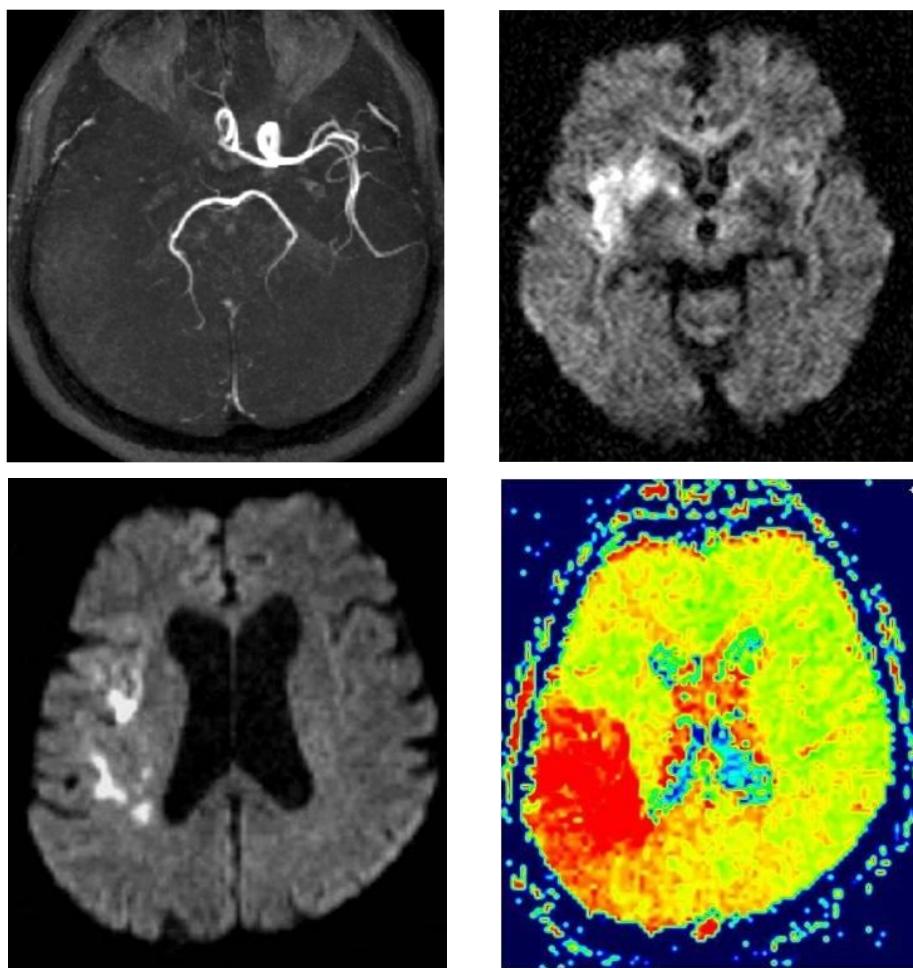
Фиг. 2Б. КТ ангиография – 3D и curved MIP реконструирани образи.

Мултимодалният КТ протокол за мултидетекторен КТ (64 срезов) включва нативна КТ, КТ перфузия с 40 ml контрастна материя и КТ ангиография с 40 ml контрастна материя с интервал от 2 минути между отделните серии [7].

Конвенционалният МР е почувителен и по-специфичен в сравнение с КТ за установяване на остра исхемия, както и за демонстриране на измененията в различни равнини. Протоколът се състои от T1, T2, FLAIR секвенции като понякога се добавят и градиентни секвенции. Типичните находки при ос-

тър исхемичен инсулт са повишен сигнален интензитет на T2 и FLAIR образите, загуба на диференциацията сиво-бяло вещество, мас-эффект и изглажддане на сулкусите и загуба на артериалния „flow void“ [8]. На градиентните секвенции може да се изобрази тромбът в лумена на оклузирания съд или интрапаренхимната хеморагия.

МР ангиография чрез TOF техника или контраст усилената МР ангиография дава информация подобно на КТ ангиографията Фиг. 3А.



Фиг. 3А. МР ангиография 3D TOF не се изобразява дясната вътрешна каротидна артерия и дясна средна мозъчна артерия **Фиг. 3Б** МР дифузия – ограничена дифузия в басейна на ДСМА

Фиг. 4А, Б. Несъответствие между зоните на ограничена дифузия (**Фиг. 4А**) и нарушената перфузия в басейна на ДСМА (**Фиг. 4Б**) – зона на пенумбра.

Дифузионните секвенции диагностицират острая исхемичен инсулт по-рано (свръхостър стадий) в сравнение с конвенционалните МР секвенции. Конвенционалният МР има по-малка чувствителност и може да даде фалшиво отрицателни резултати в свръхострия стадий. Цитотоксичният едем се представя като зона на ограничена дифузия – с повишен сигнал на дифузионните образи и понижен на дифузионен коефициент ADC картата. Рестрикцията на дифузията се наблюдава 30 мин след началото на инсулта до 3-5-ти ден, след което ADC се нормализира постепенно до 1-та-4-тата седмица поради добавянето на вазогенен едем към цитотоксичния. На дифузионните образи динамиката е следната – повишен сигнал 30 мин до 5-ти ден (**Фиг. 3Б, Фиг. 4А**), лекостепенно повишен сигнал с псевдонормални ADC стойности (1-ва – 4-та седмица) и хетероинтенсна зона с повишени ADC стойности няколки седмици и месеци след инсулта [9]. Дифузионните образи винаги се интерпретират в корелация с ADC образите и в зависимост от началото на инсулта за да се оцени реалното разпространение или време на еволюция при неизвестно начало. В първите 6 часа дифузионният МР има висока чувствителност и специфичност съответно 88%-100% и 86%-100% [10]. Различни проучвания показват сигнificantна корелация между обема на инфаркта установен чрез дифузионен МР и неврологичните скали за оценка на остра и хроничен инсулт.

За установяване наличието на мозъчна тъкан в риск се използва МР перфузията най-често чрез прилагане на контрастна материя. За разлика от КТ перфузията не са възможни количествени опреде-

ления тъй като се измерва намалението на сигнала вследствие на T2* ефекта. Параметрите се представят на MTT, CBV и CBF карти.

За точно пределяне на пенумбрата се разчита на модела на несъответствие между МР перфузия и дифузия. В случаите когато площите съвпадат няма пенумбра, а когато лезията е по-голяма на дифузионните образи в сравнение с перфузионните се диагностицира ранна ре-перфузия. За тромболитична терапия са подходящи пациенти с по-малки лезии на дифузията, чиито перфузионни дефекти съответстват на пенумбра зоната (**Фиг. 4А, Б**).

МР протоколът за изследване на пациент с остра исхемичен инсулт е съставен от конвенционален МР, МР дифузия, МР ангиография и МР перфузия. В сравнение с мултимодалния КТ протокол МР изисква по-дълго време на изследване, апликация на по-скъпоструваща контрастна материя и не винаги е приложим в условията на спешност (по-труден достъп до МР апарати поради по-малкия брой или противопоказания), но липсата на радиация е съществено предимство. Според някои автори докато КТ е полесно осъществима, МР находките са полесни за интерпретация с по-малко време за обучение в сравнение с КТ ангиографията и КТ перфузионните карти.

Изводи

С помощта на мултимодалния подход чрез комбинирането на различни КТ или МР техники в зависимост от конкретния клиничен случай и наличието на апарати се получава информация необходима при планиране на лечението и взимане на решение за тромболиза (интравенозна или интраартериална).

Библиография

1. Rowley, H.A., The four Ps of acute stroke imaging: parenchyma, pipes, perfusion, and penumbra. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001. 22(4): p. 599-601.
2. Adams, H.P., Jr., et al., Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007. 38(5): p. 1655-711.
3. von Kummer, R., et al., Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology*, 2001. 219(1): p. 95-100.
4. Hacke, W., et al., Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, 1995. 274(13): p. 1017-25.
5. Lell, M.M., et al., New techniques in CT angiography. *Radiographics*, 2006. 26 Suppl 1: p. S45-62.
6. Sparacia, G., et al., Perfusion CT in acute stroke: predictive value of perfusion parameters in assessing tissue viability versus infarction. *Radiol Med*, 2007. 112(1): p. 113-22.
7. Ledezma, C.J. and M. Wintermark, Multimodal CT in stroke imaging: new concepts. *Radiol Clin North Am*, 2009. 47(1): p. 109-16.
8. Provenzale, J.M., et al., Assessment of the patient with hyperacute stroke: imaging and therapy. *Radiology*, 2003. 229(2): p. 347-59.
9. Lansberg, M.G., et al., Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001. 22(4): p. 637-44.
10. Gonzalez, R.G., et al., Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*, 1999. 210(1): p. 155-62.

Low-dose 64 – MDCT Urography in Non-malignant Kidney Diseases

Marsella Al-Amin, Vasil Hadjidekov, Ilia Diakov¹

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

¹National Centre of Radiobiology and Radiation Protection, Sofia, Bulgaria

e-mail: *dr_alamin@abv.bg*

Introduction

Computed tomography urography is one of the most advanced imaging modalities, optimized for imaging of the kidneys, ureters and bladder⁽⁴⁾. It has proved to be shaped method for many conditions and diseases, indications for testing continues to evolve. The new technology enters the practice of evaluation of many conditions and diseases of the urinary system in the late 80s and early 90s of last century, and after 2000, it became one of the mainstream methods in uroradiology⁽⁵⁾.

Radiation dose has been one of the most important driving factors in optimization of computed tomography urography 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 of investigation, of a single-bolus contrast injection technique⁽⁸⁾.

There have been many reports in the literature on how to reduce the radiation dose. Several authors published results reducing the voltage, the amps or by reducing the number of phases, resting on a number many clinical studies.

The values of the radiation exposure for the low-dose non-contrast enhanced computed tomography is 0.97-1.9 mSv and it is near to the values to the kidney-ureter-bladder radiography which is 0.5-1 mSv.

Purpose

Our goal is to present the initial experience for the diagnosis of non malignant kidney diseases and congenital variants in the anatomy of the urinary system using low-dose protocols of research.

Material and Methods

There are different protocols concerning the introduction of the contrast medium, and the number of phases used. All these protocols are aimed at receiving high quality images at low-dose radiation, based on the principles of ALARA.

We have used three low-dose protocols of the study: standardized and two newly introduced by us – low-dose and ultra-low-dose protocols. The difference in parameters between the two protocols are in the kVp and in eff. mAs. The standardized

protocol is made with 120 kVp and 219 eff. mAs. The other ones, low-dose and ultra-low-dose protocols with 100 kVp and 163 eff mAs, and 80 kVp and 114 eff. mAs.

Our study is based on three groups patients. The first one of 36 male and 22 female patients with the standardized protocol the second ant the third groups of 16 male and 9 female patients are diagnosed with the low-dose and ultra-low-dose protocols.

Our new study protocols includes no special preparation for the patients. We use three phases and late excretory phase made on 20-25 min., after the introduction of contrast medium, which occurs after a single – bolus technique. We make the reconstructions on Maximim intensity projection and on Volume rendering.

Up to the present we compared patients with almost same body index and same clinical diagnosis. We have cases of unilateral nephrolithiasis, cases of bilateral nephrolithiasis, of obstructive hydronephrosis, of ureteral lithiasis, one case of afunction of the left kidney. We visualized cases of congenital variants in the anatomy of the renal vessels: retroaortic left renal vein⁽¹⁾, cases of stenosis of right renal artery caused by calcification plaque. We have and one case of multiple abscesses in the left kidney. Image quality of the new low-dose and ultra-low-dose protocols were compared with the standard one shows the same diagnostic results.

Results

What CTDIvol, DLP and Effective dose means? The CTDIvol is a standardized parameter to measure Scanner Radiation Output. DLP is the product of the length of the irradiated scan volume and the average CTDI_{vol} over that distance. And as for the

effective dose is mean absorbed dose from a uniform whole-body irradiation that results in the same total radiation detriment as from the nonuniform, partial-body irradiation in question⁽³⁾.

CT manufacturers apply a number of technical innovations for dose reduction comprising x-ray filtration, automatic modulation of tube current, reconstruction algorithms and prevention from Overranging (overscanning)^(2,6,7). Our 64 sliced CT scanner has most of these innovations, but in most cases local optimization of scanning protocols is possible. To reduce the dose we used lower kVp and eff mAs keeping other scanning parameters unchanged. There are significant differences between the protocols, up to 81% dose reduction in measurable quantities CTDI and DLP between the normal and ultra-low-dose protocols and up to 60% dose reduction between the low-dose and ultra-low-dose protocols and up to 72% 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 differences between the standard protocol and the low-dose protocol are up to 50% dose reduction in quantities CTDI and DLP and up to 46 % reduction in effective dose. The difference between the standard protocol and ultra-low-dose protocol is up to 80% dose reduction.

Discussion

More recently, clinical and ex vivo porcine phantom studies have evaluated a low-dose MDCT protocol using low tube charge current (≤ 30 mAs), which delivers a dose of radiation close to that delivered by abdominal radiography. Such low-dose CT

protocols resulted in a substantial reduction (50%) of radiation dose when compared with initial management with abdominal radiography and sonography, by reducing the need for further standard-dose CT.

Reducing kVp 140kVp of 120 kVp may lead to a reduction in the dose to the skin by about 33%. And if you reduce to 80 kVp, the rates will be about 70%.

The another way to reduce the radiation dose during CT examination is reducing the number of phases of the study. But in 2005, Walter J. and authors report that the elimination of the unenhanced scans is generally not recommended⁽⁹⁾.

Conclusion

As conclusion we can say that the CTU is detailed examination of the urinary tract. But it should be performed only in the cases where is clinically required. Radiation dose is an important issue. The obtained image, as shown by our newally introduced low-dose protocol, even in the fourth phases study is comparable to the image quality of the standard low-dose protocol, but with a lower radiation dose.

References

1. Aljabri B et al. Incidence of major venous and renal anomalies relevant to aortoiliac surgery as demonstrated by computed tomography. Ann Vasc Surg. 2001;15:615;618.
2. American Association of Physicists in Medicine. Specification and acceptance testing of computed tomography scanners, report no. 39. New York: American Institute of Physics; 1993;52; 55.
3. Coppenrath E et al (2006) Dose reduction in multidetector CT of the urinary tract: studies in a phantom model. Eur Radiol 16:1982–1989;
4. Hartman RP, McCollough CH, King BF Jr (2004) CT urography. Radiographics 24 (Suppl 1):S35–S58;
5. J. Van Der Molen; Nigel C. Cowan; Ullrich G. Mueller-Lisse; Claus C. A. Nolte-Ernsting; Satoru Takahashi; Richard H. Cohan; CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Eur Radiol DOI 10.1007/s00330-007-0792-x
6. Kalra MK et al (2004) Techniques and applications of automatic tube current modulation for CT. Radiology 233:649–657
7. Kalra MK et al. Strategies for CT radiation dose optimization. Radiology. 2004;230:619;628.
8. McNicholas MM et al. Excretory phase CT urography for opacification of the urinary collecting system. AJR 1998; 170(5):1261-1267.
9. Walter J et al. Can unenhanced scan can be eliminated during multi-detector CT urography without sacrificing study accuracy? Paper present at the 30th scientific assembly of the society of Uroradiology, San Antonio, TX, February, 2005.

Опитна постановка за тестване сила на срязване, микроопън и микронатиск

C. Александров¹, Г. Тодоров¹, Хр. Кисов¹, С. Златев¹, В. Александрова²

¹Катедра по протетична дентална медицина

²Катедра по оперативно зъболечение и ендодонтия

Факултет по дентална медицина – Пловдив, Медицински университет – Пловдив

e-mail: selades@abv.bg

Въведение

Показателни за здравината на връзката между различни стоматологични материали, са силите на срязване, микроопън и микронатиск, които се развиват на граничната им повърхност. Като сила на сряз се означава максималния стрес, на който материалът може да устои преди срязано разкъсване. Типичен пример за едновременна проява и на трите сили е греда върху две опори натоварена в центъра. Ако стойностите на тези натоварвания превишат съпротивителните сили на материала, той се фрактурира. Поради това са необходими данни за здравината на материалите. Рядко се случва един обект да бъде подложен на чиста сила на сряз, микроопън или микронатиск – състояния тествани в лабораторни условия, но тяхното определяне може да задълбочи познанието върху очакваните резултати при използване на конкретен материал, подложен на комплексни сили на огъване в критични зони.

Таблица 1.

C	Si	Mn	P	S	Cu	Ni	Cr	Mo	Al
0,44	0,18	0,77	0,016	0,018	0,04	0,07	0,02	0,001	0,001

Цел

Проектиране и направа на задръжни елементи и опитни тела, които едновременно да осигурят възможност за тестване силите на срязване, микроопън и микронатиск.

Материали и методи

На платформата на апарат за микроопън и микронатиск LMT 100 (LAM Tehnologies), се проектира и изработи задръжен елемент с натоварваща част за определяне сила на срязване. В дизайна и планирането на елементите получихме подкрепа от колеги в УАСГ – гр. София. Допълнително се направи вграждаща се част за тестване на опитни образци за микроопън и микронатиск. Модел на задръжното средство предложихме в графичен и триизмерен формат преди неговото изработване от неръждаема стомана, отговаряща на следния проценчен химичен анализ:

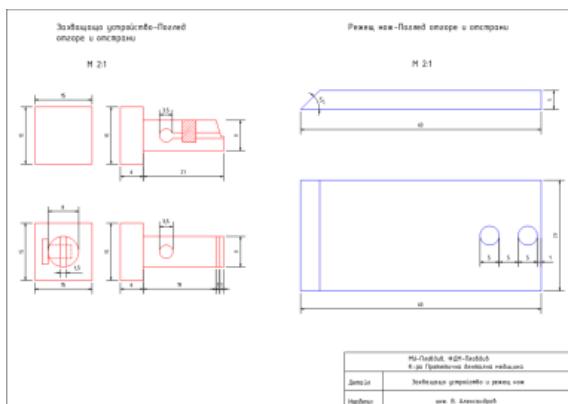
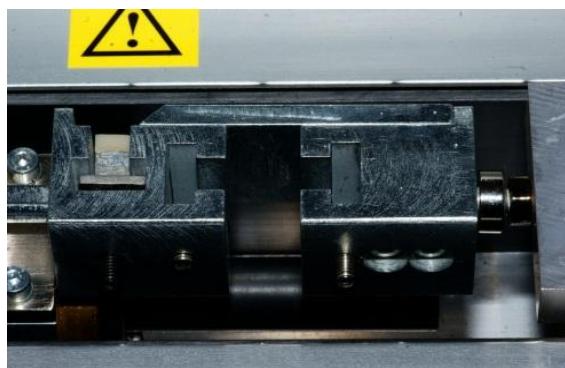


Схема 1.

Натоварващата режеща част се изработи от същия материал с ъгъл при върха отговарящ на 120 градуса. Допълнителни фиксиращи отстояние елементи с размери – 0,8 mm; 1,00 mm; 2,00 mm; 3,00 mm; позволяват коригиране на разстоянието между режещата част и срезната повърхност. Готовите детайли допълнително бяха подложени на закаляване и поцинковане.



Снимка 1.

Заложен размер на опитни тела подложени на сряз:

1. Срязна повърхност – 3*7 mm-21 mm
2. Височина – 11 mm

3. Размери на основата – 15*10 mm

Сглобяеми захващащи елементи, допълват опитната постановка с възможност за микроопън и микронатиск.

Заложен размер на опитни тела подложени на микроопън и микронатиск:
Греда със сечение 1 mm².

Резултати и дискусия

Тестовете проведени с разработения задръжен елемент, дадоха отличен резултат в изпитване на опитни образци от лабораторен композит и различни метални сплави, както и образци от зъбни тъкани адхезивно свързани с лабораторен композит. Допълнителните възможности на софтуерния пакет на апарат LMT-100, позволява избор на отстояние между натоварващата част и опитния образец, фиксиране на пътя в mm, както и скоростта в mm/s. Събранныте данни позволяват тяхното лесно архивиране, сравнение и копиране.



Схема 2.



Схема 3.



Схема 4.



Схема 5.



Схема 10.



Схема 6.

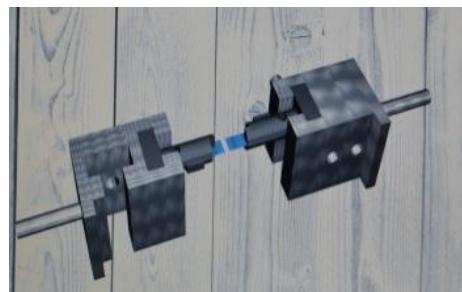


Схема 11.



Схема 7.

Изпитване сила на опън:

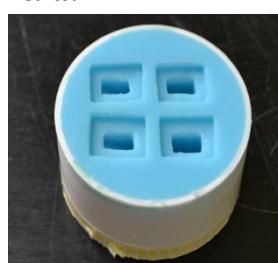


Схема 8.

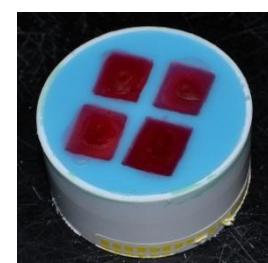


Схема 9.

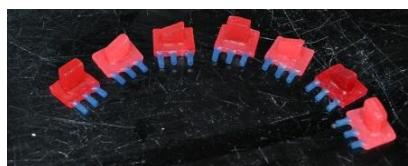
Етапи от изработката на опитните тела:



Снимка 2.



Снимка 3.



Снимки 4 и 5.

Изводи

Универсалният потенциал на задръжното средство създава предпоставки за многоцелеви тестови изпитания на различни дентални материали.

Библиография

1. Effect of Surface Treatments on the Bond Strength of a Resin Cement to Commercially Pure Titanium; Antonio Alves de Almeira-Junior et al; Braz Dent J(2010)21(2);111-116
2. Bond strength of 4-META acrylic resin denture base to cobalt chromium alloy;Theodore E. Jacobson,D.D.S.et al;The Journal of Prosthetic Dentistry,november1988 vol.60
3. Surface preparations for metal frameworks of composite resin veneered prostheses made with an adhesive opaque resin;Hideo Matsumura DDS et al.; The Journal of Prosthetic Dentistry, July1991,vol66,number 1
4. Shear bond strength of techniques for bonding esthetic veneers to metal;Haralambos Petridis DDS et al; The Journal of Prosthetic Dentistry, nov.1999, vol82,number5
5. Influence of metal cleaning methods on the resin bond strength to Ni Cr alloy:A. C. Quaas et al.;Dental materials(2005)21,192-200
6. Dental Materials and their selection Third edition;William O Brien; Quintessence Publishing Co.Inc,2002
7. Etched metal composite resin interface; Andrew M. Flood et al; Australian dental journal 1989, 34(4):330-9
8. Shear bond strength of veneering resin to Ni Cr alloy using two different surface methods;Nikzad S.et al;Shiraz Univ Dent J 2009 vol.9 suppl.1
9. Shear bond strength of dental self adhesive resin cements;M.Zrilic et al.;14th international research expert conference2010
10. Shear bond strength between base metal alloy and restorative materials cemented with adhesive resin;effect of base metal surface treatment and restorative material;Ahmet Umut Guler et al.2005
11. Compressive shear bond strength of core build up materials;Jale Gurucu et al.;Quintessence pub.Co. Inc.2006
12. Comparative study of shear bond strength between CP-TI-CO-CR alloy and composite resins;Se Hee Yoon et al.;Korean Acad of Prosthodont:vol.45,numb 6,2007
13. Effect of primers on shear bond strength of two types of acrylic resin to Co-Cr partial denture alloy;Mohshin Ali;Pakistam oral&dental Journal vol.31 numb.2(dec 2011)

Основни клинично-химични характеристики на плъхове, подложени на комбинирана високо липидна и високо въглехидратна диета без добавен холестерол

Пенка Ангелова¹, Николай Бояджиев¹, Катерина Георгиева¹, Дора Терзиева²,
Пепа Атанасова³, Петър Хрисчев⁴

¹Катедра по физиология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет,
Медицински университет – Пловдив

³Катедра по анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

⁴Студент по медицина, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

e-mail: angelovapera@abv.bg

Въведение

Нерационалният хранителен режим е основна причина за свръхтеглото и затлъстяването. Те се асоциират с редица социално значими заболявания като захарен диабет, сърдечносъдови заболявания, метаболитен синдром (МетС) и др. При плъховете има разработени различни диетични режими за индуциране на затлъстяване и метаболитен синдром.^{1,2,3} Комбинираните високо липидни и високо въглехидратни диети се доближават до хранителния режим на хората със затлъстяване, дислипидемия, нарушения във въглехидратната обмяна и метаболитен синдром.

Цел

Проучването имаше за цел да изследва промяната на някои клинично-химични показатели при приложение на четири месечна диетична програма при плъхове. То е част от комплексно изследване на изменението на функционални, метаболитни, клинично-химични и хистологични показатели на различни

етапи от диетично индуциране на МетС при плъхове.

Материал и методи

Животни

В експеримента се използваха мъжки плъхове, порода Wistar, с начална телесна маса 160-180 g, които бяха взети от вивариума на Медицински университет – Пловдив. Плъховете имаха достъп до вода и храна *ad libitum* и бяха настанени в индивидуални метаболитни клетки. Те бяха отглеждани при температура 20° С ± 1° С, контролирана влажност и 12:12 h светъл-тъмен фото-период. Целият експериментален протокол беше одобрен от Комисията по етично отношение към животните към Българската агенция по безопасност на храните. Плъховете бяха отглеждани и всички експериментални процедури бяха извършени съобразно препоръките на Европейската комисия за защита и хуманно отношение към лабораторните животни. Първоначално плъховете бяха хранени със стандартна храна за две седмици, докато се адаптират

към метаболитните клетки. След подготовкителния етап бяха разделени на две групи: контролна група (C, n = 24), приемаша стандартна храна за плъхове и експериментална група (D, n = 24), която имаше свободен достъп до високо липидна и високо въглехидратна храна.

Диета

Контролната група приемаше стандартна храна *ad libitum* за лабораторни плъхове, предоставена от вивариума на МУ – Пловдив (Табл. 1).

Табл. 1. Основни характеристики на приеманата храна.

	Група C mg%	Група C En%	Група D mg%	Група D En%
Белтъци	19.5	18.5	15.2	14
Масти	4.0	10.5	15.35	30
Въглехидрати	61	71	64	56

Диетично манипулираната група имаше свободен достъп до комбинирана високо липидна и високо въглехидратна храна (АМИКО ООД), допълнена с растителни мазнини (Табл. 1). Комбинираните високо липидни и високо въглехидратни диети при плъхове водят до развитие на затлъстяване, инсулинова резистентност и нарушения в мастния метаболизъм, което ги прави подходящи за индуциране на MetC.^{4,5}

Клинично-химични изследвания

Животните бяха ефтаназирани, съобразно ЗВМД (02. 05. 2005 г) и Наредба №15 (03.02.2006 г). На 8-ма, 12-та и 16-та седмица по 8 животни от всяка група бяха декапитирани под наркоза с 30 mg/kg Thiopental i.p. с гилотина за малки опитни животни (HUGO SACHS ELECTRONIC D-79232 March F.R.

Germany). Веднага след декапитацията беше събрана смесена кръв за извършване на клинично-химични изследвания. Кръвта бе центрофугирана до един час след събиране на пробите. Серумните нива на кръвна захар, холестерол, триглицериди, LDL-chol, HDL-chol, ASAT бяха изследвани с реактиви на Fortress Diagnostics (UK), на апарат Konelab 6.5 (Germany).

Статистическа обработка

Резултатите са представени като $\bar{X} \pm SEM$. Данните от експеримента са анализирани с Independent Samples Test, статистическа програма SPSS v. 13.0. За сигнificantна се приема разлика при $P < 0.05$.

Резултати и обсъждане

Стойностите на серумната глюкоза на осма експериментална седмица не показваха разлика между групите, съответно 7.16 mmol/L за група C (n = 8) и 7.44 mmol/L за група D (n = 8), $P > 0.05$. На 12-та седмица отново не беше установена разлика между групите, съответно 7.40 ± 0.36 mmol/L, n = 6 при група C и 8.00 ± 0.46 mmol/L, n = 7 при група D, $P > 0.05$. На 16-та седмица серумното ниво на кръвната захар бе сигнificantно по-висока при диетично манипулираната група (7.84 ± 0.41 mmol/L, n = 9) спрямо контролната (6.79 ± 0.16 mmol/L, n = 7), (Табл. 2).

При изследването на общия холестерол в кръвта не установихме статистически значими разлики между групите. На 8-ма седмица стойностите на група C бяха 1.48 ± 0.05 mmol/L (n = 8), а при група D – 1.31 ± 0.09 mmol/L (n = 8), $P > 0.05$. На 12-та експериментална седмица стойностите бяха 1.35 ± 0.07 mmol/L

за група С и 1.30 ± 0.09 mmol/L за група D ($n = 8$), а в края на експеримента – съответно: на група С 1.22 ± 0.02 mmol/L ($n = 7$), а при група D – 1.18 ± 0.06 mmol/L ($n = 9$), $P > 0.05$.

Стойностите на триглицеридите в сърума на осма експериментална седмица не бяха статистически значими – съответно: 0.42 ± 0.07 mmol/L за група С ($n = 8$) и 0.65 ± 0.05 mmol/L за група D ($n = 8$), $P > 0.05$. На 12-та седмица стойностите на група С бяха 1.09 ± 0.10 mmol/L ($n = 6$), а при група D – 1.12 ± 0.09 mmol/L ($n = 7$), $P > 0.05$. На 16-та експериментална седмица серумното ниво на триглицеридите бе сигни-

фикантно по-високо при диетично манипулираната група – съответно: на група С 0.91 ± 0.08 mmol/L ($n = 7$), а при група D – 1.60 ± 0.55 mmol/L ($n = 9$), (Табл. 3).

На 8-ма седмица стойностите на HDL холестерола бяха 0.41 ± 0.02 mmol/L ($n = 8$) за група С и 0.40 ± 0.03 mmol/L ($n = 8$), $P > 0.05$. На 12-та седмица стойностите бяха 0.50 ± 0.04 mmol/L ($n = 6$) при група С и 0.46 ± 0.02 mmol/L ($n = 7$) при група D без статистическа значимост. В края на експерименталния период нивото на HDL беше сигнификантно по-високо при група С (0.41 ± 0.04 mmol/L, $n = 7$) спрямо група D (0.38 ± 0.02 mmol/L, $n = 9$) (Табл. 4).

Табл. 2. Стойности на серумната глюкоза (mmol/L) в хода на експеримента ($X \pm SEM$).

Седмица	8-ма	12-та	16-та
Група С	7.16 ± 0.63 , $n=8$	7.40 ± 0.36 , $n=6$	6.79 ± 0.16 , $n=7$
Група D	7.44 ± 0.50 , $n=8$	8.00 ± 0.46 , $n=7$	7.84 ± 0.41 , $n=9$
P	NS	NS	$P < 0.05$

Табл. 3. Стойности на серумните триглицериди (mmol/L) в хода на експеримента ($X \pm SEM$).

Седмица	8-ма	12-та	16-та
Група С	0.42 ± 0.07 , $n=8$	1.09 ± 0.10 , $n=6$	0.91 ± 0.08 , $n=7$
Група D	0.65 ± 0.05 , $n=8$	1.12 ± 0.09 , $n=7$	1.60 ± 0.55 , $n=9$
P	NS	NS	$P < 0.05$

Табл. 4. Стойности на HDL (mmol/L) в хода на експеримента ($X \pm SEM$).

Седмица	8-ма	12-та	16-та
Група С	0.41 ± 0.02 , $n=8$	0.50 ± 0.04 , $n=6$	0.41 ± 0.04 , $n=7$
Група D	0.40 ± 0.03 , $n=8$	0.46 ± 0.02 , $n=7$	0.38 ± 0.02 , $n=9$
P	NS	NS	$P < 0.05$

При изследване на серумните нива на LDL холестерола не установихме статистически значими разлики между групите. На 8-ма седмица стойностите на група С бяха 0.79 ± 0.05 mmol/L ($n = 8$), а при група D – 0.73 ± 0.05 mmol/L ($n = 8$), $P > 0.05$. На 12-та седмица стойностите бяха 0.042 ± 0.10 mmol/L за група С ($n = 6$) и 0.041 ± 0.07 mmol/L за група D ($n = 7$), а в края на експеримента сът-

ветно: на група С 0.40 ± 0.02 mmol/L ($n = 7$), а при група D – 0.41 ± 0.02 mmol/L ($n = 9$), $P > 0.05$.

Като недостатък на прилагането на високо липидна диета за индуциране на MetC се отчитат високите вариации в нивата на триглицеридите и стойностите на кръвната захар.⁶ Преимущество на високо въглехидратните модели е бързо достигане на инсулинова резистентност

и хипертриглицеридемия.^{2,7} Приложена-та от нас комбинирана високо липидна и високо въглехидратна диета без добавен холестерол доведе до състояние с белези на MetC.

Изводи

Приложението на комбинирана високо липидна и високо въглехидратна диета, без добавен холестерол за 16 седмици води до повишаване нивото на кръвната захар, повишаване серумните нива на триглицидите и намаляване нивото на HDL холестерола в кръвта. Тези промени са свързани с повишен рисък от развитие на захарен диабет и сърдечносъдови заболявания при експерименталните животни.

Библиография

1. Gajda A, Pellizzon M, Ricci M and Ulman E. Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rodent Models. Animal Lab News, 2007.
2. Rajasekar P. and Anuradha C. Fructose-induced hepatic gluconeogenesis: Effect of L-carnitine. Life Science. 2007; 80: 1176-1183.
3. Brante S, Vanhoose A, Winfield H, Freeman A, Muehlbauer M, Fueger P, Newgland C. and Makowski L. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. Obesity. 2011.
4. Lene N A, Pedersen J, Petersen J, Holstein-Rathlou N H, Kjolby A. Metabolic and cardiac changes in cholesterol-fructose-fed rats. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2010; 61: 292-296.
5. Deng JY, Huang J P, Lu L. S. and Hung Li-Man. Impairment of cardiac insulin signaling and myocardial contractile performance in high-cholesterol/fructose-fed rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007; 293: H978-H987.
6. Levin B and Keesey R. Defence of differing body weight set points in diet-induced obese and resistant rats. Am J Physiol Integr Comp Physiol. 1998; 274: R412-R419.
7. Huang B, Chiang M, Yao H. and Chiang W. The effect of high-fat and high-fructose diets on glucose tolerance and plasma lipid and leptin levels in rats. Diabetes Obesity and Metabolism. 2004; 6: 120-126.

Растителни вещества с възможно адаптогенно и антидепресивно действие

Елисавета Апостолова¹, Илияна Йонкова²

¹Катедра по фармакология и лекарствена токсикология, Медицински университет – Пловдив

²Катедра по фармакогнозия, Медицински университет – София

e-mail: elisaveta_apostolova30@yahoo.com

Въведение

Посттравматичното стресово разстройство (ПТСР, PTSD) се определя като болестно нарушение, което възниква след събитие, застрашаващо непосредствено живота или честта на индивида, неговите близки или непознати хора и се характеризира с тревожност (абнормно и силно чувство на напрежение и страх), често съчетана с неспецифични физиологични признания [1]. Поведенческата и физиологична концепция за лечение на ПТСР се изгражда върху принципите за подобряване на защитните процеси на приспособяване (адаптация) на организма към условията за работа и живот. Редица проучвания показват, че това може да се постигне с фитопродукти, антиоксиданти или други вещества от природен произход, което изгражда направлението за т. нар. **биологично базирана терапия**. В допълнение към адаптогенните растения, използвани в китайската и индийската медицина някои други растения със седативно, антидепресивно и антиоксидантно действие могат да бъдат полезни за намаляване или отстраняване на симптоматиката. Това са растителни видове, които стабилизират и способстват за подобряване на човешкото здраве. В настоящия обзор представяме и анализираме

проучванията върху някои растителни видове, които са перспективни по отношение на употребата им като адитивна терапия при посттравматичен стрес.

Изследователите формулират следните **критерии за адаптогени** вещества, чийто ефект е валидиран с резултати от експерименталните и клинични проучвания:

- Да повишават общата резистентност на организма спрямо различни физични, химични и биологични стресови стимули и аверзивни въздействия.

- Да реализират нормализиращ ефект по отношение на физиологичните промени, настъпили при стресовата ситуация, т.е. да имат способността да поддържат или възстановяват хомеостазата и коригират настъпилите промени в невро-ендокринната система.

- Да модулират и подпомагат имунната система в имуно-медиирания защитен отговор.

- Тези вещества следва да са безопасни за здравето на хората даже при продължително приемане.

В уникалния обзор на N. Mamedov [2] са представени адаптогенните, стимулиращи и антидепресивни растения, разпръснати на територията на Далечния Изток в Русия (табл. 1).

Табл. 1. Адаптогенни и антидепресивни растения

Адаптогенни растения, използвани като тинктура	Най-популярни лечебни растения в глобален мащаб, използвани за лечение на депресия
<i>Aralia Mandshurica Rupr. Et Maxim.</i> (root)	<i>Apiaceae</i> <i>Hypericum perforatum L.</i>
<i>Eleutherococcus senticoccus Maxim.</i> (root, rhizome)	<i>Rhodiola Rosea L.</i> <i>Crassulaceae</i>
<i>Eleutherococcus sessiliflours S.Y.Hu</i> (root, rhizome)	<i>Pfaffia paniculata(Martius)Kuntze</i> <i>Amaranthaceae</i>
<i>Olopanus elatus (Nakai) Nakai</i>	<i>Rauwolfia serpentine (L.) Benth.ex Kurz.</i>
<i>Panax ginseng CA Mey</i> (root)	<i>Apocynaceae</i> <i>Rhododendron molle(Blume)G.Don f.</i>
<i>Araliaceae</i>	<i>Ericaceae</i>
<i>Rhodiola rosea L.</i> (root, rhizome)	<i>Schizandra chinensis (Turcz.)Baill.</i> <i>Theaceae; Rubiaceae</i>
<i>Schizandra chinensis (Turcz.) Baily</i> (fruit)	<i>Veleriana officinalis L.</i> <i>Uncaria tomentosa(Wild.)DC</i>
<i>Shizndraceae</i>	<i>Withania somnifera(L.)Dunal.</i>

**Растителни видове и биологична
активност**

Goji (*Lycium barbarum L.*), Solanaceae, е използван преди повече от 2000 години в китайската народна медицина. Изследвания показват, че полизахаридите от *Lycium barbarum* (LBP) повишават издръжливостта към физическо натоварване, намаляват липидната пероксидация и повишават активността на антиоксидантните ензими супероксид дисмутаза и глутатион пероксидаза по време на натоварване [3]. Тези данни дават основание да се прецени, че екстрактът отстранява оксидативния стрес след физическо натоварване. Има данни за невропротективен ефект при модел на невротоксичност у плъхове, индуцирана с бета амилоиден пептид [4]. Според друго проучване LBP могат да се прилагат като невропротектори при пациенти с риск от исхемичен мозъчен инсулт, тъй като те намаляват зоната на исхемия и мозъчния оток [5]. Съществуват данни и за хепатопротективно действие на растението. Третирането с воден екстракт в продължение на

осем седмици намалява нивото на чернодробните ензими и потиска фиброзата на черния дроб при плъхове с тетрахлорометан-индукторана хепатотоксичност [6]. При клинични проучвания с екстракт от *Lycium barbarum* в дневна доза 100 мг. в продължение на два месеца е установено, че екстрактът намалява чувството на замаяност, слабост, болка в гърдите, подобрява апетита и качеството на съня [7]. Терапевтични резултати са получени и след прием на хранителната добавка GoChi™, съдържаща екстракт от *Lycium barbarum*. 14-дневената ѝ употреба повишава субективното усещане за подобрено здраве и функционалното състояние на нервната система и стомашно-чревния тракт [8]. Продължителната употреба на плодовете на *Goji* като хранителен източник или като средство за лечение не е съпътствана от нежелани ефекти, което свидетелства за тяхната безвредност. Минималните количества атропин, открити в плодовете, не водят до клинично значими нарушения [9].

Asparagus racemosus, Asparagaceae е тревисто растение, което е разпространено в Индия, Шри ланка и Хималаите. Корените му съдържат предимно сапонини със стероидна структура, алкалоиди, flavonoиди, стероли и терпени. Според индийската народна медицина това растение е адаптогенно и повишава неспецифичната защита на организма при стрес. Има данни за антиоксидантен, имуностимулиращ и антитусивен ефект. Метанолов екстракт от корените на растението е показал адаптогенно действие при плъхове, изложени на различни стресови фактори [10]. Установено е протективно действие при стомашни язви, индуцирани от стрес [11]. Получени са резултати за антидепресивен ефект на екстракта, свързан с повлияване на норадренергичната и серотонинова невромедиация [12]. Установен е също ноотропен ефект при модел на гризачи, който вероятно се дължи на вещества, които подобряват холинергичната медиация [13].

Jujube (*Ziziphus zizyphus* (L.) H. Karst.) или *Zizyphus jujuba*, Rhamnaceae, е бодливо дърво, характерно за субтропичните области на Северното полукълбо, особено за сухите области на северен Китай. В традиционната китайска медицина семената са се използвали срещу безсъние и тревожност поради техния седативен и сънотворен ефект. За етаноловия екстракт от растението са получени данни при мишки за анксиолитичен ефект в ниските дози и седативен – в по-високите дози [14]. Изолирани са основните съставки на екстракта от семената (полизахариди, сапонини и flavonoиди), за които е определено, че тяхната биологична активност са дължи основно на сапонините и flavonoидите [15]. Хепа-

топротективното действие на плодовете също е проучено. Доказано е, че екстракт от плодовете на растението има свойството да свързва свободните радиали, с което намалява увреждащото им действие при модел на тетрахлорометан-индуцирана чернодробна токсичност [16].

Sea-buckthorn (Hippophaë rhamnoides L.), Eleagnaceae е бодлив храст, характерен за студените части на Европа и Азия. Растението съдържа различни биологично активни вещества – витамините A, C, E и K, рибофлавин, фолиева киселина, каротеноиди, фитостероли, органични киселини, полиненаситени мастни киселини и есенциални аминокиселини. В проучвания на Saggi S и сътр. [17] при модели на стрес, индуциран от студ, хипоксия и обездвижване, е определено адаптогенно действие. Еднократното или петкратното дневно приложение на лиофилизиран воден екстракт от изсушени листа на растението подобрява анаеробното освобождаване на енергия и способства за постстресовото възстановяване. В друго изследване е показано, че адаптогенното действие се дължи на антиоксидантните свойства, поддържането на адекватни нива на глюкоза в кръвта, по-добрата утилизация на свободни мастни киселини и подобрената мембрания пропускливост на клетките [18]. За водния екстракт от листата на *Hippophaë rhamnoides* не са определени токсични ефекти дори при 30-дневно приложение на максималната ефективна доза от 2 г/кг дневно [19].

Dang Shen (Codonopsis pilosula), Campanulaceae представлява цъфтящо растение, разпространено в североизточна Азия и Корея. Корените се използват в Китайската народна медицина като за-

местител на *Panax ginseng*. Изследвания са установили наличието на стероли, тритерпени, алкалоиди, гликозиди, полизахариди и др. [20]. Фармакологичните проучвания показват, че растението има антиоксидантен, противомикробен, противотуморен и имуностимулиращ ефект [21,22]. Установено е, че екстрактът комбиниран със селен, подобрява процесите на обучение и памет и предотвратява хипоксично увреждане на мозъка при мишки [23].

Maca (Lepidium meyenii), Brassicaceae, е тревисто растение, характерно за централните части на Андите и Перу. Приема се, че то подобрява паметта и има антидепресивно действие. В корените са открити ненаситени мастни киселини, аминокиселини и протеини, алкалоиди и стероли. Метанолов екстракт от корените на *Macca* елиминира промените в хомеостазата, предизвикани от стрес, намалява броя на стрес-индуктирани язви и повишеното ниво на кортикостерон и повишава оползотворяването на глюкозата. Установено е нормализиране на нивото на свободни мастни киселини в плазмата след стреса [24]. Постигнати са резултати на подобряване на процесите на обучение и памет при мишки с овариектомия, намаляване нивото на малондиалдехид (маркер на оксидативния стрес), както и на ацетилхолинестеразата [25]. Тези данни насочват към полезно влияние на екстракта върху липидния и хормоналния баланс и невромедиацията.

Hypericum perforatum L., Hypericaceae е широко разпространено растение, за което има експериментални данни за анти-стрес активност, подобна на тази на *Panax ginseng* [26].

Изследвани са физиологичните нару-

шения и промените в поведението, индуцирани от хроничен стрес, за който се приема, че е по-добрият модел за определяне на адаптогенна активност. Използван е 50% етанолен екстракт от изсушени листа, стебла и цветове. Установено е, че петдневно приложение на дозите 50мг/кг и 100мг/кг води до нормализиране на показателите, свързани със стресовото въздействие при мишки. Жълтият кантарион става обект на мащабни фармакологични и клинични проучвания поради антидепресивното си действие. Клиничните изпитвания показват, че екстрактът от *H. perforatum* постига терапевтичен ефект при леки до умерени форми на депресия [27]. В проучвания на Tzankova и съавт. [28] е установен антидепресивен ефект на някои съставки на *Hypericum annulatum*. Други проучвания изясняват способността на *H. perforatum* да увеличава отделянето на жълчка при пълхове и да редуцира тетрахлорометан-индуктираната некроза при мишки [29]. Освен това е установено, че плейотропните ефекти на *H. annulatum* Moris се дължат на различните по вид БАВ в изолираните фракции и зависят от приложената концентрация на веществата [30]. За пренилираните ацилфлороглуциниоли е характерна цитотоксичност спрямо туморните клетки [31], заベンзофеноните – модулиращ ефект спрямо MDR-фенотип резистентните туморни клетки [30].

Valleriana wallichii, Valerianaceae, е вид, характерен за Хималаите и се среща на надморска височина 1500-3000 м. Коренищата съдържат валепотриати и етерични масла, с които се свързва тяхното анксиолитично, седативно и цитотоксично действие [32]. Растението се използва за лечение на тревожност, неврози, епилепсия и други психосоматични

нарушения във връзка със седативните и анксиолитични свойства. Предполага се, че притежава хепатопротективно и диуретично действие. Екстрактът от Валериана улеснява настъпването на съня, подобрява качеството му и се прилага при състояния, свързани с тревожност и при инсомния [33]. Нови проучвания на Sharma и съавт. [34] показват, че *V. Wallichii* притежава адаптогенно действие при опитни животни, изложени на студ, хипоксия и обездвижване.

Адаптогени формули. Древните системи и концепции на традиционната китайска и Аурведик медицина се изграждат върху използването на група от растения, които съвместно реализират балансирано действие. Това е в основата на създаването на нови адаптогенни формули. Комбинирането на силни адаптогени с вторични и съпътстващи адаптогени подобрява анти-стрес ефекта. Два от най-силните адаптогени – *Rhodiola Rosea* и *Ashwagandha*, с еднакви по сила съставки, открити в *Georgian Pomegranate*, *Caucasian Bilberry*, *Acai Berry* и листа на боровинка влизат в състава на уникална формула за подобряване на здравето, която разкрива и нови възможности за лечение на посттравматичния стрес. Цялостната адаптогенна формула съдържа освен мощни адаптогенни растения и витамини, минерали, аминокиселини и други ендогенни субстанции като ензими и метаболити, които подобряват хомеостазата в организма и клетъчните функции. Те влизат в състава на хранителни добавки под формата на екстракти, концентрати, таблетки, капсули, течности и прахове. Формули с адаптогенно действие са **AdaptoZen, Antistress Complex, VAXA Adapt и др.**

Заключение

Литературните данни и техният анализ сочат, че значителен брой растения, които имат влияние върху ЦНС, способстват за отстраняване на някои психосоматични нарушения. Изяснено е, че едновременното използване на различни подбрани съставки създава по-добрия баланс за подобряване на здравния статус и отстраняване на нарушенията, свързани с ПТСР. Очертава се възможността за по-детайлно експериментално и клинично проучване на анализираните растителни вещества по отношение на техния антистрес ефект спрямо различните стресови стимули, идентифициране на БАВ и техните молекулни мишени, както приложимостта им при създаване на нови адаптогенни формули.

Библиография

1. П. Маринов, А. Ангелова. Тревожността. Аспекти на класификацията, коморбидността и представяне на клинични случаи. *Medinfo*, 2008, 6, 5-10.
2. Mamedov N. Adaptogenic, geriatric, stimulant and antidepressant plants of Russian Far East. *J of Cell and Molecular Biology*, 2005, 4, 71-75.
3. Shan X, Zhou J, Ma T, Chai Q. *Lycium barbarum* Polysaccharides Reduce Exercise-Induced Oxidative Stress, *Int J of Molecular Sciences* 2011, 12(2): 1081–1088.
4. Yu MS, Leung SKY, Lai SW, et al. Neuroprotective effects of anti-aging oriental medicine *Lycium barbarum* against beta-amyloid peptide neurotoxicity. *Exp Gerontol* 2005; 40: 716-727
5. Yang Di, Li S-Y, Yeung C-M, et al. *Lycium barbarum* Extracts Protect the Brain from Blood-Brain Barrier Disruption and Cerebral Edema in Experimental Stroke. *PLOS ONE* 2012; 7(3):e33596
6. Wu PS, Wu SJ, Tsai YH, et al. Lin YH, Chao JC., Hot water extracted *Lycium barbarum* and *Rehmannia glutinosa* inhibit liver inflammation and fibrosis in rats. *Am J Chin Med*. 2011;39(6):1173-91
7. Li DY, Yuan XL, Xia HF, et al. Preliminary clinical observations for effects of Ning Xia wolfberry extract on old peoples. *Chin Tradit Herb Drugs* 1989; 20: 26-28
8. Amagase H, Nance DM. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study of the general effects of a standardized *Lycium barbarum* (Goji) juice, GoChi™. *J Altern Compl Med*

- 2008; 14: 403-412
9. Bensky D, Clavey S, Stöger E. Chinese herbal medicine, 3rd ed. Materia Medica. Seattle; Eastland Press, Inc. 2004
 10. Rege NN, Thatte UM, Dahanukar SA. Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine. *Phytother Res* 1999;13(4):275-291.
 11. Sairam K, Priyambada S, Aryya NC, Goel RK. Gastroduodenal ulcer protective activity of Asparagus racemosus: an experimental, biochemical and histological study. *J Ethnopharmacol* 2003;86(1):1-10.
 12. Singh GK, Garabadu D, Muruganandam AV. Antidepressant activity of Asparagus racemosus in rodent models. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;91(3):283-90. doi: 10.1016/j.pbb.2008.07.010. Epub 2008 Jul 20.
 13. Ojha R, Sahu AN, Muruganandam AV, et al. Asparagus racemosus enhances memory and protects against amnesia in rodent models., *Brain Cogn.* 2010 Oct;74(1):1-9. doi: 10.1016/j.bandc.2010.05.009. Epub 2010 Jul 1.
 14. Peng WH, Hsieh MT, Lee YS, et al. Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety. *J Ethnopharmacol*. 2000;72(3):435-41.
 15. Jiang JG, Huang XJ, Chen J, Lin QS. Comparison of the sedative and hypnotic effects of flavonoids, saponins, and polysaccharides extracted from Semen *Ziziphus jujube*, *Nat Prod Res*. 2007;21(4):310-20.
 16. Shen X, Tang Y, Yang R, et al. The protective effect of *Ziziphus jujube* fruit on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice by anti-oxidative activities. *J Ethnopharmacology* 2009;122(3): 555–560
 17. Saggu SS and Kumar RR. Possible mechanism of adaptogenic activity of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) during exposure to cold, hypoxia and restraint (C-H-R) stress induced hypothermia and post stress recovery in rats. *Food Chem Toxicol* 2007;45(12): 2426-33. Epub 2007 Jun 23.
 18. Saggu S, Kumar R. Effect of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) leaf aqueous and ethanol extracts on avoidance learning during stressful endurance performance of rats: a dose dependent study. *Phytother Res*. 2008;22(9):1183-7. doi: 10.1002/ptr.2424.
 19. Saggu S, Divekar HM, Gupta V, et al. Adaptogenic and safety evaluation of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) leaf extract: a dose dependent study. *Food and Chemical Toxicology* 2007; 45(4):609-17.
 20. Nörr H, Wagner H. New Constituents from *Codonopsis pilosula*. *Planta Medica* 1994;60(5): 494-495
 21. Liu GZ, Cai DG, Shao S.. Studies on the chemical constituents and pharmacological actions of dangshen, *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf *J Traditional Chinese Medicine* 1988; 8: 41-47.
 22. Shan BE, Yoshida Y, Sugiura T, Yamashita U. Stimulating activity of Chinese medicinal herbs on human lymphocytes in vitro. *Int J of Immunopharmacology*. 1999;21:3, 149-159
 23. Xiao B, Chen G, Lan Z. Study on the effect of promoting intelligence development and preventing hypoxia/reoxygenation injury of selenium-banqiao-*Codonopsis pilosula*-overground part in mice. *Zhong Yao Cai*. 2005;28(8):688-90.
 24. López-Fando A, Gómez-Serranillos MP, Iglesias I, et al. *Lepidium peruvianum* chacon restores homeostasis impaired by restraint stress. *Phytother Res*. 2004;18(6):471-4.
 25. Liu X, Rubio Jubio J, Qiong W, et al. Aqueous extract of black maca (*Lepidium meyenii*) on memory impairment induced by ovariectomy in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011:7
 26. Kumar V, Singh PN, Bhattacharya SK. Anti-stress activity of Indian *Hypericum perforatum* L. *Indian J Exp Biol*. 2001;39(4):344-9.
 27. Schmidt U, Sommer H. St. John's wort extract in the ambulatory therapy of depression. Attention and reaction ability are preserved. *Fortschr Med* 1993; 111: 339-42.
 28. Tzankova V, Nedjalkov P, Kitanov G, Danchev N. Inhibition of 5-HT uptake by some constituents of *Hypericum annulatum* in rat brain *in vitro*. *Pharmacologyonline* 2010; 2:142-50
 29. Биляли С. Фармакологично и биохимично проучване на полифенолни съединения от *Hypericum annulatum* и *Aesculus hippocastanum*, L. Дисертация 2012, МУ-Пловдив
 30. Biljali S, Momekov G, Nedjalkov P, et al. In vitro investigation of the antiproliferative and proapoptotic effects of hyperatomarin – a bicyclic prenylated acylphloroglucinol from *Hypericum annulatum* Morris subsp. *annulatum* against human tumor and endothelial cells. *J Pharm Tech. Drug Research*, 2012;
 31. Биляли С. Цитотоксични ефекти и модулация на множествената лекарствена резистентност на туморни клетки под действието на петベンзофенона и ксантон, изолирани от *HYPERICUM ANNULATUM* MORIS, SUBSP. *ANNULATUM*. Сборник „НАУКА И МЛАДОСТ 2012“, Медицински Университет-Пловдив, 2012, р:273-282
 32. Wagner H, Jurcic K, Schaette R., Comparative studies on the sedative action of Valeriana extracts, valepotriates and their degradation products, *Planta Med*. 1980 Aug;39(4):358-65.
 33. Leathwood PD, Chauffard F., Quantifying the effects of mild sedatives., *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(2):115-22.
 34. Sharma P, Kirar V, Kumar-Meena D, et al. Adaptogenic activity of *Valeriana wallichii* using cold, hypoxia and restraint multiple stress animal model. *Biomedicine and Aging Pathology* 2012; 2(4):198-205

Лечение на дигиталните некрози при ПСС с вторичен феномен на Рейно с Иломедин и плейотропните ефекти на статините

А. Баталов¹, В. Попова¹, Сн. Терзийска¹, М. Генева², Ст. Алиманска³, Л. Стоянова³

МУ – Пловдив, УМБАЛ „Св. Георги”

Системната склеродермия е хронично прогресиращо заболяване на съединителната тъкан и малките съдове, което се характеризира с фиброзиране на кожата и вътрешните органи. Основна роля при заболяването играят нарушенията в имунната система и съдовите лезии. При системната склеродермия е установено нарушаване на регуляцията на фибробластите, които продуцират повищено количество и с влошено качество колаген, фибронектин и гликозаминогликани. Съществуват и множество автоантиетела: антинуклеарни, антицентромерни, антитопоизомераза-1-антитета (анти-SCL-70-антитета) и др. Наличието на антицентромерни антитета се свързва с ограничната форма на ПСС и CREST, феномена на Рейно, а също и с: първичната билиарна цироза, синдрома на Съогрен и се асоциират с изявата на дигиталните некрози.

Феноменът на Raynaud е един от най-ранните признания на заболяването. Характеризира се с епизоди на побледняване и цианоза на пръстите на ръцете, понякога на краката, носа и ушите. Тези пристъпи се провокират от излагане на студ и стрес, и се свързват с вазоконстрикция и дисрегулация на съдовия тонус, на фона на органично стеснените съдове. Развива се исхемия и некроза. По върха на пръстите се появяват улцерации, а понякога се развива и гангрена.

Нашият клиничен случай на 57 год. жена, непушачка с ПСС от 2006 г., вторичен синдром на Съогрен от 3 години и с двукратна изява на дигитални некрози в хода на болестта /през 2010 – за горни и долни крайници и през 2013 г. на долнi крайници/, свързани с влошените съдовооклузивни прояви – клинични данни и влошена капиляроскопска картина с поява на обширни аваскуларни зони, асоцииран синтез на антицентромерни антитета. През останалите периоди с липсата на дигитални некрози, които се характеризират с негативиране на антицентромерните антитета, се провежда конвенционално съдоразширяващо лечение с ACE инхибитор, Ca++ антагонист, фосфодиестеразен инхибитор – еженесечно през студените зимни месеци.

Резултати

Изходни нива на БОФ – СРП – 25 мг/л, фибриноген – 4,6 гр/л, СУЕ 23 мм/1 час, холестерол – 7,6 ммол/л, ТГ – 3,2, НДЛ холестерол – 0,9, ПКК в норма, биохимични показатели в норма, от имунология – АНА скрининг – 1:320 /3+ петниста/, антицентромерни антитета ACA-положителни, анти-SCL-70 – 76,3, анти SSA, анти SS A и anti SSB – слабо положителни 10 U/ml, ACL – отр., ANCA – Ab-отрицателни. Капиляроскопия – направена на незасегнатите пръсти – силно редуциран брой, безредно разположени дилатирани капиляри, сре-

ден бр. к.к. бримки на кв. мм 5, хеморагии, с обширни аваскуларни зони. Изходни – ВАС – 80 мм, SHAQ.

След първоначалното лечение с Иломедин 20, 1 мл x 1 амп. дн., – 3 ежемесечни курса, съответно 2 в продължение на 5 дни, 1-н курс в продължение на 8 дни. Перманентно поддържащо лечение със Симвастатин 20 мг дн., включен от 2010 г. след първата изява на некрозите, осталата терапия включва: Периндоприл – 10 мг, поради кашлица е заменен с Лизиноприл 10 мг, Дилтиазем 2x90 мг/ след първоначална изява на не-поносимост към Амлодипин/, Пентоксифилин 2x 400 мг., Дузодрил 3x 100 мг, високи дози Вит С – 1000 мг дн, Преднизолон – 10 мг, Д – Пенициламин – 2x250, антиагрегант/ с изключение на периодите на приложение на Иломедин/. Постигна се възстановяване на засегнатите пръсти с вторично зарастване на роните, без остеонекрози, липсва отпадане на тъкани.

От направените изследвания – от ПКК, ДКК, биохимия, йонограма, липиден профил – нормализиране на показателите общ холестерол – 4,7, ТГ – 1,3, ХДЛ-холестерол – 1,23, БОФ – СРП – нормализиране и достигане на ниво под 5 мг./л, фибриноген – 4,2, СУЕ – 18 мм/1час, коагулационен статус – в норма, количествено измерване на протеинурията – отрицателна, креатининов клирънс – в норма. Имунологични – АНА-срининг – 1:80 /2+ петниста/, ACL-Ab – отрицателни, антицентромени Ав-негативиране в периода м/у 2010 и 2013, като през 2013 в хода на изява на некротичните лезии се позитивират отново. Анти-SSA, анти-SSB, анти-RNP – от слабо положителни, персистиращи перманентно, без динамика в хода на прос-

ледяването, анти-Sm, анти-SCL-70 – положителни – 76,3, без съгнификация разлика при проследяване, отрицателни: ANCA MPO, ANCA PR3, ACL IgG, IgM, beta 2 GP1 IgG, IgM, криоглобулини – отрицателни, C3 – в норма, C4 – в норма. Контролна капиляроскопия – среден бр. к.к. бримки на поле – 10 бр. на кв.мм, липсват хеморагии, персистират аваскуларните зони. ВАС – 45 мм, SHAQ-3,0.



1. Статините са изключително полезни в лечението на синдрома на Raynaud и дигиталните улцерации, които съпътстват системната склеродермия. Освен техните липидопонижаващи те притежават и множество плейотропни ефекти, играещи важна роля във възстановяването на ендотелната функция. Тези ефекти се изявяват още преди намаляването на нивата на серумния холестерол.

• Съдов ендотел и ендотелна дисфункция – повлияват позитивно нарушенията като повишават секрецията на NO от ендотела, чрез стимулиране и прегулация на ендотелната NO синтетаза (eNOS) и повишават неговата бионаличност.

• Вазодилатация – статините повишават нивото на тъканиния плазминоген активатор (т-РА) и най-важното е, че инхибират синтеза на ендотелин-1, който е мощен вазоконстриктор и митоген, и играе важна роля в патогенезата на вторичния синдром на Рейно. Инхибират синтеза на ангиотензин II и намаляват експресията на AT I R.

• Антиоксидантни и противовъзпалителни свойства. Редуцират нивото на CRP. Хипоксията, индуцира синтез на TNF α , а той от своя страна инхибира синтеза на (eNOS) – статините повлияват хипоксията и стимулират синтеза на (eNOS) – /по механизъм изложен по горе/. Останалите противовъзпалителни ефекти се реализират чрез повлияване на експресията на MCH II и антигенното представяне, редукция на освобождаването и синтеза на проинфламаторните цитокини – TNF alpha, IL1 beta, IL8 и IL6.

• Антиагрегантни свойства – /пряко инхибират тромбоцитната агрегация/. Осъществяват имуномодулация – чрез

антиоксидантните, противовъзпалителните, антитромботичните си ефекти.

• Инхибиране на апоптозата – на съдовия ендотел, инхибиране на миграцията и пролиферацията на съдовите ендотелни клетки.

• Неоваскуларизация – чрез синтеза на локални фактори стимулират неоваскуларизацията – полезен феномен при ПСС с вторичен феномен на Рейно.

• Повлияват експресията на гените, отговорни за синтеза на колаген.

• Трябва да се каже и, че липофилните статини – /Симвастатин и Ловастатин/ преминават през КМ и техните липидопонижаващи и плейотропни ефекти са по-изразени в сравнение с хидрофилните статини – Правастатин и Разувастатин.

2. Простаноиди – Илопростпростациклинов аналог, който освен мощната съдоразширяваща ефект инхибира агрегацията и адхезията на тромбоцитите /антиагрегантен ефект/, инхибира реакциите, свързани с освобождаването на вазоактивни тромбоцитни субстанции, дилатира артериоли, венули /вазодилатация/, намалява увеличената съдова пропускливост на ниво микропицбуляция – активира фибринолизата /предотвратява микротромбообразуването/, инхибира адхезията и миграцията на Левкоцити след лезия на ендотела и намалява освобождаването на свободни кислородни редикали /проинфламаторни ефекти/.

В нашият случай Иломедин е приложен след липсата на терапевтичен отговор от проведеното лечение с останалите съдоразширяващи средства – инфузия с Пентоксифилин, Ca++ антагонисти, ACE инхибитори. След провеждането на 3 курса ежемесечно – 5 последователни

дни на Иломедин 20 1 мл – в доза 1,5 $\text{hg}^* \text{kg}^* \text{ min}$, инфузионно по алгоритъм при проследяване на хемодинамичните показатели – АН, СЧ, ренална функция, ПКК – не се установи изява на тахифилаксия, липсва влошаване на бъбречната функция, въпреки подлежащата патология от множествена вродена поликистоза, липсва изява на steal-феномен, няма прояви на *rebound* и хиперагрегация на Тр след спиралието на инфузии. Единствена странична проява е изявата на краткотраен флъш и сърцебисен със СЧ – 103 уд/мин, при нормално АН при достигане на скорост на инфузия 2 $\text{ng}^* \text{kg}^* \text{ min}$, коригирани при титриране на дозата на по-ниско стъпка на 1,5 $\text{ng}^* \text{ kg}^* \text{ min}$.

Като се има предвид важната роля на статините в запазването на съдовата структура и функция, както и относителната им безопасност, ниската им цена и добрата поносимост от пациентите, те могат да бъдат средство на избор за повлияване на ендотелната дисфункция и повлияването на съдовите промени при системна склеродермия, както и за лечение на синдрома на Raynaud с дигитални улцерации. Техните полезни плейотропни ефекти все още не са достатъчно изследвани и включването им в терапевтичния алгоритъм за лечение на ПСС е само от полза.

Изводи

При проследяването на пациентите ни направихме следните изводи:

1. Появата на дигитални некрози се асоциира със синтеза ACA /антицентромерни антитела/, заедно с влошаване на периферно-съдовият статус при ПСС.

2. Лечението на болните с Иломедин им дава шанс да се преодолеят съдово-оклузивните прояви, предотвратява микротромбообразуването и способства за тъканното възстановане.

3. Статините, чрез множеството си плейотропни ефекти – повлияват и модулират ендотелната дисфункция, редуцират тъканно-възпалителният отговор, способстват за възстановяването на увреденият ендотел, предотвратяват агрегацията на Тр и микротромбообразуването. Много ценна проява на статините при ПСС са позитивните резултати с резултат неоваскуларизация на аваскуларните зони и модулацията на колагения синтез, което ги прави важен патогенетичен терапевтичен таргет.

Литература

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Lancet. 1994;344:1383–1389. [PubMed]
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. New Engl. J. Med. 1996;335:1001–1009. [PubMed]
3. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. New Engl. J. Med. 1998;339:1349–1357. [PubMed]
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. New Engl. J. Med. 1995;333:1301–1307. [PubMed]
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998;279:1615–1622. [PubMed]
6. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk

- individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22. [PubMed]
7. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–1158. [PubMed]
8. Abou-Raya A., Abou-Raya S., Helmi M. Statins: Potentially Useful in Therapy of Systemic Sclerosis-related Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers. *J Rheumatol* 2008;35:1801-1808 www.jrheum.co
9. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343:425–430. [PubMed]
10. Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980;77:3957–3961. [PMC free article] [PubMed]

Онкофармакологични проучвания на ацилфлороглуциноли изолирани от род. *Hypericum*

Сефедин Биляли^{1,2}, Паракев Недялков², Георги Момеков²

¹Катедра по фармакология и лекарствена токсикология, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

²Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

e-mail: sefedin.bi@yahoo.com

Повечето от съвременните антineопластични лекарства се характеризират с нисък терапевтичен индекс, т.е. клиничната им употреба е съпроводена със значителни токсични и странични ефекти, явяващи се основен дозолимитиращ фактор.^{1,2} На тази база съществува подчертан интерес към разработване на нови по-селективни класове лекарства, характеризиращи се с оптимизирани токсикологични и терапевтични свойства.³⁻⁵

Изясняването на генетичната база на редица заболявания, както и проучването на механизмите на сигнална трансдукция при малигнено-трансформираните клетки, позволиха да се отвори нова страница в дизайна на антineопластичните лекарства. Новите мощни технологии на комбинаторната химия и високо ефективните миниатюризиранi методи за биологичен скрининг позволиха разработването на огромни библиотеки от БАВ и тяхното фармакологично охарактеризиране.^{1,5,6}

Основна алтернатива на комбинаторния синтез и на рационалния лекарствен дизайн е търсенето на БАВ от растителен произход.^{5,7-10} От една страна този интерес е свързан с това, че броят на детайлно проучените лечебни растения е много малък и така растенията са на

практика един неизчерпаем източник на биологично-активни прототипи. От друга страна ензимните системи на растенията им позволяват да синтезират изключително сложни и проблемни структури като напр. системи от кондензиранi хетероцикли, хирални съединения и др., които практически не могат да бъдат получени в лабораторни условия.^{5,7,8}

През последните десетилетия бяха въведени в клинична употреба множество природни продукти от растителен произход с противотуморна активност като напр. паклитаксел, етопозид, тенипозид, иринотекан, топотекан и др.^{1,2,5,7,8} Наред с тези важни лекарствени продукти, редица растителни съединения са в напреднала фаза на клинични проучвания.^{5,6,8,10,11}

Във Фармацевтичен факултет при МУ – София фитохимичните проучвания на Българската флора започват със самото основаване на катедрата по фармакогнозия преди 6 десетилетия. Проучването на растителни БАВ като потенциални цитотоксични съединения във ФФ, МУ – София става възможно след създаването на Лабораторията по експериментална химиотерапия, основана от проф. Маргарита Караиванова, дмн към Катедрата по фармакология, фармакотерапия и

токсикология.¹²⁻¹⁷ Настоящето съобщение има за цел накратко да представи някои от по-новите проекти, насочени към идентифициране на БАВ с противотуморна активност от видове от род *Hypericum*, проведени във Фармацевтичен факултет, МУ – София.

Hypericum е голям род от тревисти растения и храсти, които намират широко приложния в народната медицина.^{18,19} В Катедрата по фармакогнозия особен интерес представлява проучването на *Hypericum annulatum* Moris subsp. *annulatum* – ендемичен вид за Балканите и остров Сардиния. Фитохимичните проучвания са показвали наличие на флавоноиди, катехини, кондензириани антрахинони, ксантони, бензофенони и др.^{16,20-23}

Първият фармакологичен проект свързан с *H. annulatum* е насочен към оценка на цитотоксичния потенциал на бицикличния пренилиран флороглуцинол хиператомарин, изолиран от надземната част на растението. Скринирането на цитотоксичната активност на хиператомарин показва изразен ефект с IC₅₀ стойности, сравними или дори по-ниски, от тези на клинично използвания цитостатик daunorubicin. С помощта на ELISA кит е установено, че хиператомарин индуцира характерната за програмираната клетъчна смърт фрагментация на ДНК при туморни клетки (Таблица 1)^{24,25}. Получените резултати от изследване на антинеопластичната активност показват, че новоизолираният флороглуцинол се характеризира с изразена концентрационно-зависима цитотоксична активност при широк спектър от туморни клетъчни линии, които могат да се разглеждат като представителни експериментални модели на едни от най-важните и социално значими злокачествени заболявания при

човека.^{24,25}

Особен интерес представлява различната в цитотоксичната активност на растителния продукт и даунорубицин при HL-60/Dox клетки, които се отличават с ефлукс резистентност към антрациклините и растителните цитостатики. От получените резултати се вижда, че даунорубицин въобще не повлиява виталността на резистентната клетъчна линия, докато хиператомарин постига 50% инхибиция при ниска микромоларна концентрация от 1,79 μM, а при по-високите концентрации процентът на витални клетки намалява значително, както това се наблюдава и при чувствителните клетъчни линии.²⁵

Задълбоченото проучване на фармакологичните свойства на хиператомарин показва изразено модулиране на прогресията на клетъчния цикъл при човешки малигнено трансформирани клетки с произход от остра миелоидна левкемия. Наред с това, при изследване на антиангиогенния потенциал на хиператомарин е установено, че той инхибира VEGF-индуцираната пролиферация на HUVEC (човешки ендотелни клетки от умбрионална вена).²⁵ Тези резултати са в съответствие с насърко публикуваните данни за изразените цитостатични, проапоптотични и антиангиогенни ефекти на хиперфорин – структурно сходен с хиператомарин ацилфлороглуцинол от *Hypericum perforatum*.²⁶⁻²⁸ Освен това допълнителна благоприятна характеристика е наличието на изследваното съединение в много висока концентрация в растителния източник (около 3%), което го прави перспективно за бъдещи задълбочени проучвания като противотуморно средство.²⁴

В рамките на друг билатерален проект е проведено рационално фитохимично фракциониране на екстракт от надземната част на *Hypericum elegans* Stepan ex Willd на основата на биологичната активност са изолирани два други цитотоксични флороглуциниоли, а именно елегафенон и 7-епиклузианон. И двете съединения проявяват изразена цитотоксична активност по отношение на туморните клетъчни линии HD-MY-Z, K-562 и SKW-3 като 50% намаляване на клетъчната жизненост е установено при ниски микромоларни концентрации (Таблица 1). Установената апоптотична

фрагментация на геномната ДНК след 6 ч. или 24 ч. експозиция показва, че антипролиферативните и цитотоксичните им ефекти са медиирани от индукция на програмирана клетъчна смърт.²⁹

На основата на представените оригинални данни може да се обобщи, че изследваните ацилфлороглуциниоли от видове от род *Hypericum* са перспективни за бъдещи по-задълбочени проучвания като потенциални антинеопластични средства с комплексен механизъм на действие, включващ цитотоксичност и инхибиране на тумор-индуцираната неоваскуларизация.

Табл. 1. Цитотоксични ефекти на изследваните ацилфлороглуциниоли хиператомарин (HRM), елегафенон (EFN) и 7-епиклузианон (7-ECL), в сравнение с референтния цитостатик даунорубицин (DRB) (MTT тест).^{24,25,29}

Клетъчна линия	Произход	<i>IC₅₀ (μM)</i>			
		HRM	EFN	7-ECL	DRB
HL-60	Остра миелоидна левкемия	2.15	-	-	1.1
HL-60/Dox	MDR-вариант	1.79	-	-	> 10
LAMA-84	Хронична миелоидна левкемия	12.65	-	-	1.27
K-562	Хронична миелоидна левкемия	15.71	13.9	11.8	1.51
SKW-3	T-клетъчна левкемия	3.04	16.9	13.6	0.55
U-266	Мултиплел миелом	0.49	-	-	1.21
DOHH-2	Нехочкинов лимфом	0.14	-	-	1.07
HD-MY-Z	Хочкинов лимфом	4.97	15.9	9.8	2.07
EJ	Карцином на пикочния мехур	8.75	-	-	2.41
5637	Карцином на пикочния мехур	2.10	-	-	1.07
MDA-MB-231	Карцином на млечна жлеза	0.79	-	-	1.01
MCF-7	Карцином на млечната жлеза	0.79	-	-	1.22
SAOS-2	Остеогенен сарком	1.18	-	-	0.91

Библиография

- Anonymous. Antineoplastics. In: Swettman SC, ed. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th Ed. London: Pharmaceutical Press 2009:635-790.
- Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ, et al. Chemotherapy of neoplastic disease. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 11 ed. New York: McGraw Hill 2006:1315 - 403.
- Cragg GM, Grothaus PG, Newman DJ. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents. *Chem Rev* 2009;109 (7):3012-43.
- Cragg GM, Newman DJ. Antineoplastic agents from natural sources: achievements and future directions *Exp Opin Inv Drugs* 2000;9:2783-97.
- Cragg GM, Newman DJ. Discovery and development of antineoplastic agents from natural sources. *Cancer Invest* 1999;17 (2):153-63.
- O'Neil MJ, Lewis JA. Plant products and high throughput screening. In: Evans WC, ed. *Trease and Evans Pharmacognosy*. Edinburgh: Saunders 2005:109-14.
- Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol* 2005;100 (1-2):72-9.
- Srivastava V, Negi AS, Kumar JK, et al. Plant-based anticancer molecules: a chemical and biological profile of some important leads. *Bioorg Med Chem* 2005;13 (21):5892-908.
- Ionkova I. Anticancer lignans--from discovery to

- biotechnology. *Mini Rev Med Chem* 2010;11 (10):843-56.
10. Wang HK. Plant-derived anticancer agents currently in clinical use or in clinical trials. *IDrugs* 1998;1 (1):92-102.
 11. You Y. Podophyllotoxin derivatives: current synthetic approaches for new anticancer agents. *Curr Pharm Des* 2005;11 (13):1695-717.
 12. Biljali S, Nedialkov P, Zheleva-Dimitrova P, et al. Cytotoxic effects and mutidrug resistance modulation by five benzophenones and a xanthone isolated from *Hypericum annulatum* Moris, subsp. *annulatum*. *Biotechnol Biotechnol Eq* 2013;(in press).
 13. Ionkova I, Antonova I, Momekov G, et al. Cytotoxic activity of Bulgarian Linum species. *Phcog Mag* 2007;1:193-5.
 14. Momekov G, Konstantinov S, Dineva I, et al. Effect of justicidin B - a potent cytotoxic and pro-apoptotic arylnaphtalene lignan on human breast cancer-derived cell lines. *Neoplasma* 2011;58 (4):320-5.
 15. Momekov G, Krasteva I, Platikanov S, et al. Cytotoxic activity of volatiles from four *Astragalus* species. *Compt Rend Acad Bulg Sci* 2007;60 (9):1023-6.
 16. Momekov G, Nedialkov PT, Kitanov GM, et al. Cytoprotective effects of 5 benzophenones and a xanthone from *Hypericum annulatum* in models of epirubicin-induced cytotoxicity: SAR-analysis and mechanistic investigations. *Med Chem* 2006;2 (4):377-84.
 17. Nikolov S, Momekov G, Kitanov G, 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.
 18. Crockett SL, Robson NK. Taxonomy and Chemotaxonomy of the Genus *Hypericum*. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol* 2011;5 (1):1-13.
 19. Crockett SL, Schaneberg B, Khan IA. Phytochemical profiling of New and Old World *Hypericum* (St. John's Wort) species. *Phytochem Anal* 2005;16 (6):479-85.
 20. Kitanov GM, Nedialkov PT. Xanthohypericoside, a new xanthone-O-glucoside from *Hypericum annulatum*. *Pharmazie* 2000;55 (5):397-8.
 21. Kitanov GM, Nedialkov PT. Benzophenone O-glucoside, a biogenic precursor of 1,3,7-trioxygenated xanthones in *Hypericum annulatum*. *Phytochemistry* 2001;57 (8):1237-43.
 22. Nedialkov PT, Kitanov GM. Two benzophenone O-arabinosides and a chromone from *Hypericum annulatum*. *Phytochemistry* 2002;59 (8):867-71.
 23. Nedialkov PT, Zheleva-Dimitrova D, Girreser U, et al. A new isocoumarin from *Hypericum annulatum*. *Nat Prod Res* 2007;21 (12):1056-60.
 24. Momekov G, Ferdinandov D, Zheleva-Dimitrova D, et al. Cytotoxic effects of hyperatamarin, a prenylated phloroglucinol from *Hypericum annulatum* Moris subsp. *annulatum*, in a panel of malignant cell lines. *Phytomedicine* 2008;15 (11):1010-5.
 25. Momekov G, Biljali S, Nedialkov P, et al. In vitro investigation of the antiproliferative and proapoptotic effects of hyperatamarin – a bicyclic prenylated acylphloroglucinol from *Hypericum annulatum* Moris subsp. *annulatum* against human tumor and endothelial cells. *J Pharm Technol Drug Res* 2012;1:1-9.
 26. Albert D, Zundorf I, Dingermann T, et al. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol* 2002;64 (12):1767-75.
 27. Dona M, Dell'Aica I, Pezzato E, et al. Hyperforin inhibits cancer invasion and metastasis. *Cancer Res* 2004;64 (17):6225-32.
 28. Quiney C, Billard C, Salanoubat C, et al. Hyperforin, a new lead compound against the progression of cancer and leukemia? *Leukemia* 2006;20 (9):1519-25.
 29. Nedialkov PT, Zheleva-Dimitrova D, Momekov G, et al. Elegaphenone and 7-epi-clusianone, the major cytotoxic constituents of *Hypericum elegans*. *Nat Prod Res* 2011;25 (18):1743-50.

Оксидативен стрес и механизъм на хепатоцитно оцеляване при фруктозо-индуцирана чернодробна стеатоза

Камелия Братоева, Иван Щерев¹, Мария Цанева², Ганка Бекярова

УНС по патофизиология, Катедра по физиология и патофизиология

¹Катедра по медицинска онкология,
Медицински университет – Варна

²Катедра по обща и клинична патология

e-mail: k_brat@abv.bg

Въведение

Неалкохолната мастна чернодробна болест е клинико-патологичен синдром с широк спектър от увреждания на черния дроб, които варираят от чернодробна стеатоза до стеатохепатит, напреднала фиброза и цироза. Развитието на неалкохолна чернодробна стеатоза е обратим процес, но при част от пациентите прогресира в неалкохолен стеатохепатит с необратими последици за здравето (1). Конкретните причини и механизми за прогресиране на тези промени не са достатъчно изяснени.

Day et al. предлагат модел на „двета хита”, според който „първият хит” е свързан с интрахепатално отлагане на триглицериди, в резултат на затлъстяване и инсулинова резистентност, а „втория хит” с възпаление, клетъчна смърт и фиброза (2). Прогресията на чернодробната стеатоза в стеатохепатит включва „втория хит” и се смята, че оксидативният стрес има основна роля за това (3). Според някои изследователи оксидативният стрес стимулира хепатоцитна апоптоза (активиране на вътрешния път чрез Bax протеина) и автофагия (чрез активиране на Beclin 1) (4,5). Фагоцитирането на апоптотичните телца индуцира свободни радикали, проинфламаторни и профиброгенни цитокини, които стимулират

чернодробно възпаление и фиброза. От друга страна последни проучвания върху различни хранителни модели показват, че автофагията (процес свързан с оцеляването на клетките) е въвлечена в липидния метаболизъм и ограничаване на оксидативни увреждания в черния дроб, унищожавайки повредени органели, дългоживеещи протеини и такива с нарушена конформация (6). Ролята ѝ при фруктозо-индуцирана чернодробна стеатоза е все още неизследвана. Целта на това проучване бе да се изследва връзката между апоптоза, оксидативен стрес и автофагия в мастен черен дроб при експериментален модел с фруктозно натоварване. Изследвахме чернодробните МДА и общи тиоли (маркери на оксидативен стрес и липидна пероксидация), чернодробните Bax (проапоптотичен протеин) и Beclin1 (иницииращ автофагията протеин).

Материал и методи

Използвани бяха мъжки плъхове порода Wistar с тегло 140 ± 10 g, разделени (след аклиматизация две седмици) в две групи ($n = 7$): К – контролна; Ф – фруктоза (35% във водата за пие, 16 седмици). Всички животни имаха свободен достъп до стандартна храна (нишесте 50%, протеини 20%, мазнини 4,5%, це-

лулоза 5%, стандартни витамини, минерален микс) и вода. Телесната маса бе измервана ежеседмично. В края на хроничния експеримент бяха взети кръв и органи за изследване след предварителна наркоза с Thiopental в доза 15 mg/kg i.p. Хомогенати от чернодробната тъка за изследване приготвихме чрез хомогенизиране с буфер PBS (pH = 7.4, 1 г тъкан, 9 мл буфер) в лед. Супернатанта се използва за анализ след като се определи концентрацията на протеин. Експеримента се проведе при спазване изискванията на Националните нормативни документи и Европейската директива за защита на животните, използвани за научни и експериментални цели.

Биохимични изследвания:

- Като маркери на метаболитни нарушения бяха измерени телесно тегло, тегло на висцерална мастна тъкан; серумните глюкоза и триглицериди с китове (F. Hoffmann-La Roche Inc) и получени в mmol/L.

- Крайните продукти на липидното пероксидиране в чернодробен хомогенат – малондиалдехид (МДА), измерихме спектрофотометрично по метода на Porter (1976), а всички групи тиоли по метода на Ellman.

Хистохимични изследвания:

- Чернодробна хистология за оценка степента на стеатоза и възпалителни огнища беше определена чрез светлинна микроскопия.

Имунохистохимични изследвания:

- За имунохистохимично определяне експресията на Vax и Beclin1 в чернодробна тъкан бяха използвани съответни заешки поликлонални антитела IgG и rabbit LSAB на Santa Cruz (USA). Имунохистохимичната реакция е визуализи-

рана със fleks система (DAKO, USA). Цялата процедура е извършена по протокол на фирмата производител. Интензивността на имунохистохимичното оцветяване е определена полуколичествено, оценена по следната скала: 0 – липсва реакция; 1 – слабо; 2 – умерено; 3 – силно изразено оцветяване.

Статистическа обработка на резултатите

Всички резултати са представени като \pm SEM, както е показано на фигурите и таблиците. За анализирането им бяха приложени тестове за проверка на хипотези чрез t-тест на Student. Статистическа значимост беше приемана при $p < 0.05$. Процедурата бе извършена на програма GraphPad Prism.

Резултати и обсъждане

Телесната маса на изследваните животни, теглото на висцералната мастна тъкан, серумните ТГ и глюкоза бяха значително увеличени във фруктозната група в сравнение с контролата (табл. 1). За състоянието на оксидативния баланс в черен дроб резултатите показват, че нивото на липидна пероксидация – МДА е значително увеличено, докато нивата на общите тиоли са намалени във фруктозната група, спрямо контролата (фиг. 1). Фруктозо хранените плъхове развиха микровезикуларна стеатоза без възпаление (фиг. 2). Беше установена повишена експресия на Vax протеина и намалена експресия на Beclin 1 при фруктозохранените плъхове в сравнение с контролната група (фиг. 3).

Високо фруктозната диета при плъхове води до значимо затъпяване, хипергликемия, хипертриглицеридемия и чернодробна стеатоза с нарушен проокси-

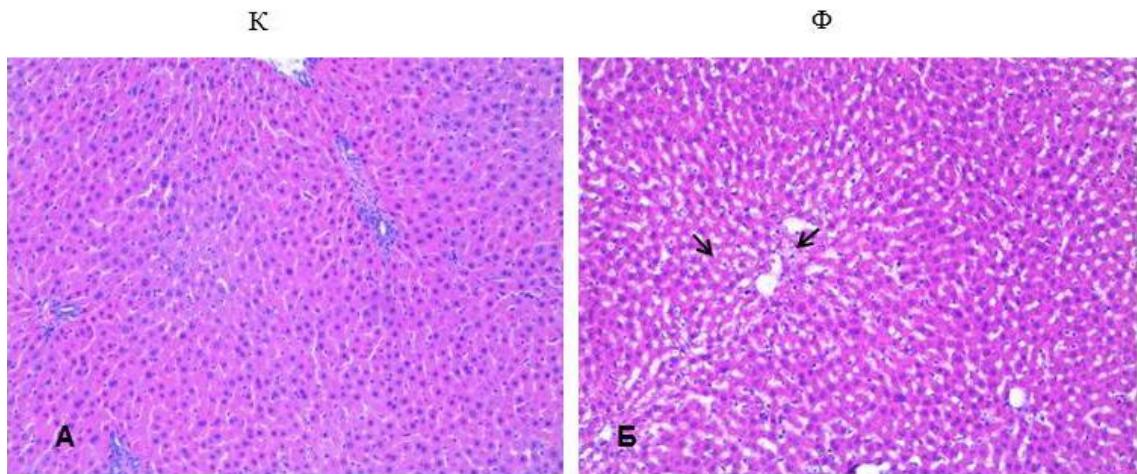
дантен/антиоксидантен баланс по различни метаболитни пътища (7,8). В условия на инсулинова резистентност и затлъстяване, се повишава притока на свободни мастни киселини (СМК) от мастната тъкан към черния дроб. Като източник на активни форми на кислорода (АФК) и липидна пероксидация те предизвикват клетъчни увреждания и смърт (апоптоза) (9). Освен това СМК са важни медиатори на липотоксичност при намалена антиоксидантна защита на хепатоцитите и като участници в свръхпроизводство на липиди. Чернодробните клетки запазват жизнеспособността си в отговор на метаболитен стрес съхранявайки излишните СМК в естерифицираната им форма в цитоплазмени липидни капчици (ЛК) (10). Наскоро беше доказана ролята на автофагията като регулатор на липидните отлагания в черния дроб чрез разбиването на ЛК (11). Например инхибирането на автофагията с 3-метиладенин в изолирани плъши хепатоцити увеличава нивата на триглицеридите, както броя и размера на ЛК (12). Установено е обаче, че прекомерното акумулиране на липиди в неадипозна тъкан активира клетъчни пътища водещи до клетъчни увреждания и смърт (13,14).

Табл. 1. Маркери на метаболитни нарушения и оксидативен стрес измерени в експерименталната и контролна група.

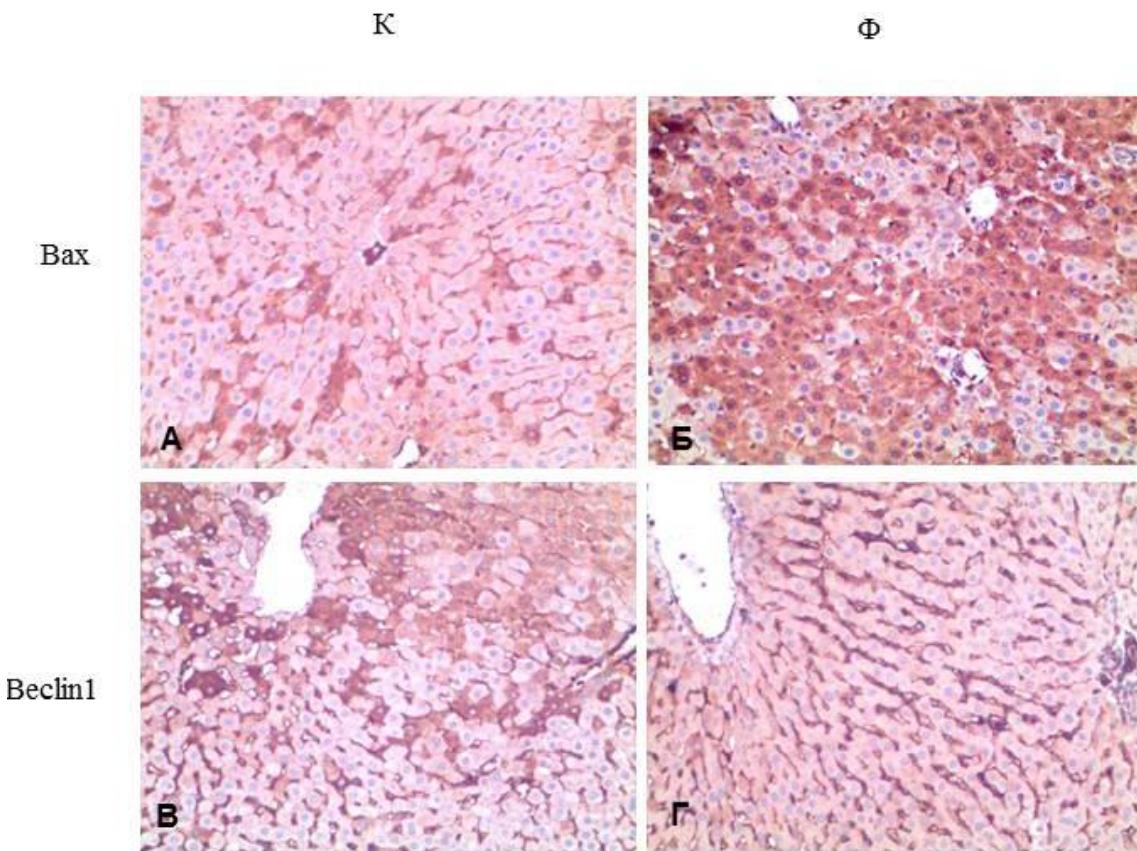
Групи	K	Φ
Телесно тегло (g) начално крайно	143 ± 10,6 259 ± 11,3 ^a	162 ± 7,1 366 ± 21 ^a
Тегло на мастна тъкан (g)	1.8 ± 0.2 ^b	8.6 ± 1.5
Триглицериди / серум (mmol/l)	1.07 ± 0.07 ^b	1.7 ± 0.2
Глюкоза / серум (mmol/l)	8.337 ± 0.4 ^b	10.39 ± 0.7
МДА / черен дроб (μ mol/g pr.)	8.337 ± 0.4 ^c	10.39 ± 0.7
Общи тиоли / черен дроб (μ mol/l)	613 ± 28,1	526 ± 32,3

Mean levels ± SEM, n = 7; Φ – хранени с фруктоза; K – контрола; P^a < 0.0001 – статистическа значимост между начално и крайно тегло в двете групи.; P^b < 0.05- статистическа значимост между Φ и K група. P^c < 0.005 – статистическа значимост между Φ и K група.

Изследваната от нас връзка между повишените нива на експресия на проапоптотичния Bach, липидна пероксидация и интрахепатично отлагане на липиди се поддържа от други автори. Според Faergeman NJ et al. дълговерижните мастни киселини в не-адипоцити, които не се подлагат на митохондриално β-окисление активират апоптоза и клетъчна смърт чрез натрупване на ТГ в цитозола (15). От последни проучвания стана ясно, че патологично активираната апоптоза подтиска автофагията (чрез загуба на Beclin 1), която в условия на оксидативен стрес и прехранване би трябвало да служи като механизъм за хепатоцитно оцеляване (16). Нашите резултати показват значимо потисната експресия на Beclin 1 спрямо повишените нива на експресия на Bach и липидна пероксидация при фруктозно хранените плъхове. Следователно, апоптозата може би има ключова роля за прогресиране на стеатозата до стеатохепатит и вероятно е един от ранните маркери на неалкохолната мастна чернодробна болест. От друга страна може да се предполага, че терапевтичен подход за стимулиране на чернодробната автофагия ще предотврати развитието на стеатоза (17).



Фиг. 2. Черен дроб – патология в изследваните групи. Оцветяване с хематоксилин и еозин (x200). Ф – фруктозна група: значително натрупване на липиди, с развитие на микровезикуларна стеатоза (стерлки) в сравнение с контролната – К.



Фиг. 3. Имунохистохимично изследване експресията на Vax и Beclin1 (x200). К – контрола; Ф – фруктозна група. Отчетена е по 4-ри степенната скала на полуоколичествено оценяване. Фиг. 3А. Vax се експресира с умерена интензивност само в синусоидалните клетки и отделни хепатоцити, докато установихме силно изразена експресия на Vax в по-голямата част от хепатоцитите и умерена до изразена експресия в ендотелните клетки във Ф спрямо К – фиг. 3Б, ($p < 0,005$). Фиг. 3В. Нивата на експресия на Beclin 1 в контролата е основно в синусоидалните клетки и пръснати в паренхима отдели огнища от хепатоцити, докато във фруктозната група бяха значително намалени – слаба, до умерена експресия в синусоидалните клетки и в единични хепатоцити – фиг. 3Г, ($p < 0,005$).

В заключение нашите резултати показват, че в условия на фруктозо-индуциран оксидативен стрес автофагията и апоптозата вероятно са антагонистични процеси свързани с отлагането на излишни липиди в хепатоцитите. Кой от двета процеса ще бъде активиран има съществено значение за клетъчната функция и оцеляване на хепатоцитите и бъдещи чернодробни увреждания.

Литература

1. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol.* 2007 Nov;17(11):863-9.
2. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998 Apr;114(4):842-5.
3. Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007 Jul 14;13(26):3540-53.
4. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: Present concepts. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;26 Suppl 1:173-9.
5. Kang R, Zeh HJ, Lotze MT, Tang D. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death Differ.* 2011 Apr;18(4):571-80.
6. Rautou PE, Mansouri A, Lebrec D, et al. Autophagy in liver diseases. *J Hepatol.* 2010 Dec;53(6):1123-34.
7. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;7(5):251-64.
8. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 2010 Jan;90(1):23-46.
9. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem.* 2012 Mar;23(3):203-8.
10. Dong H, Czaja MJ. Regulation of lipid droplets by autophagy. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 Jun;22(6):234-40.
11. Czaja MJ. Autophagy in health and disease. 2. Regulation of lipid metabolism and storage by autophagy: pathophysiological implications. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010 May;298(5):C973-8.
12. Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature.* 2009 Apr 30;458(7242):1131-5.
13. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway. *Hepatology.* 2004 Jul;40(1):185-94.
14. Rashid A, Wu TC, Huang CC, et al. Mitochondrial proteins that regulate apoptosis and necrosis are induced in mouse fatty liver. *Hepatology.* 1999 Apr;29(4):1131-8.
15. Faergeman NJ, Knudsen J. Role of long-chain fatty acyl-CoA esters in the regulation of metabolism and in cell signalling. *Biochem J.* 1997 Apr 1;323 (Pt 1):1-12.
16. Mei S, Ni HM, Manley S, Bockus A, et al. Differential roles of unsaturated and saturated fatty acids on autophagy and apoptosis in hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011 Nov;339(2):487-98.
17. Sharma S, Mells JE, Fu PP, et al. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy. *PLoS One.* 2011;6(9):e25269.

Анкетно проучване на сексуалната култура и образование сред учениците в гимназиален етап

Е. Цветков, К. Костадинов

Увод

„Не е справедливо това, че хората започват сексуален живот, без да имат информация за секса. Това е много голям проблем, който води до бременност, заболявания, нещастия и лоши чувства към секса, вместо да го опознаем като естествена и щастлива страна на човешкия живот.“

Мария Няголова – психолог

Образователната система в гимназиален етап осигурява структурни и фундаментални познания в широк диапазон, като определя за своя цел осигуряването на вторият етап от общата култура на подрастващите и същевременно им професионално и личностно ориентиране. Възрастовият диапазон на учениците в средния курс на обучение налага осигуряването на достатъчно задълбочени и коректни познания и в областта на сексуалната култура, които да служат за основа в изграждането на пълноценни сексуални взаимоотношения.

По данни на НСИ (Националния статистически институт) през 2012 г., 41% от абортите в България са направени от невръстни момичета, на възраст между 15 и 19 години. Именно в този диапазон младежите осъществяват първите си сексуални контакти, определят се и охарактеризират сексуалната си принадлежност и идентичност, изграждат сексуалното си поведение, включват сексуалното общуване в социалния си живот. Затова тези са и годините, в които сексуалното

образование би било в изключителна полза за отговор на множество въпроси, изникващи пред младежите, в първите им стъпки в тази област.

В момента часове по сексуална култура са част от курса на провеждане в т.н „час на класа“. Сред учениците, обаче тези теми, често биват пропускани или изместявани от други теми, касаещи общото провеждане на учебния процес в учебното заведение. В профилирани паралелки курса по обучение в „биология и здравно образование“ също включва 2 теми в областта на сексуалната култура, те обаче също често биват преструктурирани в учебните планове, за да осигурят по-подробно изучаване на други биологични тематики.

Настоящото анкетно проучване цели анализа на сексуалната култура и образованост на учениците в горен курс на обучение в средните училища. Резултатите отразяват моментното състояние на сексуална просвета във възрастовата група 15-18 г. Анализът им недвусмислено посочва необходимостта от въвеждането на дисциплина „сексуално образование“ в горен курс на обучение в гимназиален етап.

Материал и методи

В проведеното през 2013 г. в ЕГ „Пловдив“, Пловдив анонимно анкетно проучване се включиха 121 ученици на възраст от 15 до 19 години: 21 десетокласници и 100 единадесетокласници. Разработената анкетна карта съдържа

24 въпроса, групирани в шест групи. Първа група въпроси – свързани с броя и честотата на сексуалните контакти на учениците. Втора група въпроси – относно мерките за безопасност и/или нежеланата бременност. Трета група – отношението на анкетираните и познанията свързани с полово предаваните инфекции и нежеланата бременност. Четвърта група въпроси – засягаща анатомични познания на учениците. Петата група се отнася до източниците на информация свързана съсекса и шестата група въпроси е относно мнението и идеите на учениците за часа по „сексуално възпитание“. Според пола участващите в проучването се разпределят както следва: момичета/момчета – 53.7%/46.3%, а средната възраст на анкетираните е 17 години. Въпросите в анкетната карта са подбрани така, че да се намали до минимум възможността да се компрометира анкетното проучване, имайки предвид, че то се провежда в учебна среда и участниците в проучването могат да се притесняват да дадат искрен отговор. Използвани са следните статистически методи: анализ на честотни разпределения – дескриптивна статистика, параметричен анализ. Нулевата хипотеза е тествана при ниво на грешката $\alpha = 0,05$. За ниво на значимост на нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$. Данните са обработени със статистически пакет SPSS v.21. Графичното представяне на резултати е извършено с релационна база данни Microsoft EXCEL, v.2011.

Анализ на резултатите

По данни от анкетните карти средния брой сексуални контакти за месец, които учениците определят, като много чести е 37,5, като най-често задаваният отговор е

30, а най-високата стойност 90 сексуални контакта на месец. Чести според представата на анкетираните е 21,7 сексуални контакта, а най-честият отговор е 15. Като редки според учениците се определят 5,5 пъти месечно, а най-ниският посочен отговор е 1 сексуален контакт на месец. Сравнявайки тези данни с проучване на компанията производител на презервативи Дюрекс от 2004, според което българите са на шесто място по честота на сексуалните контакти в света около 10 пъти месечно, то тези резултати съвпадат с отговорите на учениците. Параметричен тест на работна хипотеза доказва сигнifikатна разлика в броя на сексуалните контакти през изминалият месец между анкетираните момчета и момичета ($t = 3,63$, $p < 0,05$). Оказва се, че в анализа на анкетата поставя момичетата като „сексуални първенци“ сред анкетираните. Този резултат може да се тълкува в посоката на провеждането на анкетата (виж материали и методи). Тук отново основна роля играе моделът на подражанието, който до голяма степен е застъпен в мъжкото сексуално-психологично развитие. В основата на мъжкия сексуален модел тези статистическа зависимост може да бъде и пре-небрегната. Статистическият смисъл във връзка с анкетното ни проучване се състои в реалната преценка и балансът на сексуалното самочувствие на момчетата. Именно тези характеристики могат да бъдат подложени на методологични преосмисляния при въвеждането на предметът сексуално образование. Сексът заема значително повече място в живота на мъжете, отколкото на жените. А поточно е да се каже – желанието заекс. Това е обусловено от биологични еволюционни фактори. Изследванията на

Kinsey Institute показват, че 37% от мъжете мислят за секс на всеки 30 минути. Само 11% от жените мислят за него също толкова често. Какви са били сексуалните ви контакти през изминалния месец?

Втора група въпроси – относно мерките за безопасност и/или нежеланата бременност се състои от 3 въпроса, но някои от получените данни са притеснителни: Процентът на тези, които винаги използват презервативи е 60%, като резултатът от проучвания правени през изминалите 8-10 години беше едва 40%, направените усилия да се повиши чрез множеството образователни кампании на НПО и министерство на здравеопазването се оказват ползотворни.

Най-притеснителни са резултатите, които твърдят, че 20% от анкетираните отговарят, че се е налагало да си правят или на техния партньор тест за бременност дори повече от веднъж. Типът на използваната контрацепция в 70% от случаите е чрез презервативи, 22% отговарят, че практикуват прекъсването на половия акт от страна на мъжа. 4% от учениците използват орални контрацептиви като начин за предпазване от нежелана бременност, но най-тревожен е факта, че няколко от анкетираните споделят, че не взимат никакви мерки относно контрацепцията, което е изключително тревожно. Непараметричен тест категорично посочва и асоциацията между ползването на контрацептиви и използването на тестове за бременност сред подрастващите (критерий на Пирсон $\chi^2 = 3,509$, df = 4, $p < 0,05$).

И двата факта сами по себе си и в тясната си асоциация посочват и тревожната тенденция за неинформираност на младежите в основните контрацептивни техники, с техните характеристики и

възможности за предпазване. Третата група въпроси имат за цел да разкрият отношението на анкетираните и познанията свързани с полово предаваните инфекции и нежеланата бременност. 25% от анкетираните ученици смятат, че няма риск от полово предавана инфекция при орален секс, а 40% имат предразсъдъци към хомосексуалните контакти, твърдейки че риска за предаване на заболяване е по-голям при хомосексуалистите, като това засяга и 11%, които смятат, че и социалното общуване с хомосексуалисти представлява опасност. Тези факти доказват, че има нужда от преодоляване на стигмата към хората с хомосексуална ориентация. Анкетираните са единодушни, че отговорността за предпазване от нежелана бременност е и на двамата партньори – 97% отговарят така. Ниска е информираността на подрастващите за риска от забременяване при прекратяване на половия акт от страна на момчето преди еякулация: цели 43% смятат, че този вид контрацепция е сигурен начин за предпазване от нежелана бременност. Учудващ е и високия процент от учениците, които са на мнение, че при прекратяване на половия акт преди еякулация няма опасност от полово предавани инфекции – цели 10%.

Въпросите свързани с ХИВ/СПИН са по-скоро зададени от любопитство, за да се проверят познанията върху опасното заболяване: дали има риск от заразяване с ХИВ при ухапване от комар или друго кръвосмучещо насекомо – 60% отговарят с Да. Анкетираните съвсем не са наясно практикуването на кой вид секс носи най-голям рисков предаването на ХИВ.

Известно е, че потенциално най-инфекциозната телесна течност при се-

ропозитивните хора е кръвта за това и аналния секс представлява най-голяма опасност за предаването на ХИВ поради получаващите се разкъсвания на лигавицата – едва 14% от учениците са дали този отговор, а 56% от тях смятат, че вагиналния секс е най-опасен. Анatomичните познания на учениците за половата система също могат да бъдат подобрени, 70% от анкетираните се запознати, че препуциума представлява част от кожата покриваща главичката на пениса, останалите отговарят, че представлява част от кожата свързваща главичката на пениса с основата или част от кожата свързваща тестисите с тялото.

Петата група въпроси е от съществено значение за целта на анкетата – нуждата от сексуално възпитание, тя се отнася до източниците на информация свързана със секса. Едва 5% от анкетираните твърдят, че не са гледали филми/клипове/снимки с еротично/порнографско съдържание. 17% отговарят, че гледат такива материали много често, но 50% твърдят – рядко.

Притеснителни са резултатите от отговора на въпроса кога за първи път анкетираните са гледали филми/клипове/снимки с еротично/порнографско съдържание. 81% от учениците, които са включени в проучването са гледали съответните материали пред да навършват 13 годишна възраст. Чрез параметричен тест на работна хипотеза ($t = 2,013$, $p < 0,05$) се доказва закономерна и статистическа значима връзка между пола на анкетираните и честотата на гледане на материали с порнографско съдържание. Статистически, момчетата се определят, като по-големи „почитатели“ на такъв тип съдържание.

Този факт се обуславя от две причини. Първата е свързана предимно от лесния и бърз достъп до материали с порнографско съдържание, а втората с характеристиките на мъжкият тип сексуално поведение в съответната възраст.Pornографията сама по себе си е предназначена да стимулира биологично мъжа чрез недвусмислени образи и форми, показващи реалното въплъщение на страстта и половото влечеие. Съществува една психологическа опасност, свързана преди всичко с младежите. Показането на жената в ролята на предимно сексуален инструмент, изпитващ неустоима жажда за физически сношения, може да комплексира младите жени. Изследвания във възрастовата група на 18-23-годишните показват, че 50% от мъжете не считат сексуалния си живот за толкова удовлетворителен, както е показано по филмите, телевизията и списанията. Стимулацията при мъжете произтича чрез визуални образи, а при жените – чрез слуховото възприятие. Мъжкият мозък е така устроен, че обръща повече внимание на формите. Ето защо всички еротични картини силно впечатляват мъжа. Когато разглежда снимка на разсъблечена жена, той не се вълнува дали тя е добра като личност, дали умеет да готови или да свири на пиано. Той гледа извивките, формите и физическото ѝ състояние.

Тази зависимост се допълва и от статистическата асоциация доказана с непараметричен тест на работна хипотеза (критерий на Пирсон $\chi^2 = 2,28$, $df = 4$, $p < 0,05$). Тестът доказва наличието на асоциация между пола на анкетираните и възрастта, в която учениците се сблъскват за първи път с порнографски мате-

риали. Отново момчетата са „водещи“ в това отношение като при тях възрастовият диапазон е най-често е в годините 11-13 г. (49.6%), а 31,4% от случаите е на възраст под 11 г. Тук основна роля играе моделът на подражанието, който до голяма степен е застъпен в мъжкото сексуално-психологично развитие. Тези данни категорично посочват необходимостта от отделни теми по сексуална култура дори и в предгимназиалния етап на обучение.

Особено важни са резултатите от въпроса относящ се за източника на информация свързана съсекса. Оказва се, че семейството и училището оказват несъществено влияние върху сексуалното възпитание на подрастващите, основна роля имат интернет и приятелите, а книгите и електронните и масовите медии са загубили значението, което имаха преди години.

Решаващ е въпросът относно желанието на учениците за въвеждане на час по „сексуално възпитание“ в училище: 65% смятат, че такъв е нужен на подрастващите, а 61% дори смятат, че трябва да стане задължително изучаван предмет. В подкрепа на тези данни е последният въпрос от анкетата, който има свободен отговор, чрез него преценихме идеите на анкетираните свързани с темите, които евентуално ще се изучават в този час по „сексуално възпитание“, те проявяват голям интерес, като някои от анкетираните са дали над 5 различни предложения и като цяло 67% от запитаните са дали своето предложение, а останалите са оставили тази графа празна – този резултат е в унисон с получените данни от предните 2 въпроса.

Съответно, различните отговори на анкетираните бяха касифицирани в 8 от-

делни категории. Най-наложително според самите ученици е дискутирането на полово предаваните инфекции и причините за предпазване от тях, 44% от общия брой включили се в анкетата се интересуват именно от този проблем, причината за това може да бъде и несигурността на подрастващите в техните познания. 41% смятат, че методите за предпазване от нежелана бременност трябва да се обсъждат по задълбочено, което идва в подкрепа на данните получени от предишни въпроси, които засягаха контрацепцията и най-вече факта, че младите не са наясно с рисковете от практикуването на прекъснатия полов акт като метод за предпазване от бременност. Живо е любопитството на анкетираните относно сексуалните техники като 23% смятат, че това трябва да бъде основната тема – към тази категория спадат: практикуването на различни видове секс, сексуалните пози, фактори оказващи влияние върху сексуалното желание както у мъжете така и у жените, теми свързани с продължителността на половия акт и развенчаването на митовете в секса. 7% от анкетираните също се интересуват от особеностите и причините за хомосексуалността, което е от значение за увеличаване на толерантността на обществото към различните сексуални ориентации. Безразборните сексуални контакти, освободеното поведение свързано съсекса, полигамността, честата смяна на партньорите, рисковото поведение, избирането на подходящ партньор са все теми споменавани от над 10% от включените в проучването. Оказва се, че личната хигиената на половите органи е един въпрос тревожещ 4% от анкетираните, 2,5% се интересуват най-вече от етичните и моралните аспекти на сексуалните от-

ношения и самото сексуално поведение. 3% от анкетираните смятат, че трябва да се обърне допълнително внимание на емоционалните, физиологичните и морално-етични аспекти на първия сексуален акт, като това традиционно са запитвания на момичетата.

В група въпроси най-общо се отразяват както мнението „за” или „против” въвеждането на предмет „сексуално възпитание” така осигуряват възможността на анкетираните да оставят предложениета си за разглеждане на теми в подобен курс. Чрез непараметричен тест на работна хипотеза се установява асоциация между пола на анкетираните и желанието за въвеждането на задължителен предмет „сексуаното образование” (кри-терий наа Пирсон $\chi^2 = 5,509$, $df = 1$, $p < 0,05$). След анализа на резултатите се оказва, че момичетата изивяват по-голямо желание за въвеждането на такъв специализиран час. Тази теза се потвърждава и от параметричен тест на работна хипотеза, определящата сигнifikатната разлика между момичета и момчета по-сочили примерни теми, които желаят да бъдат разглеждани при въвеждането на подобен предмет. ($t = 3,459$; $p < 0,05$) Този факт намира своя резон в психо-сексуалното преимущество на момичетата в този период. В основните теми, които желаят да бъдат дискутирани, присъстват основателни и фундаментални тезиси в сексуалната култура. На този етап съществуват и различия в изискванията към сексуаната просвета. Тя съществено се отличава за двата пола в един и същ възрастов диапазон, освен

общи теми, се определя и необходимостта от специализирани теми към момичета и момчета в даден етап от психо-сексуалното си развитие.

Заключение

Сексуалното възпитание в никакъв случай не е еднократен процес. В голямата си част той е базиран на 3 основни фундамента интегрирани в 3 последователни периода от човешкото развитие. На първо място това е семейната среда, играеща основна роля в детския период, когато сексуалната просвета, се ограничава с логична и изчерпателна за този възраст информация относно въпроси описващи социалното обкръжение на децата (например „Откъде идват бебетата?”). Вторият и третият фундамент са основата на училищната среда, тя взима първостепенната роля от семейството през периода на пубертета, в тази сфера, обаче рядко се разбира самото училище като институционално звено, а по-скоро обкръжението на юношите в средата на съученици и приятели, които до голяма степен ще осигурят циркулацията на основните сексуални въпроси. Това ще доведе неминуемо и до риска некоректна информация, поднесена по некоректен начин, да въздори сексуални комплекси и митове. Това е и моментът училището да се намеси и като институционално звено. Посочените резултати и адекватният им анализ посочват необходимостта от въвеждането на предмет „сексуална култура” с ясно изграден учебен план и минимално необходим учебен хорариум, воден от специалист в тази област.

Разтворими клетъчни рецептори – механизми на образуване, биологични ефекти и приложение в терапията

Е. Цветков, К. Стефанова, Г. Делчева, А. Манева

Катедра по химия и биохимия, Фармацевтичен факултет, МУ – Пловдив

Въведение

Понятието „хормони“ в съвременната наука е разширено като включва въобще съединения, които могат да се свързват с рецептори и да пренасят информация от външната среда към клетката. Хормоните сигнализират с мембрани и вътреклетъчни рецептори. Хормоните с рецептори върху плазмената мембрана най-общо могат да бъдат подразделени на такива притежаващи ензимна активност и без ензимна активност. Рецепторите за растежни фактори имат собствена протеин тирозин киназна активност. Тук спадат рецепторите за инсулин, инсулино-подобен растежен фактор-1 (IGF-1), епидермален растежен фактор (EGF), освобождаван от тромбоцитите растежен фактор (PDGF), фибробластен растежен фактор (FGF), нервен растежен фактор (NGF), макрофагиален колония стимулиращ фактор (M-CSF) и др. Други рецептори, напр. рецепторите на хемопоетиновото суперсемейство не притежават киназна активност. Тук принадлежат еритропоетинът (EPO), интерлевкини, пролактин и др. (Heaney и Golde, 1993).

Разтворимите клетъчни рецептори (sR) са продукти на гени, които експресират мембранино-свързани рецептори, но могат да се образуват и чрез протеолитично отцепване на екстрацелуларни фрагменти от самите мембрани рецептори. Има голям брой доказателства, че

разтворимите рецептори играят важна роля при различни заболявания. В много случаи разтворимият рецептор е интегрална част от динамичното взаимодействие на лигандите с техните мембранино-свързани рецептори за да се поддържат нормалните функции след физиологичен инсулт, но в някои случаи нарушената регулация в експресията на разтворимите рецептори може да участва в патологията на болестта. Важна особеност на разтворимите рецептори е, че те могат да бъдат конкурентни инхибитори на лигандите, напр. цитокини, което е потенциална възможност за използването им с терапевтична цел (Heaney и Golde, 1998; Fernandez-Botran, 1999).

Разтворими клетъчни рецептори имат много рецепторни класове. Образуване на свободни форми се среща при рецептори за имуноглобулини, азхезивни клетъчни рецептори, рецептори тирозин кинази и scavenger-рецептори и др., които имат различна химична природа и биологични функции (Levine, 2008; Heaney и Golde, 1998).

Механизми на образуване

на разтворими рецептори

Разтворимите рецептори обикновено представляват част от екстрацелуларния домен на рецептора и запазват способност да свързват лиганда. Разтворими рецептори могат да се образуват при алтернативен сплайсинг, при който се об-

разува полипептид без трансмембранна част и така образуваните рецептори, наричани още „скереторни”, се освобождават извън клетката. Също така те могат да бъдат продукт на протеолитично отцепване от мембрания рецептор. При някои рецептори има възможност да бъдат образувани и по двата механизма, напр. разтворимите рецептори за интерлевкин-4 и интерлевкин-6, рецепторът за гликирани белтъци RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), (Levine, 2008).

Механизъм на действие на разтворимите рецептори

Разтворимите рецептори (sR) упражняват техните биологични ефекти чрез механизми, определящи се от взаимодействието им с лиганда или с мембренно-свързаната форма на същия рецептор. Има няколко възможности:

1. В един от съществуващите модели образуването на рецептора е инцидентно и продукт от регулираното разграждане на рецептора след приключване на провеждания сигнал. В този случай sR няма собствена биологична функция, а е само отпадъчен продукт.

2. sR има биологична активност като модулира биологичния отговор към лиганда:

А. В повечето случаи sR конкурира с мембренно-свързания рецептор за лиганда. sR има подобен афинитет към лиганда както субединица от мембренно-свързания рецептор и конкурира в съотношение 1:1. Когато има мембранен рецептор с повече от една субединица, обаче, той може да има по-висок афинитет на свързване с лиганда и sR да конкурира с ниско-афинитетна субединица от рецептора.

Б. sR може като свръзваш белтък да протектира от разрушаване лиганда. То-ва е особено важно в случаите, когато лигандът се образува на отдалечно място от клетките-мишена. Такъв е случаят с растежния хормон (GH), който се изработва в хипофизата и се съхранява в интактна форма в комплекс с разтворим рецептор.

В. Някои sR са способни да асоциират с мембренно-свързаните субединици като при това повлияват сигналната трансдукция. В този модел sR свързва лиганда в екстрацелуларната област и като следствие от това се активира вътреклетъчното сигнализиране върху клетъчно-асоциираните субединици. Един очакван резултат при този модел е, че sR-лигандният комплекс може да повиши чувствителността на клетката към лиганда при клетки, които експресират сигнализиращи рецепторни субединици, но нямат лиганд-свързваща субединица. Този модел предполага, че sR-лигандният комплекс може да действа на разстояние като предоставя на клетката чувствителност към лиганда при клетки, които не експресират напълно комплектован рецептор. Подобен случай има при членовете на рецепторната фамилия на интерлевкин-6, а също така и при разтворимия рецептор за бактериални полизахариди.

Г. Друг механизъм представлява случая с разтворимия рецептор за GM-CSF (Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor), за който наскоро е намерено, че α -субединицата и β -субединицата на рецептора могат да асоциират само когато са изработени от една и съща клетка, което е обяснено като изискване за предварителна вътреклетъчна преработка. sR е продукт на ал-

тернативен сплайсинг и представлява втората субединица от сигналния рецепторен комплекс.

Много разтворими рецептори проявяват различна активност според съотношенията на разтворимия рецептор и циркуляция лиганд. напр. разтворимият рецептор за тумор-некрозисния фактор- α (sTNFR) при ниски концентрации повишава действието на TNF- α , но по-високи концентрации на sTNFR влошават биологичния му ефект (*Heaney и Golde, 1998*).

Съществуват многобройни ендогенни регуляторни механизми за предотвратяване на прекомерна про-възпалителна сигнализация на IL-1. Функционалният комплекс на IL-1 с неговият лиганд се състои от IL-1R-I, аксесорен белтък на рецептора IL-1R (IL-1RAcP), и IL-1 α или IL-1 β . За разлика от IL-1R-I, IL-1RII е несигнализиращ, привличащ (decoy) рецептор, защото в късия му от 29 а.к. цитоплазмена част липсва Toll-IL-1R областта. IL-1RII също могат да формират несигнализиращи тримерни комплекси с IL-1 и IL-1RAcP, което изолира и оставя основни компоненти на сигнализация IL-1RI комплекс (*Arend, 1993; Levine, 2004*).

Разтворими тип II IL-1 рецептори (sIL-1RII), които са образувани предимно от протеолитично разцепване в отговор на различни стимули, може да намалят прекомерната IL-1 биоактивност чрез свързване с предпочтение на IL-1 β . Освен това, способността на sIL-1RII да се свързва с IL-1 α и IL-1 β и да инхибира IL-1-сигнализацията се засилва ~ 100 пъти от разтворим IL-1RAcP, който се генерира предимно чрез алтернативен сплайсинг, а не чрез разцепване от ектодомен. В допълнение, sIL-1RII може

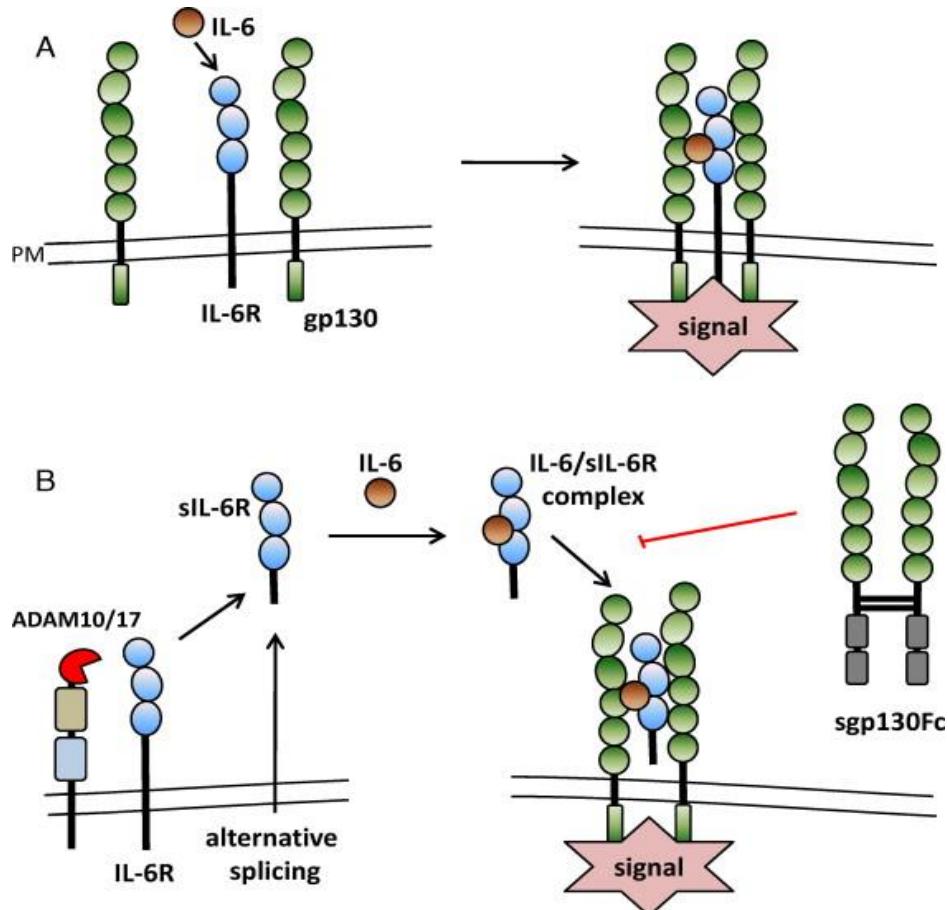
да се свърже към про-IL-1 β и да възпрепятства обработката му в зряла форма чрез IL-1-конвертирация ензим (каспаза-1). По този начин, съществуват множество регулаторни механизми, включително образуването на sIL-1RII и sIL-1RAcP, чрез които може да бъде смекчена прекомерната IL-1 сигнализация (*Dinarello и съавт. 2012*).

Много рецептори от семейството на интерлевкин-6 имат разтворими изоформи, които притежават обща рецепторна субединица – gp130, която действа като антагонист на комплекса ИЛ-6/ разтворим рецептор. Разтворимите IL-6 рецептори могат да бъдат образувани по два различни механизма: протеолитичното разграждане, което отцепва експрацелуларен домен от мембренно-свързания IL-6R или чрез алтернативен сплайсинг на иРНК, в резултат на който се синтезира IL-6Ra, молекула с липсващ трансмембрлен домен (*Chalaris и съовт. 2011*).

Разтворими IL-6 рецептори свързват IL-6 с афинитет подобен на този на мембрания рецептор IL-6R, като по този начин се удължава полуживота на IL-6. Освен това, свързването на комплекса sIL-6Ra/IL-6 към задължително експресирана се мембренно-свързан gp130 предоставя възможност за IL-6 сигнализация на клетки, които не експресират IL-6Ra чрез процес, наречен „транс-сигнализация“. Транс-сигнализация чрез sIL-6Ra/IL-6 комплекси регулира експресията на хемокинини от семействата CXС и CC и завършва привличането на неутрофилите в областта на бактериална инфекция. Освен това, gp130-свързаната IL-6/sIL-6Ra транс-сигналнизация подобрява лимфоцитния трафик по време на фебрилни възпалителни отговори чрез активиране на L-селектин-

опосредстваната адхезия. Важно е да се отбележи, че транс-сигнализиращата функция на комплекса sIL-6Rα IL-6 може да бъде отменена от разтворима фор-

ма на gp130 (sgp130), който се конкурира с мембрания gp130 за свързване на sIL-6R/IL-6 комплекса (*Chalaris и съавт. 2011; Levine, 2004*).



Фиг. 1. Класически способ на сигнализиране и транс-сигнализиране на IL-6R (A) При интерлевкин-6 класическо сигнализиране IL-6 се свързва първо към мембрано-свързан не-сигнализиращ IL-6R. След привличане на две молекули gp130 се образува сигнализиращ комплекс и индуцира сигнална трансдукция. (B) При IL-6 транс-сигнализиране IL-6 се свързва към sIL-6R, който е образуван чрез отцепване на екстрацелуларен домен или алтернативен сплайсинг. IL-6/sIL-6R комплексът тогава може или да стимулира клетките, които не експресират IL-6R, или клетки, от които може да бъде отцепен IL-6R, а също така могат да бъдат стимулирани клетки да експресират IL-6R. Показан е инхибиращ ефект на сигнализацията от хибриден белтък, образуван от sgp130 и Fc-част от имуноглобулин (*Chalaris и съавт. 2011*).

Приложение на sR в терапията

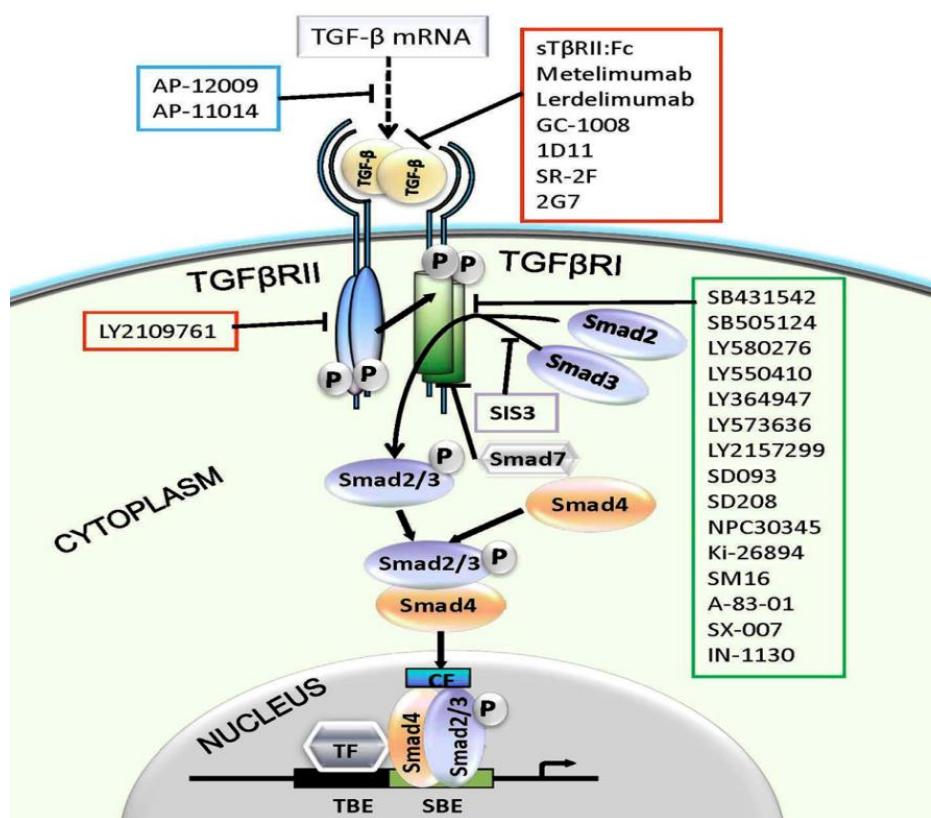
Откритието, че разтворими форми на цитокинови рецептори са включени в ендогенно регулиране на дейността на цитокините, предизвика значителен интерес в потенциала на тяхното прилагане като имунотерапевтични агенти. Като

такива, разтворимите цитокинови рецептори имат много предимства, включително специфичност, ниска имуногенност и висок афинитет. Потенциалните трудности, като например нисък avidитет и *in vivo* полуживот, са обект на разработки, чрез използването методи на

молекуларната генетика и създаване на хибридни протеини, както и чрез химически модификации. Способността на много разтворими цитокинови рецептори да инхибират свързването и биологичната активност на техните лиганди, ги прави много специфични антагонисти на цитокини. Няколко фармацевтични компании са създали редица терапевтични агенти въз основа на разтворими рецептори за цитокини и много от тях са подложени на клинични изпитвания. (Fernandez-Botran и съавт. 2002).

Класически про-възпалителни цитокини, поддържащи възпалителния процес и обект на терапевтичен интерес са интерлевкин-1 и интерлевкин-6. (Goldbach-Mansky, 2009). Треската, секре-

цията на остро-фазови белтъци и стимулиране на В-клетките да произвеждат антитела от цитокините, са адаптивна защитна реакция срещу нахлуващите патогени. Сигнализация чрез sIL-6R, обаче, често се наблюдава при хронични възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, болест на Крон и рак на дебелото черво. Предклинични животински модели на болести доказват, че специфично блокиране на IL-6-регулираните сигнални пътища представлява обещаващ подход за лечение на тези заболявания. Един оптимизиран вариант на наскоро описан sgp30Fc слят протеин (фиг. 1) сега подлежи на клинична оценка (Rose-John и съавт. 2007; Jones и съавт. 2011).



Фиг. 2. Показан е инхибиращ ефект на хибридна форма на „слят” белтък, включващ разтворим тип II рецептор за TGF и Fc района на човешки IgG1. Този хибрид блокира сигналният път на TGF – β на ниво лиганд-рецепторно взаимодействие. Посочени са звената от сигналния път с техните инхибитори (Nagaraj и Datta, 2010).

Получена е хибридна форма на „слят” белтък, включващ разтворим рецептор тип II за TGF (transforming growth factor-beta) и Fc област на човешки IgG1 (*Russo и съавт. 2009*). Този хибрид блокира сигналният път на TGF-бета на ниво лиганд-рецепторно взаимодействие. Също така се разработват инхибитори на звена от сигналния път, което е водещ подход за потенциална терапия при болни от рак (*Nagaraj и Datta, 2010; Hawinkels и Ten Dijke, 2011*).

Най-напредналата по отношение на клинично развитие е една хибридна форма на „слят” белтък – Етанерцепт (Enbrel, Immunex), включваща разтворим рецептор за TNF тип II и Fc област на човешки IgG1. Този антагонист на TNF- α е първи разтворим рецептор за цитокини, получил одобрение за употреба при хора. Като цяло, повечето агенти, базирани на разтворими рецептори за цитокини са безопасни, понасят се добре и са показвали само незначителни странични ефекти в по-голямата част от пациентите. Разтворимите рецептори за цитокини представляват ново поколение терапевтични агенти с огромен потенциал за приложение в широка гама от човешки болести (*Akiyama и Mimura, 2006*).

Разтворимият рецептор на васкуларния ендотелен растежен фактор – s VEGFR (s Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) като конкурентен инхибитор на мембрания VEGFR ограничава свързването на лиганда VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) и се счита, че би имал потенциална роля в противотуморната терапия (*Yang и съавт. 2011*).

Костното ремоделиране е прецизно контролиран процес, в който остеокластите се прикрепят към костната повърх-

ност и резорбират костта. Експресията на лиганда на рецептора активатор на NF- κ B (RANKL) от остеобласти е от съществено значение за остеокластогенезиса. RANKL е цитокин, член на семейството на TNF, който е основният краен медиатор на остеокластната костна резорбция. Той играе важна роля в патогенезата на остеопороза след менопауза, както и при загуба на костта, свързана с ревматоиден артрит, метастатичен рак, множествена миелома, при използване на ароматазни инхибитори и при андрогени-ограничаваща терапия (*Narducci и съавт. 2011*).

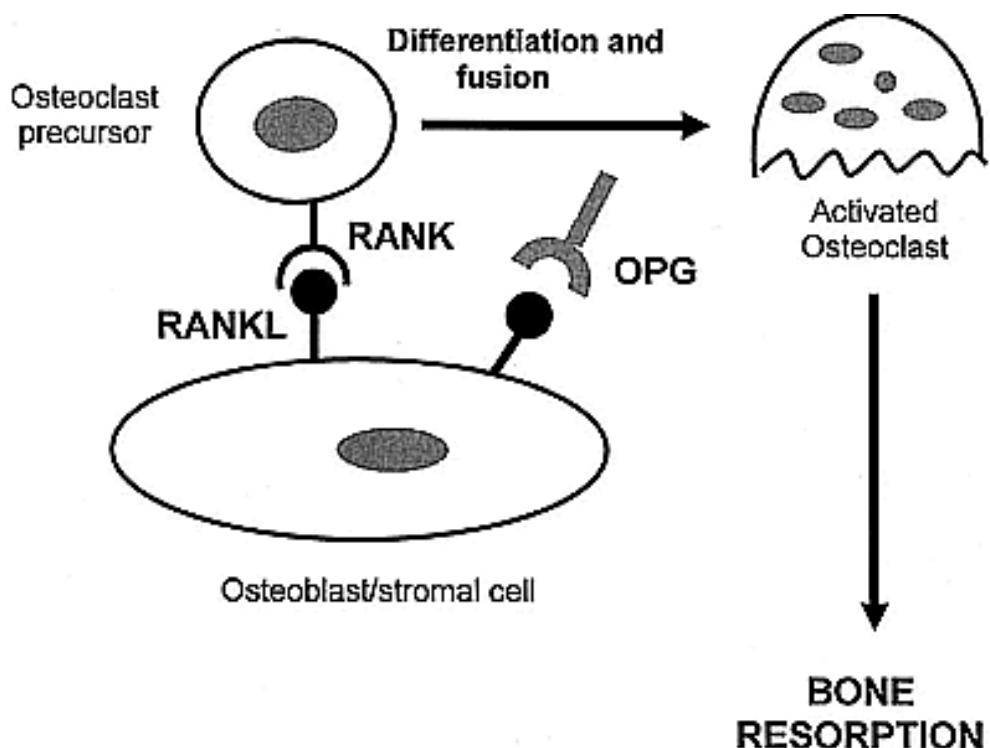
Остеопротегеринът (OPG) е разтворим рецептор за RANKL, който предотвратява RANK/RANKL взаимодействията. Следователно, RANKL/OPG съотношението е от решаващо значение за борба с костната резорбция (*Hofbauer и Schoppet, 2004; Liu и съавт. 2005*). Повишено RANKL/OPG съотношение е описано при автоимунни заболявания като ревматоиден артрит, и е свързано с повищена костна загуба (*Wright и съавт. 2009*). Денозумаб е човешко моноклонално антитяло. Това антитяло се свързва с RANKL с висок афинитет и специфичност и инхибира RANKL-RANK взаимодействието като имитира ефектите на ендогения остеопротегерин OPG. Клиничните данни подкрепят понататъшното развитие на използването на Денозумаб за инхибиране на костни ерозии при ревматоиден артрит (*Akata, 2007*).

Scavenger-рецепторите действат като мембранны-свързани и разтворими протеини, които се свързват с макромолекулни комплекси и патогени. Тази разнообразна супергрупа на белтъци опосредства свързването с модифицирани

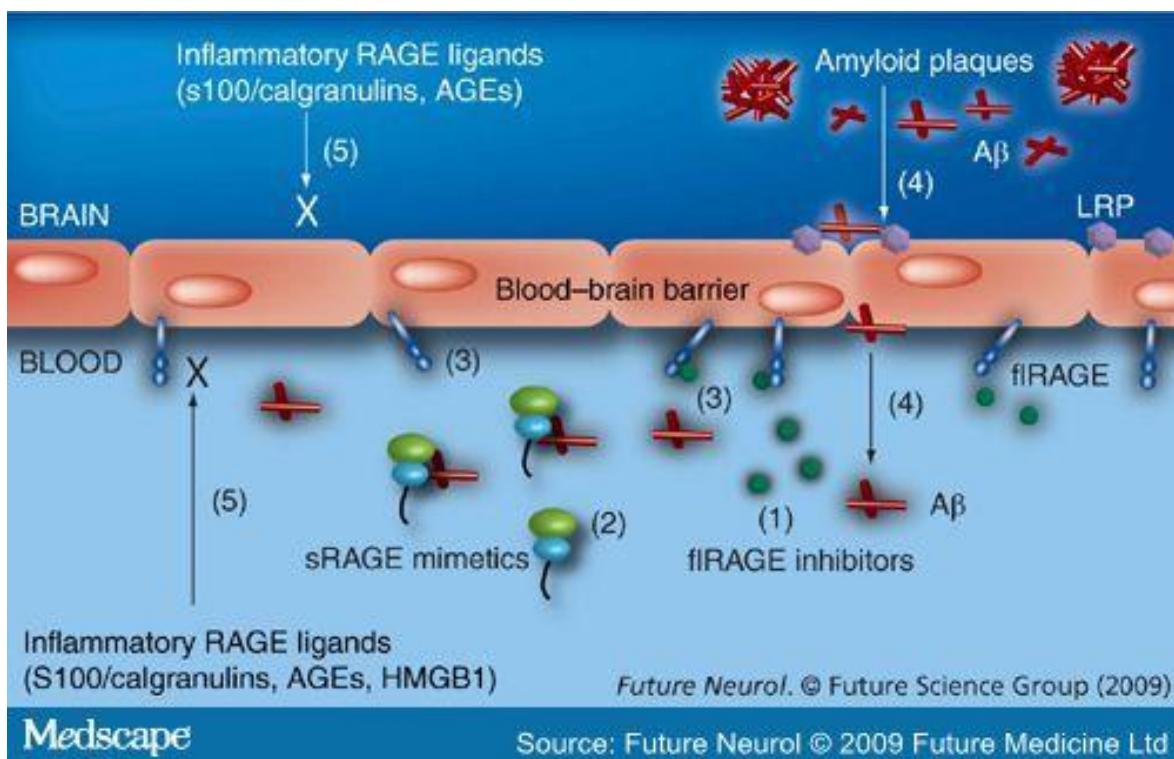
липопротеинови частици, които регулират започването и развитието на атеросклеротични плаки. В съдовите тъкани, scavenger рецепторите са включени в регулирането на вътреклетъчните сигнали, натрупването на липиди, развитие на „пенести” клетки и в клетъчната апоптоза или некроза, свързани с патофизиологията на атеросклерозата. Експресията на разтворими scavenger рецептори може да блокира инициирането и прогресията на атеросклеротичната плака. Инхибирането на експресията на scavenger мембрани рецептори с помощта на комбинирана генна терапия и стратегия на РНК интерференция е перспектива за дългосрочна терапия (*Stephen и съавт. 2010*).

Разтворимите форми на scavenger ре-

цепторите RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products) и LRP1 (Low-density lipoprotein receptor related protein-1) имат протективна функция като свързват и отстраняват токсичния амилоид- β като по този механизъм упражняват протективен ефект при Болест на Алцхаймер. Усилията на изследователите са насочени към повишаване експресията на LRP1 (*Sagare и съавт. 2012*), който изнася от мозъка амилоид- β , към намаляване активността на RAGE, който обратно свързва и внася в мозъка амилоид- β (*Deane и съавт. 2003*), както и създаване на sRAGE- и sLRP1-миметици, които да свързват в плазмата белъка и да предодвратяват навлизането му през кръво-мозъчната бариера (*Deane и съавт., 2008*).



Фиг. 3. RANK-лигандът (RANKL) стимулира образуването на остеокласти и повишива активността на зрелите остеокласти чрез свързване към рецептора RANK. Остеопротегеринът (OPG) блокира взаимодействието на RANK-лиганда и RANK (*Yasuda и съавт. 1998*).



Фиг. 4. Потенциална стратегия за предодвратяване активиране от RAGE на преминаване на $\text{A}\beta$ през кръвно-мозъчната бариера при болест на Алцхаймер. На фигурата са показани възможности добавянето на (1) RAGE инхибитори или (2) sRAGE миметици в циркулацията да (3) намаляват активирането на мембранныя рецептор (flRAGE) върху ендотелните клетки при кръвно-мозъчната бариера и (4) да промотират $\text{A}\beta$ транспорт от мозъка към периферията чрез LRP-1. Това ще понижи ефекта на други провъзпалителни лиганди на RAGE (S100/calgranulins и AGEs) в мозъка и циркулацията (5). $\text{A}\beta$ = Amyloid β ; AGE = Advanced glycation end product; HMGB1 = High-mobility group box 1; LRP = Low-density lipoprotein-related protein; sRAGE = Soluble receptor for advanced glycation end product. (Lih-Fen и съавт. 2009)

Разтворимите рецептори като показатели за мониторинг и прогноза при различни заболявания

Промяната в серумното или плазмено съдържание на някои разтворими рецептори е използвано за мониторинг и прогноза при някои заболявания (Heaney и Golde, 1998).

Интерлевкин-2 е растежен фактор за Т-лимфоцитите. Повишение в концентрацията на разтворимия рецептор за интерлевкин-2 е намерено при много възпалителни и неопластични нарушения

като инфаркт на миокарда, ревматоиден артрит, неонатален сепсис, Лаймска болест, рак на белите дробове, яйчниците и млечната жлеза. Независимо, че се освобождава като резултат от неспецифични стимули, каквото е възпалението, този рецептор е възможно да има собствена биологична активност и да действа като имуносупресор (Fernandez-Botran, 1999).

Разтворимият ниско-афинитетен рецептор за IgE (s CD23) е съществено повишен при хронична лимфоцитна левкемия, а понижението в серумните концен-

трации отговаря на успешно лечени (Platzer и съавт. 2011). Освен като разтворим рецептор за IgE, изоформа на sCD23 действа като мултифункционален цитокин с про-възпалителна активност при автоимунни заболявания (Bansal и съавт. 1994). Наши резултати показват, че антиоксидантна терапия с вит. Е достоверно понижава серумните нива при ювенилен хроничен артрит с едновременно благоприятно повлияване на показатели за възпалителна активност и клетъчна деструкция. (Maneva и съавт. 2006). Еритропоетинът (EPO) е растежен фактор, който често се използва за лечение на анемия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Серозно предизвикателство за клиницистите е относителната резистентност към еритропоетин, което води до използване последователно по-високи дози EPO, невъзможност да се постигне нормализиране на хемоглобиновите нива и повишен риск от неблагоприятен изход. EPO действа чрез еритропоетиновия рецептор (EPOR) върху еритробластите. Чрез алтернативен сплайсинг на иРНК се получава разтворимата форма на EPOR (sEPOR). sEPOR е установен в човешката кръв, но неговата роля при анемия не е известна. sEPOR се увеличава от провъзпалителни цитокини IL-6 и TNF- α . sEPOR може да блокира EPOR сигнализация *in vitro* и *in vivo*. Това предполага една възможна връзка между механизма на възпаление и резистентността към еритропоетин и се предполага, че sEPOR допринася за резистентността към лечение с EPO в краен стадий на бъбречно заболяване (Khankin и съавт. 2010).

CD36 е scavenger рецептор от клас В, установен в много видове клетки и тъкани в организма. Последни данни показват

участие на CD36 в патогенезата на нарушената метаболитна регулация, напр. при затъстване, инсулинова резистентност и атеросклероза. Генетични вариации в CD36 локуси са свързани със затъстването и липидните компоненти на метаболитния синдром, с риск от сърдечно-съдови заболявания и диабет тип 2. Макрофагалният CD36 разпознава и погъща окислени липопротеини с ниска плътност, което води до образуването на пенести клетки и затова CD36 се явява ключова проатерогенна молекула. Повишената експресия на CD36 се свързва с хипергликемия и с дефекти в макрофагалните инсулинови сигнали при инсулиновата резистентност. Преждевременната атеросклероза е основна причина за заболяемостта и смъртността при диабет тип 2. Неотдавна е открита и разтворима форма на в човешката плазма – sCD36). Разтворимият CD36 (sCD36) може да бъде ранен маркер на инсулинова резистентност и атеросклероза. Също така циркулиращите sCD36 може да представляват нов маркер за увреждане на черния дроб при пациенти с променен глюкозен толеранс (Koonen и съавт., 2011; Handberg и съавт. 2012).

CD163 е рецептор за хаптоглобин-хемоглобинови комплекси и се експресира единствено върху макрофаги и моноцити. В резултат на отцепване на ектомодемен, екстрацелуларната част на CD163 циркулира в кръвта като разтворим белтък (sCD163) при 0.7-3.9 mg/L при здрави индивиди. Функцията на sCD163 е неизвестен, но по време на възпаление и активиране на макрофаги, sCD163 се повишава силно, поради метало-медирано разцепване до клетъчната мембрана. Сега е ясно, че sCD163 е много полезен като биомаркер на акти-

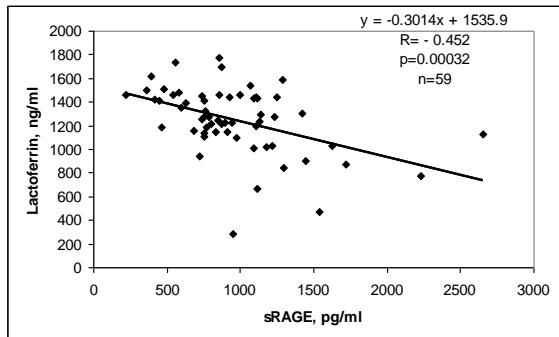
вирането на макрофагите в различни възпалителни заболявания, такива като сепсис и чернодробни заболявания. Освен това, sCD163 е общ маркер за рисков от смъртност в няколко хронични възпалителни болестни състояния. Наскоро е доказано, че sCD163 е силно свързан с по-късно развитие на диабет тип 2 при пациенти със и без затлъстяване, вероятно поради проникване на макрофагите в мастната тъкан и черния дроб (*Møller, 2012; Fernández-Real и съавт. 2009; Møller и съавт. 2010*).

RAGE (рецептор за крайни продукти на гликирането) играе централна роля в патогенните механизми на все по-голям брой важни неврологични и други заболявания, включително болестта на Алцхаймер, атеросклероза и диабет (*Santilli и съавт. 2009; Yan и съавт. 2010*). При свързването на лиганда с RAGE започва рецептор-зависимо сигнализиране и клетъчно активиране. Трайното повишение на нивата на лиганда води до положителна обратна връзка, която в крайна сметка води до увеличаване експресията на RAGE и свързването на лиганда. RAGE е модел на рецептор за различни ендогенни лиганди (*Buccicarelli и съавт. 2002*). Стимулирането на RAGE от лиганди е съпроведено с образуване на свободни кислородни радикали, активиране на транскрипционния фактор NF κ B и привличане на проинфламаторни клетки. Активираните ендотелни клетки, съдовите гладкомускулни клетки в атеросклеротични плаки и стимулираните възпалителни клетки са с повищена експресия на RAGE и при взаимодействие на RAGE с лиганди се повишава секрецията на провъзпалителни цитокини и клетъчни адхезивни молекули. RAGE могат да играят значителна роля в привличане на

левкоцити в интимата при атеросклероза. Първоначалните нарушения в резултат на ендотелна дисфункция водят до левкоцитната инфильтрация, окислителен стрес и васкуларно възпаление, който се усилва от активирането на RAGE. RAGE и взаимодействието му с RAGE лиганди може да бъде важен патобиохимичен механизъм за иницииране и поддържане на патологични процеси, които водят до сърдечно-съдови заболявания (*Yamagishi и Matsui, 2010; D'Agati и Schmid, 2010*). Затова блокирането на RAGE се приема като обещаваща терапевтична стратегия (*Hudson и съавт. 2003; Santilli и съавт. 2009*).

Разтворимите форми на RAGE (sRAGE), образувани чрез протеолиза с участие на протеазите ADAM-10 и MMP-9 или посредством алтернативен сплайсинг, могат да свързват лиганди и да бъдат конкурентни инхибитори на мембрания RAGE. По тази причина се счита, че sRAGE има протективен ефект при развитие на атеросклероза, болест на Алцхаймер, сърдечно-съдови заболявания (*Vazzana и съавт. 2009*).

RAGE има димерна структура като едната белтъчна верига е хомоложна на белтъка лактоферин (Лф) и поради структурното сходство и установено, че RAGE е рецептор за Лф (*Schmid и съавт. 1994*). Нашите резултати показват, че при пациенти с високи стойности на sRAGE има по-ниско съдържание на Лф, което се изразява в достоверна отрицателна корелационна връзка. Ние допускаме, че sRAGE би могъл да свързва Лф при болните от диабет и това може да бъде една причина за понижение в неспецифичния имунитет при болни от диабет (фиг. 4).



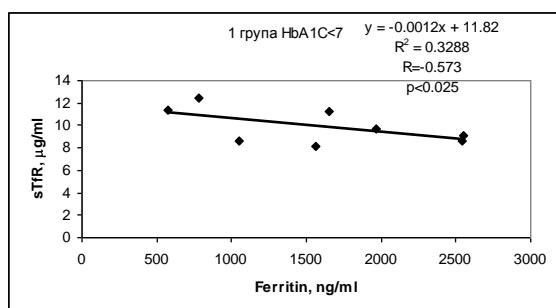
Фиг. 5. sRAGE като вероятен лиганд за серумния Лф и причина за понижение на неспецифичния имунитет при диабет. Корелационен и регресионен анализ на стойностите на серумния лактоферин и sRAGE при болни от диабет (непубликувани данни).

Нивата на серумния трансферинов рецептор – sTfR отразяват възможностите на клетката да поддържа хомеостазата на желязото. Концентрацията на циркулиращия sTfR е пропорционална на клетъчната експресия на мембрано-свързания TfR. Концентрацията на sTfR е тясно свързана с клетъчните изисквания за желязо; следователно, колкото е по-високо нивото на феритин, толкова е по-ниска концентрацията на sTfR (Baynes и Cook, 1996). При диабет се поддържа ниско степенен възпалителен процес. Известно е, че при възпалителни процеси, независимо от причинителя им, желязото се пренася от желязо-транспортните белтъци (трансферин и лактоферин) и складира в клетки от РЕС. Този защитен механизъм е познат като „хипосидеремия на възпалението“ (Van Snick и съавт. 1974). При пациенти с влошен глюкозен толеранс са намерени достоверно повишени нива на sTfR и феритина, както и отрицателна корелация между sTfR и серумния феритин (Fernández-Real и съавт. 2007). Други ав-

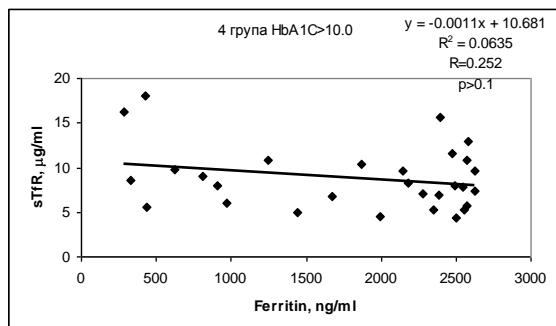
тори, обаче, намират увеличени серумни нива на феритин при липсата на рецепторно намаляване на sTfR при пациенти с диабет тип 2 (Hernández и съавт. 2005). Тази констатация авторите обясняват като предполагат, че повишенните нива на феритин при диабет тип 2 се дължат на възпалителни механизми, а не на натрупване на желязо. Намерени са по-високи нива на sTfR при пациенти с диабет тип 2, лекувани с инсулин, отколкото при тези, лекувани с перорални лекарства (Hernández и съавт., 2005). Наши изследвания показват, че при стойности на HbA1c > 10 не се проявява наблюдаваната при по-ниски стойности на гликиран хемоглобин корелационната зависимост между sTfR (отразяващ експресията на мембрани рецептори за трансферин) и серумен феритин. Експресията на мембрани рецептори за трансферин е адаптивен механизъм при хипосидеремията, възникваща при диабет. Причина за липса на орговор към възникващия дефицит на желязо са нарушения при понижен метаболитен контрол, поради което клетките имат намалени възможности да експресират рецептори за трансферин (фиг. 4).

Изследванията върху различните видове разтворими клетъчни рецептори е перспективно направление в медицината, тъй като обогатява възможностите за диагностика, мониториране и прогноза при широк спектър заболявания. Последните проучвания дават надежда, че новите познания върху ролата на разтворимите рецептори в редица заболявания ще послужат за изработка стратегия за практическото им прилагане във фармацевтичната промишленост.

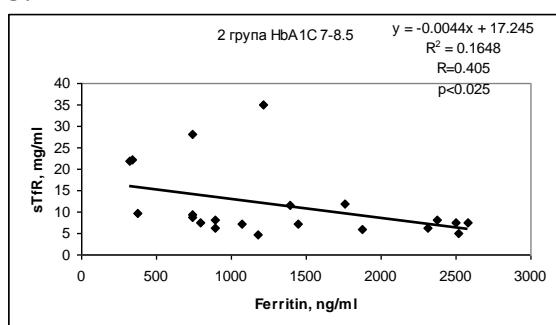
A.



Б.



C.



Фиг. 6. (А-С). Корелационен и регресионен анализ на стойностите на sTfR и феритин в зависимост стойностите на гликерирания хемоглобин (HbA1c), (непубликувани резултати).

Литература

1. Akama H. RANKL inhibition as therapy for joint damage. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2007 Oct;30(5):404-7.
2. Akiyama Y, Mimura T. Therapeutic agents for rheumatoid arthritis: infliximab (a chimeric human IgG 1 monoclonal antibody to TNF-alpha) and etanercept (a soluble form of human TNF type II receptor linked to an IgG 1-Fc moiety). *Masui*. 2006 Jul;55(7):864-72.
3. Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol*. 1993;54:167-227.
4. Bansal AS, MacGregor AJ, Pumphrey RS, Silman AJ, Ollier WE, Wilson PB. Increased levels of sCD23 in rheumatoid arthritis are related to disease status. *Clin Exp Rheumatol*. 1994 May-Jun;12(3):281-285.
5. Baynes RD, Cook JD. Current issues in iron deficiency. *Curr Opin Hematol* 3:145–149, 1996.
6. Bucciarelli LG, Wendt T, Rong L, Lalla E, Hofmann MA, Goova MT, Taguchi A, Yan SF, Yan SD, Stern DM, Schmidt AM. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *Cell Mol Life Sci*. 2002 Jul;59(7):1117-1128.
7. Chalaris A, Garbers C, Rabe B, Rose-John S, Scheller J. The soluble Interleukin 6 receptor: generation and role in inflammation and cancer. *Eur J Cell Biol*. 2011, 90(6-7):484-494.
8. D'Agati V, and Schmidt AM. RAGE and the pathogenesis of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2010, 6, 352-360.
9. Deane R, Sagare A, Zlokovic BV. The role of the cell surface LRP and soluble LRP in blood-brain barrier Abeta clearance in Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des*. 2008;14(16):1601 -1605.
10. Deane R, Du Yan S, Submamaryan RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, Welch D, Manness L, Lin C, Yu J, Zhu H, Ghiso J, Frangione B, Stern A, Schmidt AM, Armstrong DL, Arnold B, Liliensiek B, Nawroth P, Hofman F, Kindy M, Stern D, Zlokovic B. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med*. 2003, 9(7):907-913.
11. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 11(8):633-652.
12. Fernandez-Botran, R. Soluble cytokine receptors: Basic immunology and clinical applications. *Crit.Rev.Clin.Lab. Sci.*, 1999, 36,3, 165-224.
13. Fernandez-Botran R, Crespo FA, Sun X. Soluble cytokine receptors in biological therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2002 Aug;2(6):585-605).
14. Fernández-Real JM, Moreno JM, López-Bermejo A., Chico B., Vendrell J., Ricart W. Circulating Soluble Transferrin Receptor According to Glucose Tolerance Status and Insulin Sensitivity. *Diabete Care*, 2007, vol.30, 1, 604-608.
15. Fernández-Real JM, Handberg A, Ortega F, Højlund K, Vendrell J, Ricart W. Circulating soluble CD36 is a novel marker of liver injury in subjects with altered glucose tolerance. *J Nutr Biochem*. 2009 Jun;20(6):477-84.
16. Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Dec;1182:111-123.
17. Handberg A, Højlund K, Gastaldelli A, Flyvbjerg A, Dekker JM, Petrie J, Piatti P, Beck-Nielsen H; RISC Investigators. Plasma sCD36 is associated with markers of atherosclerosis, insulin resistance and fatty liver in a nondiabetic healthy population. *J Intern Med*. 2012 Mar;271(3):294-304.

18. Hawinkels LJ, Ten Dijke P.Exploring anti-TGF- β therapies in cancer and fibrosis. *Growth Factors.* 2011 Aug;29(4):140-145.
19. Heaney, ML and Golde, DW. Soluble hormone receptors. *Blood.* 1993, 82,7, 1945-1948.
20. Heaney , ML., Golde, DW. Soluble receptors in disease. *J Leucocyte Biology,* 1998, 64, 135-146.
21. Hernández C, Lecube A, Carrera A, Simó R: Soluble transferrin receptors and ferritin in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005, 22:97-101.
22. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004;292:490-495.
23. Hudson BI, Bucciarelli LG, Wendt T, Sakaguchi T, Lalla E, Qu W, Lu Y, Lee L, Stern DM, Naka Y, Ramasamy R, Yan SD, Yan SF, D'Agati V, Schmidt AM. Blockade of receptor for advanced glycation endproducts: a new target for therapeutic intervention in diabetic complications and inflammatory disorders. *Arch Biochem Biophys.* 2003 Nov 1;419(1):80-88.
24. Jones SA, Scheller J, Rose-John S.Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest.* 2011 Sep;121(9):3375-83.
25. Khankin EV., Mutter WP., Tamez Hr, Yuan H-T, S. Karumanch A, Thadhani RSoluble Erythropoietin Receptor Contributes to Erythropoietin Resistance in End-Stage Renal DiseasePLoS One. 2010; 5(2): e9246.
26. Koonen DP, Jensen MK, Handberg A.Soluble CD36- a marker of the (pathophysiological) role of CD36 in the metabolic syndrome? *Arch Physiol Biochem.* 2011 May;117(2):57-63.
27. Levine S J. Molecular Mechanisms of Soluble Cytokine Receptor Generation. *J Biol Chem.* 2008,23; 283(21): 14177-14181.
28. Lih-Fen Lue, Douglas Gordon Walker, Sandra Jacobson, Marwan Sabbagh Receptor for Advanced Glycation End Products: Its Role in Alzheimer's Disease and Other Neurological DiseasesFuture *Neurology.* 2009;4 (2):167-177.
29. Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC Cross-talk between the interleukin-6 and prostaglandin E(2) signaling systems results in enhancement of osteoclastogenesis through effects on the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\{\kappa\}$ B (RANK) ligand/RANK system.; *Endocrinology.* 2005;146(4):1991-8).
30. Maneva, A., Mihailova, D., Manev, V., Taleva, B., Maneva-Radicheva, L. Decreased sCD23 serum content by vitamin E therapy in children with juvenile chronic arthritis: correlation with the thiol antioxidant status. В Сб. „Проблеми на имунологичното здраве през XXI век”, София, ноември 2006, 129-14.
31. Møller HJ.Soluble CD163. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(1):1-13.
32. Møller HJ, Nielsen MJ, Maniecki MB, Madsen M, Moestrup SK. Soluble macrophage-derived CD163: a homogenous ectodomain protein with a dissociable haptoglobin hemoglobin binding. *Immunobiology.* 2010, ;215(5):406-4.
33. Nagaraj NS, Datta PK Targeting the transforming growth factor-beta signaling pathway in human cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010, 19(1):77-91.
34. Narducci P, Bareggi R, Nicolin V. Receptor Activator for Nuclear factor kappa B Ligand (RANKL) as an osteoimmune key regulator in bone physiology and pathology. *Acta Histochem* 2011; 113:73-81.
35. Platzer B, Ruiter F, van der Mee J, Fiebiger E.Soluble IgE receptors--elements of the IgE network. *Immunol Lett.* 2011 Dec 30;141(1):36-44.
36. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grötzing J, Seegert D. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets.* 2007 ,11(5):613-624.
37. Russo LM, Brown D, Lin HY. The soluble transforming growth factor-beta receptor: advantages and applications. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 Mar;41(3):472-476.
38. Sagare AP, Deane R, Zlokovic BV.Low-density lipoprotein receptor-related protein 1: a physiological A β homeostatic mechanism with multiple therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther.* 2012 136(1):94-105
39. Santilli F, Vazzana N, Bucciarelli LG, Davì G Soluble forms of RAGE in human diseases: clinical and therapeutical implications. *Curr Med Chem.* 2009;16(8):940-952.
40. Schmidt, AM., Mora R., cao R., Yan SD., Brett J., Ramakrishnan, R., Tdang Ch., Simonescu M., Stern. D. The endothelial cell binding site for advanced glycation end product consist of a complex: an integral membrane protein and a lactoferrin -like peptide.J.Biol.Chem., 1994, 269, 1, 9882-9888.
41. Stephen SL, Freestone K, Dunn S, Twigg MW, Homer-Vanniasinkam S, Walker JH, Wheatcroft SB, Ponnambalam S. Scavenger receptors and their potential as therapeutic targets in the treatment of cardiovascular disease. *Int J Hypertens.* 2010 , 17;2010, 1-21.
42. Van Snick J.L., Masson P.L. and Heremans J.F. (1974) The involvement of lactoferrin in the hyp sideremia of acute inflammation. *J Exp Med.* 140:1068-1084
43. Vazzana N, Santilli F, Cuccurullo C, Davì G. Soluble forms of RAGE in internal medicine. *Intern Emerg Med.* 2009 Oct;4(5):389-401.
44. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MJ. Rank, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Musculoskelet Rev Med* 2009; 2:56-64.
45. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Soluble RAGE: therapy and biomarker in unraveling the RAGE axis in chronic disease and aging. *Biochem*

- Pharmacol. 2010 May 15;79(10):1379-1386.
46. Yang F, Jin C, Jiang YJ, Li J, Di Y, Fu DL. Potential role of soluble VEGFR-1 in antiangiogenesis therapy for cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2011 Apr;11(4):541-549.
47. Yamagishi S, Matsui T Soluble form of a receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker. Front Biosci (Elite Ed). 2010 Jun 1;2:1184-1195.
48. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/ osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:3597–3602.

Ефект на тестостерон пропионат върху нивото на серумен калций след орхиектомия в експеримент

Делян Делев, Илия Костадинов, Иванка Костадинова

МУ – Пловдив, Катедра по фармакология и клинична фармакология

e-mail: delevg@gmail.com

Въведение

Изразът мъжки климактериум е използван за първи път през 1939 година за обозначаване на физиологичните промени, настъпващи у мъжа след 50 годишна възраст¹. Те водят до отслабено либидо, промени в настроението, намалена мускулна маса и сила, увеличена висцерална мазнина, намаление на костната минерална плътност и др.² Около 1/3 от всички остеопоротични фрактури са при мъжете, като след 60 години рисъкът нарасства³. Смъртността от фрактури на шийката на бедрената кост и гръбначния стълб е по-висока⁴. Хипогонадизъмът е причина за развитието на вторична остеопороза при мъжете^{5,6}. Проучвания установяват, че дефицит на тестостерон се открива при 50 – 66% от възрастните индивиди с бедрени фрактури⁷ и 20% от мъжете с гръбначни фрактури⁸. Андроген-депривационната терапия при пациентите с простатен карцином също се асоциира с увеличен фрактурен рисък⁹. Тестостерон заместителната терапия (ТЗТ) повишава костната минерална плътност (КМП)¹⁰. През последните години се обръща внимание на дефицитът на витамин D при развитие на остеопороза. Позитивна взаимовръзка е установена между серумните нива на 25-хидрокси D3 и тестостерона при мъже над 40 години със среден индекс на т-

лесна маса (ИТМ) над 25 и съпътстващи метаболитен синдром или диабет. Обратно при млади здрави мъже не се открива връзка между нивата на витамин D и тестостерона^{11,12}. Клинични проучвания показват, че както серумните нива на 25-хидрокси D3, така и тези на тестостерона намаляват с възрастта. Тези възрастовообусловени промени вероятно са от клинично значение за увеличения рисък от фрактури при възрастните мъже¹³. Съществува взаимодействие между андрогените и витамин D. Възможно е той да стимулира андрогенния синтез, както и обратното¹⁴. При експериментални проучвания върху мишки андрогените усиливат калциевата екскреция, като инхибират експресията на калциевия транспортен протеин в бъбреца¹⁵.

Цел

Целта на експерименталното проучване е да се изследва ефекта на тестостерон пропионат в различни дози върху нивото на серумен калций в условията на остро и хронично третиране на орхиектомирани мъжки плъхове.

Материал и метод

Използвани са 80 мъжки плъха, порода Wistar, със средно тегло 252,3 грама. Дизайнът на експеримента е одобрен от Българска Агенция по Безопасност на

Храните (разрешително № 21/19.03.2012 г.) и решение на Етичната комисия при МУ – Пловдив с протокол №3/25.07.2012 г. Животните са разпределени в групи (таблица 1) и третирани по следната схема (таблица 2).

По време на експеримента всички животни се отглеждат при стандартни лабораторни условия: Температура на въздуха $24 \pm 1^\circ\text{C}$, относителна влажност $65 \pm 5\%$, свободен достъп до храна и вода. Инжектирането с ТП и oleum helianti се извърши веднаж седмично в задния бедрен мускул на животните.

Кръвната колекция се събира чрез декапитация под етерна наркоза, в стъклен зъвнец, изпълнен с пари на диетиловия етер за 60 секунди. Получените пробы са изпращани незабавно в Централна клинична лаборатория на МУ – Пловдив.

Серумен тестостерон се определи чрез ELISA (ензимносвързан имуносорбентен анализ) – кит на фирмата DRG International, Inc. USA с кат. № EIA –

1559 на анализатор SIRIO – microplate reader, SEAC, ITALY.

Нивата на серумния калций е проследен на анализатор Konelab 60i, Thermo electron Co (USA) по оригинални програми – метод: колориметричен (О-крезолфталейнкомплексон) с реактиви: тест-набор Cormay, Полша.

Статистическите анализи са проведени с пакет IBM SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Science) за Windows 8. За всеки от показателите е изчислена средната стойност (Mean) и стандартната грешка (SEM). За определяне на разпределението е проведен непараметричен тест на Kolmogorov–Smirnov. При нормално разпределение стойностите са съпоставяни чрез Independent Samples T-test. При негаусово разпределение показателите се сравняват чрез непараметричен Two independent samples test (Mann–Whitney U). При всички анализи, различните при $P < 0.05$ се определят като статистически значими.

Табл. 1. Описание на групите.

Група	Легенда	Описание
1.	MCO	Симулативно оперирани млади, остро третирани животни
2.	KMO	Контролна група млади, кастрирани, остро третирани животни
3.	MO4	Млади, остро третирани с тестостерон 4 mg/kg т.м. животни
4.	MO8	Млади остро третирани с тестостерон 8 mg/kg т.м. животни
5.	COX	Симулативно оперирани млади, хронично третирани животни
6.	KMX	Контролна група млади, кастрирани, хронично третирани животни
7.	MX4	Млади, хронично третирани с тестостерон в доза 4 mg/kg т.м. животни
8.	MX8	Млади, хронично третирани с тестостерон 8 mg/kg т.м. животни

Табл. 2. Дизайн на експеримента.

Група	Легенда	N	Третиране	Продължителност
1.	MCO	10	0,5 ml Oleum helianti (Sophsarma)	15 дни
2.	KMO	10	0,5 ml Oleum helianti (Sophsarma)	15 дни
3.	MO4	10	4 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sophsarma)	15 дни
4.	MO8	10	8 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sophsarma)	15 дни
5.	COX	10	0,5 ml Oleum helianti (Sophsarma)	15 седмици
6.	KMX	10	0,5 ml Oleum helianti (Sophsarma)	15 седмици
7.	MX4	10	4 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sophsarma)	15 седмици
8.	MX8	10	8 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sophsarma)	15 седмици

Резултати

При 15 дневното наблюдение орхиектомираните плъхове са със сигнификантно по-ниски нива на серумен тестостерон ($p = 0,001$) при сравнение със симултивно оперирани животни. Тестостерон пропионатът в доза 4 и 8 mg/kg т.м повишава нивата на тоталния тестостерон, като сигнификантност се наблюдава при по-високата доза ($p = 0,001$). Няма статистически значими разлики между третираните животни и симултивно оперираната контрола. При съпоставяне на двете дози помежду им няма достоверна разлика (фиг. 1).

При хроничния опит серумните нива на тоталния тестостерон при кастрираните животни остават по-ниски в сравнение със симултивно оперирани, без да се наблюдава статистическа достоверност. По-високата използвана доза достоверно повишава нивата на изследвания показател ($p = 0,002$) при сравнение с орхиектомираната контрола. Не се установяват значими разлики при съпоставяне на симултивно оперирани и третираните животни, както и на двете третирани групи помежду им.

При сравнение на хронично и остро третираните животни сигнификантност се установява само при дозата 8 mg/kg т.м ($p = 0,004$).

Резултатите от изследвания серумен калций са представени на таблица 3.

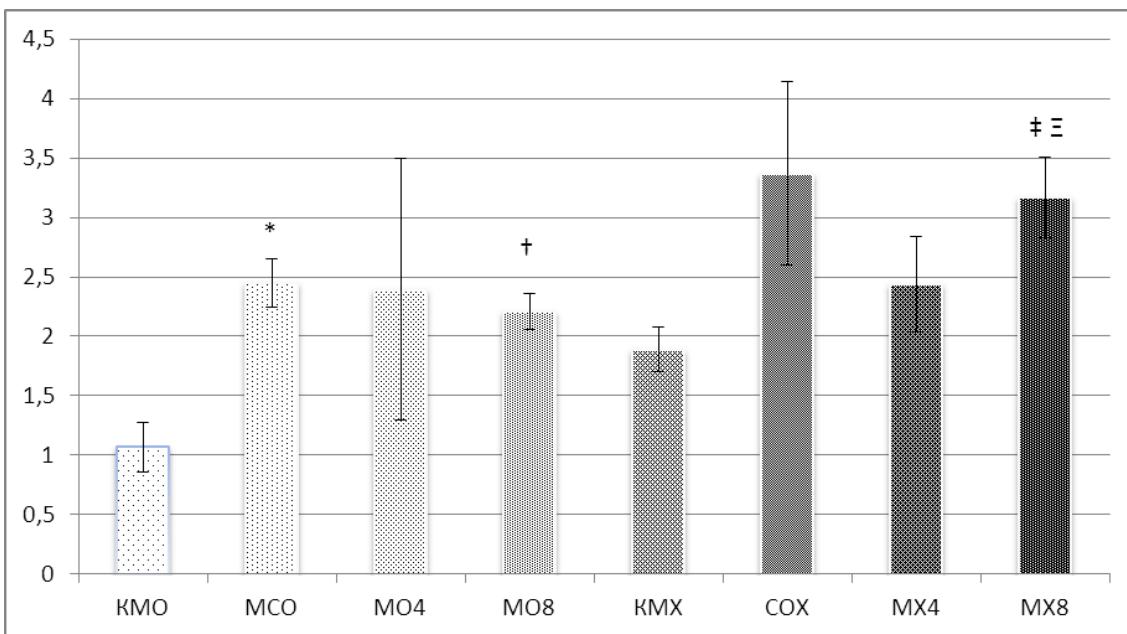
При острая опит орхиектомията сигнификантно повишава стойностите на серумния калций ($p = 0,005$) при сравнение със симултивно оперирани животни. Независимо от третирането с тестостерон пропионат в доза 4 и 8 mg/kg т.м стойностите му в тези групи остават по-ниски, сравнени с кастрираната контрола. Сигнификантност се наблюдава

само при дозата 8 mg/kg т.м ($p = 0,008$) при сравнение с орхиектомираната група. Приложението на тестостерон пропионат повишава стойностите на този показател при сравнение със симултивно оперираната контрола, като този резултат е достоверен при дозата 4 mg/kg т.м ($p = 0,013$). Няма статистически значима разлика в ефекта при съпоставяне на двете дози (фиг. 2).

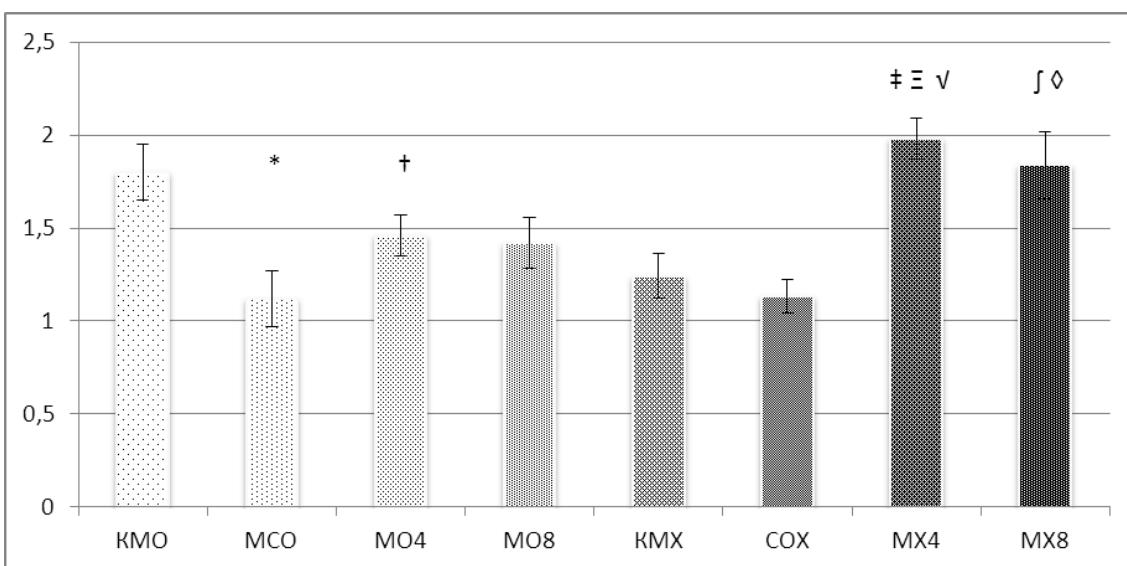
Табл. 3. Съпоставяне стойностите на серумен калций (mmol/l) при остро и хронично третиране на млади кастрирани мъжки плъхове.

Групи	Брой	Mean \pm SEM	t	P
KMO	10	1,8 \pm 0,15	3,18	0,005*
MCO	10	1,12 \pm 0,15		
KMO	10	1,8 \pm 0,15	0,85	0,41
MO4	10	1,64 \pm 0,11		
KMO	10	1,8 \pm 0,15	1,86	0,08
MO8	10	1,42 \pm 0,14		
MCO	10	1,12 \pm 0,15	2,78	0,013*
MO4	10	1,64 \pm 0,11		
MCO	10	1,12 \pm 0,15	1,45	0,16
MO8	10	1,42 \pm 0,14		
MO4	10	1,64 \pm 0,11	1,25	0,23
MO8	10	1,42 \pm 0,14		
KMX	10	1,24 \pm 0,12	0,73	0,47
COX	10	1,13 \pm 0,09		
KMX	10	1,24 \pm 0,12	4,54	< 0,0001*
MX4	10	1,98 \pm 0,11		
KMX	10	1,24 \pm 0,12	2,87	0,014*
MX8	10	1,84 \pm 0,18		
COX	10	1,13 \pm 0,09	6,21	< 0,0001*
MX4	10	1,98 \pm 0,11		
COX	10	1,13 \pm 0,09	3,59	0,003*
MX8	10	1,84 \pm 0,18		
MX4	10	1,98 \pm 0,11	0,68	0,51
MX8	10	1,84 \pm 0,18		
MO4	10	1,64 \pm 0,11	2,25	0,037*
MX4	10	1,98 \pm 0,11		
MO8	10	1,42 \pm 0,14	1,88	0,077
MX8	10	1,84 \pm 0,18		

* Разликите са статистически значими



Фиг. 1. Промени в стойностите на тотален тестостерон (ng/ml): *P= 0,001 спрямо KMO; † - P = 0,001 спрямо KMO; ‡ - P = 0,002 спрямо KMX; Ξ – P = 0,004 спрямо MO8.



Фиг. 2. Промени в стойностите на калций в серума (mmol/l): * – P = 0,005 спрямо KMO; † – P = 0,013 спрямо MCO; ‡ – P < 0,0001 спрямо KMX; Ξ – P < 0,0001 спрямо COX; √ – P = 0,003 спрямо COX; ∫ – P = 0,014 спрямо с KMX; ◊ – P = 0,003 спрямо COX.

Легенда:

KMX	Контролна група млади, кастрирани, хронично третирани животни
COX	Симулативно оперирани млади, хронично третирани животни
MX4	Млади, хронично третирани с тестостерон 4 mg/kg т.м. животни
MX8	Млади, хронично третирани с тестостерон 8 mg/kg т.м. животни
KMO	Контролна група млади, кастрирани, остро третирани животни
MCO	Симулативно оперирани млади, остро третирани животни
MO4	Млади, остро третирани с тестостерон 4 mg/kg т.м. животни
MO8	Млади остро третирани с тестостерон 8 mg/kg т.м. животни

При 15 седмичния опит двете контролни групи не се различават достоверно помежду си. Тестостерон пропионатът и в двете проследени дози повишава стойностите на серумния калций при сравнение с орхиектомираната контрола ($p < 0,0001$, $p = 0,014$) и симултивно оперираната група ($p < 0,0001$, $p = 0,003$). При съпоставяне на групите, третирани с двете различни дози не се установи достоверност.

При сравнение на остро и хронично третираните животни се наблюдава достоверност само при дозата 4 mg/kg т.м ($p = 0,037$) в посока на повишение.

Обсъждане

Тестостеронът сам по себе си стимулира калциевата абсорбция при проучване върху момчета в предпубертетна възраст¹⁶. При експериментални проучвания върху мишки андрогените усилват калциевата екскреция, като инхибират експресията на калциевия транспортен протеин в бъбре¹⁷.

Клинични проучвания при мъже, сравняващи естрогените и тестостерона показват, че естрогените играят важна роля в костната хомеостаза¹⁸. Нивото на последните също се понижава с възрастта, вероятно поради намаления тестостерон, които се ароматизира до естрогени. Не се установява промяна в ароматазната активност със стареенето¹⁹. В настоящото проучване орхиектомията води до съзначително покачване на серумния калций при острая опит спрямо симултивно оперираните. Това вероятно се дължи на промените в нивата на естрогените.

При хронично третираните орхиектомирани плъхове тестостерон заместителната терапия съзначително повиши

стойностите на серумния калций. Механизмът на този ефект може да се обясни с цитираните по-горе данни за влиянието на тестостерона върху витамин Д и калциевата резорбция.

Независимо, че серумният калций не е лабораторен показател за определяне риска от остеопороза, негови препарати намират приложение при лечението ѝ. Тригодишно двойно сляпо рандомизирано проучване върху 176 мъже показва, че терапия с калций и витамин Д съзначително повиши костната плътност на феморалната шийка и тоталната КМП²⁰.

Изводи

1. Приложението на тестостерон пропионат при модел на андрогенен дефицит с билатерална орхиектомия води до елевация в стойностите на серумния калций при хронично третираните орхиектомирани животни.

2. Терапията с тестостерон пропионат налага проследяване на калциевите нива при възрастни индивиди на продължително заместително лечение. Практическата стойност на нашите резултати се състои в необходимостта от проследяване на калциевите нива при мъже, получаващи препарати за лечение на остеопорозата в допълнение към ТЗТ.

Литература

1. Werner A. The Male Climacteric. JAMA. 1939; 112(15):1441-3. doi:10.1001/jama.1939.02800150013004.
2. Филип Куманов. Климактериум у мъжа? София, „АБ Студио“ 2002.
3. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN. et al. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). Osteoporos Int (1994);4:277–282
4. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. Am J Epidemiol (1993);137:1001–1005
5. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F. et al. Severe osteoporosis in men. Ann Intern Med

- (1995);123:452–460.
6. Pye SR, Adams KR, Halsey JP. et al. Frequency and causes of osteoporosis in men. *Rheumatology* (2003); 42:811–2.
 7. Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM. et al. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc*(1991);39:766–71.
 8. Evans SF, Davie MW Vertebral fractures and bone mineral density in idiopathic, secondary and corticosteroid associated osteoporosis in men. *Ann Rheum Dis.*(2000);59:269–75.
 9. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL. et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(2):154–64.
 10. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P. et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*(1999);84:1966–72.
 11. Valimaki VV, Alftan H, Ivaska KK. et al. Serum estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin as regulators of peak bone mass and bone turnover rate in young Finnish men. *J.Clin.Endocrinol.Metab*2004; 89 3785-9.
 12. Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP. et al. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil.Steril.* 2011;95:1000-4.
 13. Lee DM, Tajar A, Pye SR. et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur.J.Endocrinol.* 2012;166:77-85.
 14. Blomberg -Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones and male reproductive function *Reproduction* (Advance Publication first posted online on 25 May 2012).
 15. Fleet JC & Schoch RD 2010 Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev.Clin.Lab Sci.*2008;47 :181-95.
 16. Hsu YJ, Dimke H, Schoeber JP. et al. Testosterone increases urinary calcium excretion and inhibits expression of renal calcium transport proteins. *Kidney Int.*2011;77:601-8.
 17. Fleet JC & Schoch RD 2010 Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev.Clin.Lab Sci.*2008;47 :181-95.
 18. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ. et al. S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106(12):1553–60.
 19. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ et al. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug;86(8):3555-61.
 20. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E, Dallal G. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 1997;337:670–6.

Лекарствени растения в Древна Мезоамерика и традиционни начини на използването им

Денис Милков¹, Теодорос Кутелакис², Раито Ривера Ернандес³,
Славка Тошкова-Христозова⁴

¹Студент II курс, Медицински факултет, МУ – Пловдив, *denismilkov@gmail.com*

²Студент I курс, Медицински факултет, МУ – Пловдив, *theoz93@gmail.com*

³Докторант, Катедра по психиатрия, Медицински факултет, МУ – Пловдив,
rayito_lds@hotmail.com

⁴Старши преподавател, Секция по български език, ДЕСО, МУ – Пловдив,
s_hristozova@abv.bg

Увод

Откриването на Америка обогатява медицината на Стария континент с букет от лекарствени растения като коката (*Erythroxylon coca Lam*), хининовото дърво (*Cinchona succirubra Pav.*), какаовото дърво (*Theobroma cacao L.*), квасията (*Quassia amara L.*), и др. (Author manuscript; available in PMC 2009 February 15, Published in Toxicol Appl Pharmacol. 2008 February 15; 227(1): 125–135). Досегът с Новия свят разкрива пред първите европейци емпирични знания, натрупвани в продължение на стотици години и чието използване е обвързано с характерна технология на пригответвяне. Традиционното разбиране, че растенията предават върху човека силата на земята и че техните благоприятни лекарствени ефекти могат да бъдат засилени чрез магически заклинания и ритуалност, са присъщи на културата в древните общества, вкл. и в Древна Америка.

Понятието „Древна Америка“ е многоизначно. Географски то съвпада с обширната територия на Северна и Южна Америка. Антропологически – това е определяне на времето, когато в тази част на света за първи път се появява човекът. От гледище на историята освен поставянето на хронологически рамки – между

преди 30 000 години и Великите географски открития през XV в., са важни процесите в политическия живот, социалното развитие, вярванията, научните постижения и др. Времевите параметри на всеки отделен етап в развитието, през които преминават древните американски общества, се отличават от тези, през които преминават останалите. Те са специфични за този географски район и са повлияни от природната среда в него.

„Срещата“ между Стария и Новия свят е повече от драматичен. Сблъсъкът между две цивилизации, намиращи се на две нива на технологично и културно развитие, поражда сътресение, предизвикващо разрушаване на съществуваща социална конструкция в Америка до конкистата и на културните взаимодействия в региона. Акустирането в Мексиканския залив на Ернандо Кортес (1519 г.) слага край на продължителното праисторическото развитие в Мезоамерика (1:16).

Откриването на Новия свят започва от Мезоамерика и освен прекия контакт с древните култури на олмеки, маи и ацтеки, Европа открива богатството на район, предлагаш нови вкусове, различни видове растения, нови начини на пригответвянето им. Без да искат конкистадо-

рите пренасят част от традиционната култура на Мезоамерика в Европа и са повлияни от нея.



Книга с описания на лечебни растения, предназначена за испанския крал Карлос I (Хуан Бадиано, 1552)

Климатичните особености на Мезоамерика създават специфична култура на хранене и подготовка на хранителните продукти. Традиционно се отглеждат царевица, боб, тикви, чушки, тиквички, тютюн и др. Някои от свойствата на лекарствените растения се предават чрез храната, други се използват като подправки, а трети – за създаване на лекарства.

Разнообразието от продукти и вкусове, пренесено в Стария свят от района на Мезоамерика, допринасят за обогатяване на лечебни растителни drogi, което прави древната фармакопея на Мезоамерика **предмет на изследване**.

Обект на изследване са растителни видове, които притежават тонизиращо действие и оказват психотропен ефект.

Целта на проучването е да се изгради представа за това, доколко древните хора познават действието на билки с упойващо въздействие и кои от тях продължават да се използват от народната медицина и в съвременната фармацевтика.

Методика и материал

Изучаването на древната фармакопея на Мезоамерика е чрез проследяване на

проблема ритуалност и пренасяне на жертва, отразени научна литература, посветена на мезоамериканската култура, на български, английски и испански език. Изследването е на база 130 страници текст, фотографско копие на части от книгата Чилам Балам (Дрезденски кодекс), снимки на артефакти, представени в литературата или в интернет сайтове.

Анализ и резултати

В литературата, посветена на древната фармакопея на Мезоамерика, се откриват повече от 100 вида лечебни растения. От тях в проучването са представени 23. За тези от тях, за които в литературата има документирани технологии за изработване на лекарство или начин на приложение, се описват и представените начините на прилагане. От описаните в проучването 23 лекарствени растения, 5 съдържат психотропни вещества (4.6%).

Според литературни източници, началото на примитвното земеделие в Мезоамерика започва през VI хил. пр.н.е. Археологически проучвания в селищата Тлапакоя и Зохапилко в Мексико представят първите култивирани мезоамерикански растения – щир, зелени домати и вид зърнено растение, подобно на царевицата. В сравнение с малките групи събирачи на плодове, водещи номадски начин на живот в полуостров Юкатан, по крайбрежието на Перу започва отглеждането на боб и тиквички, а през V хил. пр.н.е. и на вид царевица, различна от тази в Мексико. Много по-късно – през 3000–2500 г. пр.н.е. в западните части на Перу се развива градинарството и започва отглеждане на чушки, авокадо, сладки картофи, памук (2: 213-231). Използването на различни видове растения, бога-

ти на белтък, витамини, влакнини и въглихидрати, оказва благоприятно въздействие върху здравето на хората от Древна Мезоамерика. Това е причина за нарастване на популацията и бързо разселване. Една от хипотезите за изоставянето на градовете и „изчезването“ на майите е, че производството на храни чрез практикуване на уседнало земеделие води до изсичане на горите и изтощаване на почвата. Утежняващо земеделието условие е настъпването на продължително засушаване, което вероятно продължава около 200 години (3).

Природната среда в Мезоамерика предполага пораждане на специфична култура, която съдържа разбирането за здраве и болест такова, каквото е в предисторическите общества. Подобно на древните култури в Египет, Индия, Китай и др. то се основава на холизма и приема здравето като постигнат баланс в организма и равновесие между физично-то и психичното в човека. Появата на дисбаланс означава, че има заболяване, чието лечение трябва да хармонизира организма на функционално ниво. Според разбирането на древните жители на Мезоамерика балансът се влияе от сезона, възрастта, пола, личността и др.

Лекуването в Мезоамерика е представено за извършване от обучен лекар – шаман, познаващ билките, изричащ заклинания и призоваващ боговете на помощ. Подготовката на лекари при майите включва четене, писане и „ритметик“ – дисциплина, съчетаваща няколко науки – история, хронология на земеделския цикъл, астрология и фармация. Когато обучението на лекаря приключва, приобщаването му към професията и колегиалното съсловие се отбелязва чрез участие в специална церемония (по

епископ Луанда, XVI в.). „Лекарят е възстановител на хората и приносител на здраве... добрият лекар (е) диагностик, опитен познавач на билки, камъни, дървета, корени... Той дава здраве, възстановява хората, осигурява им шини, дава им отвари, прави разрези в тях, съживява ги“ (Саагун 1961-1981:10:30).

Лечителят – шаман не само познава растенията и техните качества. Той разговаря с тях. В контекста на анимизма древните май приемат, че между лечителя и растенията се създава специална връзка, която е от значение при лекуването на заболяване с това растение, особено, ако заболяването протича тежко. Рационалният елемент в лечебните практики е предписването на растителни дроги, парни бани, лечебни масажи, очистителни клизми, кръвопускане, диети и др.

От района на Древна Мезоамерика днес са познати много видове лекарствени растения. Само в книгите на Чилам Балам де Иксил се записани над 400 от тях. Лекарствените им свойства се усвояват под формата на сиропи (напр. Chaabail), мазила (nabzab nabzahil), запарки и др. При лекуването се взема под внимание цвета на растението. Например при лекуване на жълтеница се използва растение с жълт цвят – т.е. в лечебния процес се наблюдава хомеопатичен елемент и прилагане на принципа да се лекува с подобно. Значение също продължителността на провежданото лечение. По принцип при мъжете то е тридесет дни, а при жените – девет.

Масово в традиционната мезоамериканска медицина се използват за диетично хранене, правене на чай или „лапи“ от растенията чая (Chaya) и майски спанак (*Cnidoscolus chayamansa*). Те са богати

на протеини, калций, желязо и витамини. При кръвоизливи за уплътняване на кръвоносните съдове се използва мехлем със смола от храста Ek Balam (*Croton Flavens L.*). Затварянето на рани се влияе благоприятно от налагане с лапи, върху които се слага смляна кора от дървото bacalche (*Bourreria pulchra Millsp.*).



Бране на билки с халюциногенни свойства – „Ангелски тромпет” и кактус „пейот”

Изпадането в транс, гадаенето, кръвопускането, пробождането на гениталиите по време на религиозни церемонии, трепанациите, изпитването на силни болки и др., са причина за употреба на точно определени видове растителни drogi, предизвикващи психотропен ефект. Получаването на настойки и извлечи от тези растения целят като предизвикване на халюцинации, така и притъпяване на

чувствителността и приспиване. Найшироко и разпространението и употребата на психотропните растения: „ангелски тромпет” („*Florifunia*” – лат. *Brugmansia Arborea*), „дяволски тромпет” (*Datura Candida*), водна лилия (*Nymphaea ampla*), която се среща в блатата, езерата и лагуните в Гватемала. Халюциногенно действие се получава след приемане на отвара, пригответа от луковицата или корените на водната лилия, както и като се пушат изсушени листа от цветето.

Упойващи растения се приемат найвече при извършване на ритуални действия, но са високо оценени и като лаксативи. От растения с халюциногенно действие са правят чайове, използвани при извършване на очистителни процедури (клизми), заради бързото им въздействие върху организма. Момент на провеждане на очистителна процедура с използване на упойващо вещество, представя добре запазен артефакт. Това е статуетка от теракота, реалистично передаваща опиенението, обхванало човека. Керамичната фигура показва човек в полулегнало положение, в ануса на който е поставен иригатор. Лицето е усмихнато и изразява задоволство.

Често използвано лекарствено растение е кактусът „пейот” (*Lophophora williamsii*). Свойствата му са познати от древността, а след конкистата испански завоеватели описват, че кактусът се среща освен в Централна и в Южна Америка, където е познат като Aguacolla. Неговият сок често е използван при лечение на различни заболявания. Когато се смеши сок от кактуса „пейот” с екстракт от кактус от вида *Maskaline*, се получава бързо упойваща напитка, притежаваща силен халюциногенен ефект. Този свое-

образен коктейл по действие наподобава наркотика LSD. Използването му при церемонии и като болкоуспокояващо средство е много популярно в древността. В историческата литература се открива характеристиката, направена от испанци, наблюдаващи хора, употребяващи сместта – те „получават на ужасни видения“.

Особеност в лечебните практики в Мезоамерика е използването на какаото. То се прилага при пациенти, нуждаещи се от укрепване и от подсилване на организма. Какаото се препоръчва като стимулант при апатични, изтощени или слаби хора. Приема се, че то подобрява храносмилането, стимулира бъбречната функция, подобрява перисталтиката и подпомага регулирането на функцията на дебелото черво. Какаото се препоръчва при анемия, треска, понижена сексуална активност и др. Сместа от смлени зърна какао, кора от какаово дърво, какаово масло и листа от цветя, се използва като мазилка при изгаряне, за масаж при навяхване, при прорезни рани, разраняване на кожата, дисфункция на червата и др. При наличие на кожни обриви, висока температура и гърчове, се приготвя напитка лекарствен шоколад, в който се слагат две люти чушки, мед и сок от тютюн. Комбинирано с течност от кората на дървото *Castilla elastic*, какаото помага при инфекции. За сваляне на висока температура и при отпадналост, се препоръчва приемане на смес, изработена от 10 смлени какаови зърна, стрити изсушени ядки, зърна от царевица и цветове от растението *Calliandra anomala*.

Типично растение в Мезоамерика е дивият тютюн (*Nicotiana rustica*). Използван е за пущене, дъвчене и варене. Водата от сварени листа тютюн се използва

при клизми. За усилване на опиващия ефект към алкохолни напитки са добавяни тютюн и кожа от жаба. Така направените напитки са силни стимуланти, които шаманите използват за изпадане в транс. От тях се дават на хора, подлежащи на хирургични намеси и др.

Важен въпрос, свързан с живота и здравето на общество, живеещо в тропични условия, е познаването на отровите и откриването на антидот. В културата на маите се срещат различни наименования за отрова. Ако тя е животинска – напр. причинена от ухапване на паяк, се нарича „*cabil*“. Интоксикация, получена от растителна отрова, се определя като „*uaay*“. За разлика от животинската отрова, убождането на дърво или храст, причиняващи отравяне, могат да предизвикат поява на инфекция или образуване на цирей. Общо маите наричат отровите с една дума – „*yaah*“, а халюциногенните растения – с „*hac*“.

Зависимостта на здравето от наличието на разнообразна храна, климатични условия, условия на бита, хигиената и др., означава, че някои заболявания имат връзка с храненето и изграждането на хранителни навици. В литературата се срещат данни за наличие наavitaminози и заразни болести (4). За разпространение на епидемии от жълта треска в Юкатан (1648) и Пернамбуко, Бразилия (1685) говорят испанският монах Лопес де Коголудо и португалецът Ферейра да Рока. Те предават точно клиничната картина на заболяването и посочват симптомите на тежко неразположение, придружено от повръщане, вкл. на кръв, диария, пожълтяване на лицето и настъпване на смърт. В книгата Чилам Бalam (Дрезденски препис, Codex Borgianus, секция 51), репродукция на Кингсбъроу

в том III, гл. 13, представя копие на илюстрация към текста на Катун 4 Ahau (фигури 1, 2, 3 и 4, стр. 42, Maya Medicine by Francisco Guerra), в който се правят прогнози за настъпване на страдания и мор около годината 1480. Рисунката детайлно представя сърчени фигури, които повръщат и страдат от разстройство. Предполага се, че треската започва като епидемия по животните (свине и маймуни), след което се предава на хората и от горските райони преминава в градските.

Описанието на епидемията от жълта треска в книгата се прави след завоеванието, но не се свързва с идването на европейците. Вероятно става въпрос за периодични епидемии, характерни за този това географско място, тъй като в литературата се цитират три по-ранни кодекса, описващи заболяването преди конкистата. Традиционни начини за преодоляване на състоянието е пиенето на отвара от корена chichipilli, със стипца и вода. Препоръчва се още пиене на запарка от три корена – tacanalguiltl, aitztoli и kernals, премесени с царевица.

Посочването на епидемии, определяни като мор показва, че човек различава симптомите и прави опити да преобри болестта, проявена сред членове на общността. В самото понятието „общност“ се влага емпирично съдържание, тъй като сред нейните характеристики е предаването на социален опит и знания. Следователно се съдържа познание за билките, тяхното събиране, съхраняване и технология на преработка, включително и култивираното им отглеждане. По този начин в общността се запазва традицията на познаване и използване на билки, свързани със здравето (5: 454).

Заключение

Предаването на умението да се лекува, запазването на традиционни лечебни техники от лекари-шамани, определят същността на медицината в Древна Мезоамерика като теургична.

От проучените в литературата растения с психотропен ефект, пет продължават да се използват в съвременността – тютюна, „ангелски тромpet“, „дяволски тромpet“, водната лилия, кактуса „пейヨト“. Благодарение на практическия опит мезоамериканските общества се знае, че лютият пипер (*Capsicum Sp. A Solanaceae*) влияе върху заболявания с микробен произход.

Отношението на конкистадорите към културата на завареното население е причина за осъдния брой писмени документални източници. Предаването на емпирични знания и традиционен опит в отглеждането и приготвянето на лекарствени срдства продължават чрез малкото представители на общността майя, които и до днес живеят в Гватемала и Белиз. От полза за изучаване на древната мезоамериканска фармакопия са етнографските описание на съвременни изследователи.

Библиография

1. Гийом, Жан. Праисторията – една променяща се наука, в: Праистория. От един континент към друг, ICON, 2007, с. 16.
2. Лавале, Даниел. Праисторическите култури в централна и Южна Америка, в: Larousse, История на света. Праистория . 4000 г. пр.н.е., ИК ICON и Университетско издателство „Св. Кл. Охридски“, София, 2007, с. 213-231.
3. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:82Ve_Qdv7ykJ
4. A lecture given to the Osler Club on 15 February 1963, at the Wellcome Historical Medical Library, N.W.i.
5. Nigh Ronald. Maya Medicine in the Biological Gaze, Bioprospecting Research as Herbal Fetishism, Current Anthropology Volume 43, Number 3, June 2002, p.454.

Проблеми при консултиране на пациенти с хронични заболявания – пилотно проучване

Теодора Димчева¹, Гергана Форева², Радост Асенова², Нонка Матева¹

¹Катедра „Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение“

²Катедра „Здравен мениджмънт, икономика на здравеопазването и обща медицина“, Факултет по обществено здраве, МУ – Пловдив

e-mail: teodora.dimcheva@abv.bg

Въведение

Хронични неинфекциозни заболявания (ХНЗ) заемат приоритетната позиция в здравните стратегии на много страни, тъй като продължават да бъдат основна причина за преждевременна смъртност и инвалидност в световен мащаб [1,2,3]. Проучването на използваните модели на медицинско обслужване на хронично болни пациенти, показва, че те се създават с две основни цели – подобряване качеството на живот на пациентите с хронични заболявания и намаляване на разходите за медицинското им обслужване [4].

Глобална тенденция през последните десетилетия е увеличаване честотата на хроничните заболявания. Процентът на хората с хронични заболявания е нараснал значително.

Фактори влияещи върху честотата на хроничните заболявания:

1. Демографско стареене на населението.

2. Терапевтични успехи на медицината, удължаващи живота на остро и хронично болните.

3. Диагностични и терапевтични пропуски при болни с остри заболявания.

Преобладаващите хронични болести са новообразованията, болестите на сърдечно-съдовата система, на нервната, дихателната и храносмилателната сис-

тема.

Тенденцията на увеличаване честотата на хроничните заболявания променя значително задачите и приоритетите на здравното обслужване. Терапевтичните подходи при хронично заболяване имат други измерения. Моделът за медицинска помощ при остро заболяване не действа при постоянноната, непрекъсната грижа за хронично болния [5].

В социално-медицински аспект здравното обслужване на хронично болните има следните особености [6]:

1. Съхранение на болния като личност.

2. Адаптиране и реорганизиране на личния и семейния живот.

3. Мениджмънт на болеста.

4. Повишена роля на взаимоотношенията „лекар-пациент“ и „медицинска сестра-пациент“.

Голямо предизвикателство за всяка една здравеопазна и социална система е необходимостта от продължителна и непрекъсната здравна грижа за лица с хронични заболявания.

Специфичните потребности на хронично болните изискват комплексни решения. Интердисциплинарния екип от лекари, физиотерапевти, медицински сестри, социални работници и други осигурява холистичния подход към пациента [7].

Цел на настоящото проучване е да се анализира мнението на пациенти относно особеностите на взаимоотношенията и проблеми в процеса на консултация по повод на хронично здравни проблеми.

Задачи на изследването:

- Да се оцени процеса на откриване на пациенти с едно или няколко хронични заболявания и определянето на нуждата от специфично лечение и потребности и техните последствия за болния.
- Да се оценят комуникативните умения на лекаря, бързия достъп на нуждаещите се до специалист, загрижеността и готовността на медицинските специалисти да помогнат.
- Да се установят особените проблеми на хората с хронични заболявания и техните семейства, свързани с достъпа до медикаменти и до специализирани грижи, каква подкрепа и информация за заболяването получават пациентите и техните роднини.

Материал и методи

Проведена е пряка индивидуална анкета сред 77 пациента (19 мъже и 58 жени) на възраст от 25 до 85 години (средна възраст 54.58 ± 1.97) с хронични заболявания, подбрани на случаен принцип в общи практики. Статистическата обработка на информацията е извършена чрез описателна статистика с помощта на SPSS v.17.0.

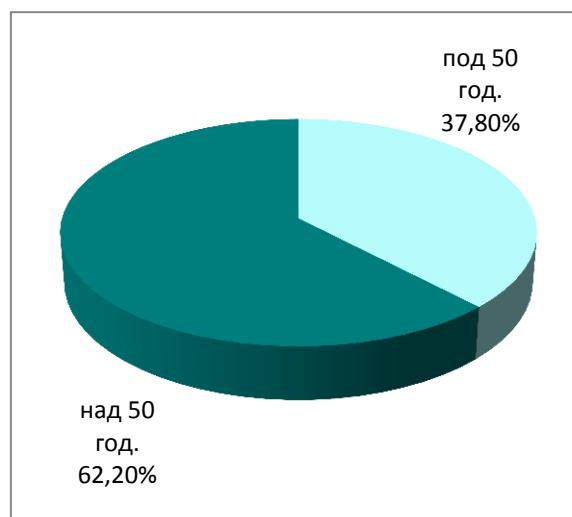
Характеристика на изследваната група

Като цяло в изследвания контингент преобладават жените – 39.7%, спрямо мъжете – 16.4%. Възрастовото разпределение е представено на (Фиг. 1), 62.2% от анкетираните попадат във възрастова група над 50 години и 37.8% под

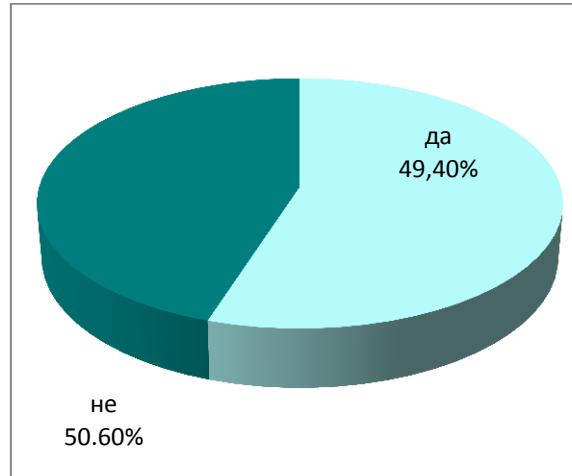
50 години. Разпределението според вида на заболяването и неговата продължителност е представено на Табл. 1.

Резултати и обсъждане

Почти половината от анкетираните (49.4%) на средна възраст 60.83 ± 2.36 год. са диспансеризирани при ОПЛ или при лекар – специалист (Фиг. 2).



Фиг. 1. Разпределение на анкетираните по възрастови групи.



Фиг. 2. Диспансеризиран(а) ли сте при общо практикуващ лекар или друг лекар-специалист?

У нас организационната форма на проследяване на хронично болните е диспансеризацията. Диспансеризацията

е метод за активно издирване, динамично наблюдение, диагностика, продължително лечение и социална адаптация на заболели лица – според определянето ѝ в нормативните документи [8]. Позитивно е, че проследяването на хроничните заболявания се извършва на национално ниво, но принципът в създаването на те-

зи наредби се основава на включването на определени нозологични единици, казано по друг начин – настоящият модел е ориентиран към болестта [9,10]. Резултатите показват, че лицата с трайно намалена работоспособност, представляват значителен дял от всички анкетирани (26%).

Табл. 1. Разпределение според вида на заболяването и неговата продължителност.

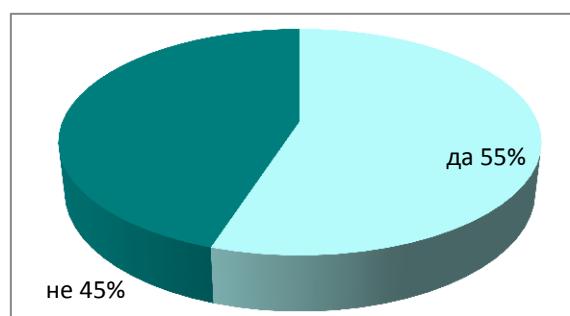
Групи болести	Продължителност				
	по-малко от половина година (бр.)	1 година (бр.)	повече от 1 година (бр.)	Общо	%
Инфекциозни болести (туберкулоза на различни органи, скарлатина, ехинокоза и др.)					
Новообразувания (напр. рак на бял дроб, рак на гърдата и др.)	1		4	5	4%
Болести на органите на кръвообращението (напр. високо кръвно налягане, стенокардия, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, аритмии, мозъчно-съдова болест и др.)		4	35	39	29%
Болести на кръвта и кръвотворните органи (напр. анемия, таласемия и др.)		1	12	13	10%
Болести на ендокринната система, разстройства на храненето и на обмяната на веществата (напр. диабет, гуша, тиреотоксикоза, Синдром на Кушинг и др.)	1	2	11	14	10%
Психични и поведенчески разстройства (напр. шизофрения, и др.)	1		3	4	3%
Болести на нервната система (напр. болест на Паркинсон, епилепсия, полиневропатии и др.)		4	11	15	11%
Болести на окото и придатъците му (напр. глаукома и др.)	1	2	4	7	5%
Болести на ухото и мастоидния израстък (напр. гноен отит и др.)	1	2		3	2%
Болести на дихателната система (напр. пневмонии и др.)	1	2	3	6	5%
Редки болести			1	1	1%
Болести на храносмилателната система (напр. болест Крон и др.)		2	6	8	6%
Болести на кожата и подкожната тъкан		1	5	6	4%
Болести на костно-мускулната и съединителна тъкан		1	9	10	7%
Болести на пикочно-половата система		1	3	4	3%

Според 39% от анкетираните консултациите с друг специалист, по повод на хроничните заболявания са „полезни”. По отношение на съгласуване и сътрудничество между медицинските специалисти (общопрактикуващия лекар и другите консултанти) при определяне лечението на пациентите, половината от анкетираните са отговорили с „да”, но 14.3% смятат, че не съществува сътрудничество.

Почти една трета от анкетираните 21 (27.3%) срещат най-големи затруднения в общуването със специалист-консултант, от тях 15 са на възраст над 50 години, 16.9% с ОПЛ, 11.7% с фармацевти и 2.6% с медицински сестри, рехабилитатори и други. В тази връзка на въпроса „Обикновено можете ли да задавате въпроси на Вашия лекар (общопрактикуващ или друг)?” – 85.3% от анкетираните са отговорили с „да”, 13.2% с „не”. Достоверно по-висок е относителният дял на жените 67% спрямо този на мъжете 33% (Фиг. 3), $P \geq 0.05$ ($\chi^2 = 0.41$). Независимо от факта, че не бе установена статистически значима зависимост между получените резултати и факторните признания пол и възраст, съществува очевидна необходимост от повече общуване с пациентите, споделяне и обсъждане на техните проблеми, създаване на доверителни отношения, с оглед по-ефективно лечение.

За съжаление у нас общуването лекар-пациент означава демонстрация от страна на лекаря на висок социален и образователен статус чрез вербално и невербално поведение, поемане на решения и рискове, несподелени с пациента, но отнасящи се, разбира се, до неговото здраве, неуведомяване за съществуването на алтернативни възможности за лечение,

налагане на схема на поведение при лечението, липса на каквото и да било обяснение или обсъждане на диагнозата и лечението. „Този модел предполага доверие от пациента и лекарски алtruизъм със значителен потенциал за експлоатация на пациента” [11,12].



Фиг. 3. Обикновено можете ли да задавате въпроси на Вашия лекар (общо практикуващ или друг).

Неслучайно някои автори издигат принципа за комуникация, поставяща в центъра пациента, което означава пациентът да е въвлечен в собственото си лечение, да има чувство за контрол над него, да е убеден, че чрез активността и начина си на живот влияе върху терапевтичния процес.

Тревожен е фактът, че 33 от анкетираните (45.2%) посочват като основна причина за неспазване предписанията на лекаря, недостига на финансови средства, 34.2% ги забравят, на 12.7% не им е ясен начина на приемане и едва на 4.1% не им достига време (Фиг. 4). Обичайно хроничните заболявания изискват съвместно лечение от повече от един тип медицински специалист, което потенциално увеличава риска от неоптимални терапевтични резултати и има значителен икономически ефект [13,14,15]. Някои хронични заболявания се определят като състояние, изискващо редовен прием на медикаменти, част от които също

нормативно се определят [16,17]. На въпроса „**Знаете ли какво касае Наредба №38** (за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение Националната здравноосигурителна каса

заплаща лекарства, медицински изделия и диетични хани за специални медицински цели напълно или частично)”, почти половината (42,9%) от анкетираните са отговорили – „не”.



Фиг. 4.

Заключение

Проведеното пилотно проучване извежда следните особености при консултирането на пациенти с хронични заболявания:

- само част от пациентите се диспансеризират;
- общуването им с медицинските специалисти показва неефективност по отношение на тяхната информираност;
- значим е социално-икономическият фактор за адекватност на терапията.

Пътят на пациентите, които се диспансеризират, включително и на тези с хронични заболявания преминава през множество посещения, повечето адми-

нистративни, а не свързани с клинични прегледи. Процесът е формализиран и трудно се индивидуализира спрямо специфичните потребности на даден пациент. Налице е осъзната потребност за по-директно общуване и споделяне на безпокойствата на пациентите относно тяхното лечение с медицинските специалисти. Необходимо е да се потърсят причините за липса на достатъчна информация и комуникация между лекарите и пациентите и да се предприемат необходимите действия, насочени към подобряване на информираността на пациентите и комуникацията им с лекарите.

Библиография

1. Danny Meetoo. Chronic diseases: the silent global epidemic. British Journal of Nursing, 2008; 17 (21):1320-1325.
2. Chronische Erkrankungen – Epidemiologische Entwicklung und die Bedeutung für die Öffentliche Gesundheit., Original Research Article, Public Health Forum, Volume 18, Issue 1, March 2010, Pages 2.e1-2.e4, Available from: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944558709001176
3. Калахан, Д. Цели на медицината. Нови приоритети, София, ТЕМТО, 1998 г.
4. Baker R. Development of a questionnaire to assess patient' satisfaction with consultations in general practice, Br J Gen Pract, 1990; 40: 487-90
5. Robert Geneau, David Stuckler, Sylvie Stachenko et al. Raising the priority of preventing chronic diseases: a political process. Vol 376 November 13, 2010 p1617-1710; Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol376no9753/PIIS0140-6736\(10\)X6156-6](http://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol376no9753/PIIS0140-6736(10)X6156-6)
6. Rashid A, Forman W, Jagger C, Mann R. Consultations in general practice: a comparison of patients' and doctors' satisfaction, BMJ, 1989; 299: 1015-16
7. Наредба № 39 от 16 ноември 2004 г. за профилактичните прегледи и диспансеризацията, в сила от 01.01.2005 г., издадена от МЗ, обн. ДВ. бр.106 от 3 Декември 2004г.
8. Baker R. Characteristics of practices, general practitioners and patients related to levels of patients' satisfaction with consultations Br J Gen Pract, 1996; 46(411): 601–605; Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1239785/
9. Annalijn Conklin, Ellen Nolte. Disease management evaluation. A comprehensive review of current state of the art, December 2010, prepared for the European Commission., Available from: www.rand.org/pubs/online.html
10. Dipl.-Kffr. Britta Zander, Reinhard Busse, Verbreitung und Strategien zur Bekämpfung chronischer Krankheiten im internationalen Vergleich, Public Health Forum, Volume 18, Issue 1, March 2010, Pages 27.e1–27.e3; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phf.2009.12.015>
11. Peters, Pamela (2007) "Gaining Compliance through Non-Verbal Communication ,Pepperdine Dispute Resolution Law Journal: Vol. 7: Iss. 1, Article 3. Available at: www.digitalcommons.pepperdine.edu/drlj/vol7/iss1/3
12. Ingrid Muhlhauser, Matthias Lenz, Verbesserung der Therapieergebnisse durch Patientenwissen?, Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) 102 (2008) 223–230, Available from: www.elsevier.de/zefq
13. UN General Assembly 66th Session. Political declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. A/66/L.1. Sept 16, 2011.New York: United Nations, 2011.
14. Shan Cretin, Stephen Shortell, Emmett Keeler. An evaluation of collaborative interventions to improve chronic illness care. Evaluation review, 2004; 28 (1): 28-33.
15. Piette J.D. et al. A conceptually based approach to understanding chronically ill patients' responses to medication cost pressures. Social Science & Medicine 62 (2006):846–85
16. Наредба№38 от 16 ноември 2004 г. за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение НЗОК заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели напълно или частично, Издадена от Министерството на здравеопазването, изм. в Държавен вестник, брой 100 от 21 декември 2010 г.
17. Наредба за изменение на Наредба № 38 от 2004 г. за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение Националната здравноосигурителна каса заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели напълно или частично, Издадена от министъра на здравеопазването, обн. В Държавен вестник, бр. 29 от 22.03.2013 г.

Клинична оценка на мокренето на различни адитивни силиконови отпечатъчни материали

Д. Димитров, А. Влахова, Хр. Кисов, Р. Казакова, Ст. Златев

Катедра по протетична дентална медицина,
Факултет по дентална медицина, Пловдив, България

e-mail: dentamed@abv.bg

Въведение

Мокренето е физичен феномен, който е проява на повърхностното напрежение на течностите. Енергията на атомите и молекулите на повърхността на твърдо тяло е по-голяма от тази на частиците, намиращи се във вътрешността му. Тази енергия се нарича повърхностна енергия (на англ. surface energy), а за течностите – повърхностно напрежение (на англ. surface tension) (1). С терминът „мокрене“ се определя степента на разстилане на капка течност върху твърда повърхност (2). Контактният ъгъл, образуван между допирателната (θ) към повърхността на капката и повърхността, разделяща течността и твърдата основа, се използва за оценка на мокренето (3,4). Колкото ъгълът е по-остър, толкова мокренето е по-добро и обратното, при ъгъл по-голям от 90° , мокренето е лошо (Фиг. 1).

При отпечатъчните материали степента на мокрене има голямо значение за точността на снетите отпечатъци. Когато един материал се разстила добре върху мокра повърхност, той се определя като хидрофилен (от гр. *hydror* – вода и *phileo* – обичам) (3), а ако не се разстила добре, той е хидрофобен (от гр. *phobos* – страх).

Чрез добавката на повърхностно активни вещества, т.н. сърфактанти (на англ. surfactants), към отпечатъчните ма-

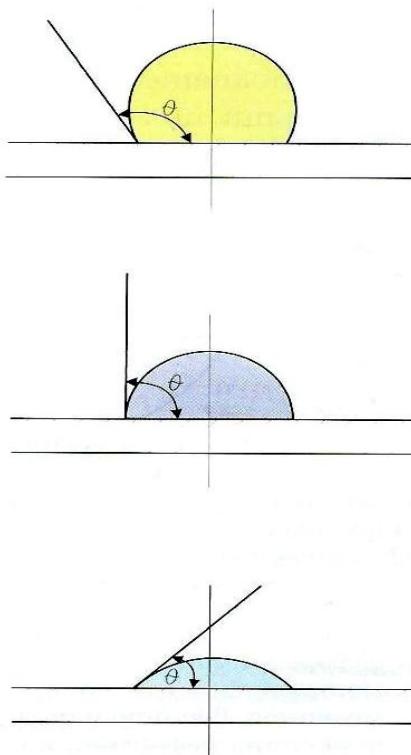
териали се подобрява разстилането им върху влажни, частично импрегнирани с кръв, слюнка или гингивална течност, повърхности. Сърфактантите са вещества, които намаляват повърхностното напрежение (на повърхността на една течност, между две течности, както и между течност и твърдо вещество) (5). Обикновенно са органични амфи菲尔ни вещества (на англ. amphiphilic, на гр. *amphis* – заедно и *phileo* – обичам), което означава, че съдържат едновременно хидрофилни („глави“) и хидрофобни („опашки“) радикали (Фиг. 2). Освен, че улесняват разстилането на отпечатъчните материали върху протезното поле, сърфактантите подобряват и мокренето на отпечатъка от разбъркания гипс, като по този начин улесняват отливането и получаването на точни модели (6).

Целта на настоящата публикация е да представи лесен клиничен метод за оценка на мокренето на различни адитивни силиконови отпечатъчни материали.

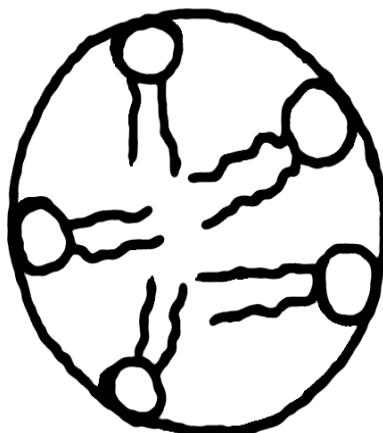
Материали и методи

За нашето клинично проучване ние използвахме една „heavy body“ и две различни „light body“ консистенции от адитивни силикони. Избрахме този клас отпечатъчни материали, тъй като се предлагат в контейнерни опаковки за смесителен пистолет (диспенсър), което

улеснява едновременното използване на различни кремообразни силикони, а също така широко се използват в практиката за снемане на прецизни отпечатъци в неподвижното зъбопротезиране.



Фиг. 1. Ъгъл на мокрене (Хр. Кисов, 1998):
1 – по-голям от 90° – лошо мокрене;
2 – 90° – средно мокрене;
3 – по-малък от 90° – добро мокрене.

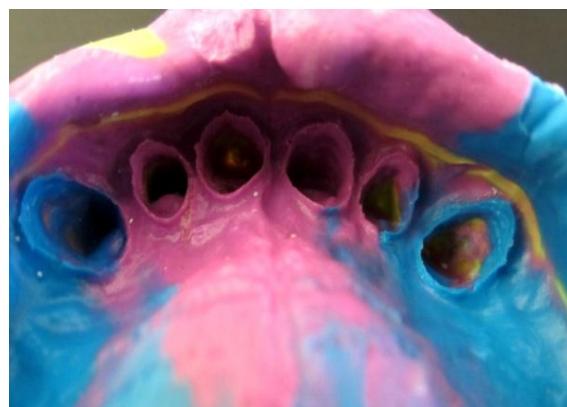


Фиг. 2. Повърхностно активно вещество (сърфактант).

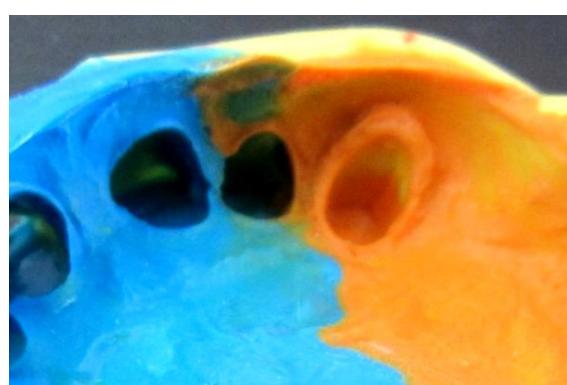
Подбрахме пациенти с минимум два, препарирани за неподвижни протезни конструкции, зъба, от които сnehме двуфазни двупластови отпечатъци. За първоначалния отпечатък използвахме тестообразен („heavy body“) силикон, който коригирахме с по два вида „light body“ консистенции от различни адитивни силикони в областта на изпилените зъби.

Резултати

Някои от снетите комбинирани отпечатъци са представени на фиг. 3, 4 и 5:



Фиг. 3. Heavy body Elite P-P, Zhermack; Light body – Elite P-P, Zhermack и ImpressFlex® VPS Light Body.



Фиг. 4. Heavy body Elite P-P, Zhermack; Light body – Elite P-P, Zhermack и Light body-Elite HD.



Фиг. 5. Heavy body Elite P-P, Zhermack; Light body – Elite P-P, Zhermack и ImpressFlex® VPS Light Body.

Обсъждане

Използването на различни кремообразни адитивни силикони при един и същ пациент ни дава възможността за визуална сравнителна оценка на мокренето им при еднакви условия. Всяка фирма предлага силиконови отпечатъчни материали с подобрена хидрофилност, но не винаги те покриват очакването на стоматологите. Това е един много лесен и обективен метод всеки стоматолог сам за себе си да прецени в дадена клинична ситуация кой отпечатъчен материал е по-подходящ да се използва.

Изводи

Приложената от нас комбинирана техника за снемане на отпечатък позволява изключително бърза и лесна преченка за качествата на използваните в клиничната практика адитивни силиконови отпечатъчни материали. Ние препоръчваме този метод за сравнение на мокренето също и за различни кондензационни силикони. Използваните материали на фиг.6, 7 и 8 са: Heavy body Swisstec, Coltene, Light body Swisstec, Coltene и Light body Zetaflow, Zhermack.



Фиг. 6. Комбиниран отпечатък с С-силикони (а).



Фиг. 7. Комбиниран отпечатък с С-силикони (б).



Фиг. 8. Комбиниран отпечатък с С-силикони (с).

Библиография

1. Anusavice, K. Philips' Science of Dental Materials. 11th ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2003, Part I, Ch. 2, 35-38.
2. O'Brien, W. Dental Materials and Their Selection. 3rd Ed., Quintessence Publishing Co, Inc., 2002, Ch.5, 122-124.
3. Кисов, Хр. Отпечатъчни материали и отпечатъчни методи в неподвижното зъбопротезиране, Индекс, София, 1998, Гл. 2, 24 – 25.
4. Кисов, Хр. Ръководство за практически упражнения по материалознание, Медицина и физкултура, София, 1995, с. 24 – 25.
5. <http://en.wikipedia.org/wiki/Surfactant>
6. Gladwin, M., Bagby, M. Clinical Aspects of Dental Materials: Theory, Practice, and Cases, 3rd Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2009, Ch.8, p. 117.

The role of 18F-FDG PET-CT in the evaluation of secondary malignant bone involvement

Svetla Dineva, Irena Kostadinova, Vassil Hadjidekov

Diagnostic imaging Dept, Nuclear medicine Dept, Medical University, Sofia

e-mail: svetladineva7@gmail.com

Introduction

Hybrid modalities are already gaining popularity among different medical specialties concerning their expanding role in everyday medical practice and more commonly in oncological practice. The adequate tumor treatment in oncological patients is based on the exact tumor staging [1-6]. That choice is determinative for the survival rate and its duration. In oncological patients more than any other patients the time factor is central and equivalent to life. Timesaving is that type of diagnostic modality which gives all the answers in a single step. This is why all the aims of the modern oncological diagnostic imaging are: whole-body imaging volume, delineation of every malignant tissue in the body and by this more accurate tumor staging and later-on more accurate post-treatment staging. Hybrid modalities give us those answers by the morphological and functional information they contain and that makes them valuable in everyday clinical and more importantly oncological practice.

Aim

In order to make 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (18F-FDG PET-CT) applicable for staging malignant diseases, any doubt concerning its diagnostic abilities when it comes up to different types of metastases, should be eliminated. Certain contradictory data exist on whether 18F-

FDG PET-CT is accurate enough on the topic of bone metastases when they are sclerotic in nature. The aim of this study is to share authors' initial experience in 18F-FDG PET-CT evaluation of secondary bone involvement from different malignancies.

Materials and methods

For the time period July 2011 – September 2012 18F-FDG PET-CT study was performed in 104 patients with secondary bone involvement from different malignant diseases. We used a standard PET-CT diagnostic protocol with a sequential CT and PET-scanning from head to mid-thigh taking approximately 20-30 min. Patients were injected with a glucose isotope with a mean radioactivity of 370 MBq 60 min before the scanning. The CT-protocol included a 16 – row spiral scanning with a slice thickness of 3,75 mm, pitch factor – 1,0, 120 KV, modulation of themAs and a 70 cm FOV. Before the scanning the patients sat in a dark warm room and were not allowed to talk or move so that any physiological activity would be put down to a minimum. All of the secondary bone lesions were interpreted morphologically by a radiologist and divided into: osteolytic, osteosclerotic and mixed. With respect to the standardized uptake value (SUV) of the radioisotope in bone lesions they were divided by a nuclear medicine physician into: metabolically active and metabolically non-active. We used a standard threshold of the SUV of 2,5.

Results

Our results show that 42 patients had osteolytic bone metastases, 33 had mixed bone metastases and 21 had osteosclerotic bone metastases. 100% of the osteolytic bone lesions were metabolically active. 100% of the mixed bone lesions were also metabolically active. Osteosclerotic metastases showed metabolic activity in 81,06%. The rest 19,04% of the osteoblastic bone metastases that showed no metabolic activity were found in patients who already had at least one therapeutic course with bisphosphonates preceding the PET-CT study. There was a group of 8 patients in which we found focal bone metabolic activity with no corresponding bone alterations which we interpreted as early bone lesions.

Discussion

Most of the neoplastic bone depositions start as an intramedullary process. As the primary malignant deposition grows the surrounding bone passes through either osteoblastic or osteoclastic changes. The tumorous lesion is able to destroy the bone either directly or indirectly with the help of different mediators which activate the osteoclastic reabsorption. On the equilibrium between those two basic reactions depends the radiographic image of bone metastases – whether they will be characterized as osteolytic, osteoblastic or mixed. Malignant bone lesions can be visualized by direct delineation of neoplastic cells or indirectly by the corresponding bone reaction. ^{18}F – FDG is accumulated directly by malignant cells and thus bone metastases can be easily visualized at an early stage when bone marrow is the only affected structure before the destruction of bone cortex has begun. Thus ^{18}F -FDG PET-CT can be used to

visualize all types of bone metastases. There are several publications according to which this method gives better results in the diagnose of osteolytic bone metastases than in osteosclerotic, as the previous are more aggressive [7]. Normally red bone marrow has low metabolic activity therefore spot-like bone activity on ^{18}F -FDG PET-CT before medical treatment is a sure feature of secondary bone dissemination. Correct time planning of the ^{18}F -FDG PET-CT examination after treatment turns out to be essential for the diagnosis. Early posttreatment PET-CT gives negative results and the application of G-CSF may mimic diffuse secondary bone lesions.

Conclusion

Our study shows that the complementary role of PET and CT is valuable for the evaluation of secondary bone dissemination in the different stages of the metastatic evolution.

References

1. Heusner, T., et al., "One-stop-shop" staging: should we prefer FDG-PET/CT or MRI for the detection of bone metastases? *Eur J Radiol*, 2011. 78(3): p. 430-5.
2. Bolukbas, S., S.A. Baierlein, and J. Schirren, Lung-cancer staging with PET-CT. *N Engl J Med*, 2009. 361(16): p. 1606; author reply 1608.
3. Cooper, K.L., et al., Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2011. 37(3): p. 187-98.
4. Eisenhauer, E.A., et al., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009. 45(2): p. 228-47.
5. Hofman, M.S., et al., Observer variation in FDG PET-CT for staging of non-small-cell lung carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. 36(2): p. 194-9.
6. Hung, J.J., W.J. Jeng, and J.S. Liu, Lung-cancer staging with PET-CT. *N Engl J Med*, 2009. 361(16): p. 1606-7; author reply 1608.
7. Cook, G.J., et al., Detection of bone metastases in breast cancer by ^{18}FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J ClinOncol*, 1998. 16(10): p. 3375-9.

Случайно установена аритмия – познат рисков фактор за исхемичен мозъчен инсулт

Красимир Джинсов, Пенка Атанасова¹, Нонка Матева², Мария Токмакова³

Клиника по инвазивна кардиология

¹Клиника по неврология

²Катедра по медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение,

Факултет по обществено здраве

³Клиника по кардиология

МУ – Пловдив

e-mail: *dzhinsov@yahoo.com*

Въведение

Предсърдното мъждене е най-честата аритмия [1]. То засяга предимно хора в напреднала възраст като заболеваемостта нараства с възрастта, достигайки пик около 6% при над 75 годишните пациенти [1-3]. Заради удължената продължителност на живота и контролът на хроничните заболявания честотата на ПМ се увеличава всяка година [2,4]. То е един от основните рискови фактори за исхемичен мозъчен инсулт, като повишава рисъкът от мозъчно-съдов инцидент 4 до 5 пъти [5,6] и е причина за 15 до 20% от исхемичните мозъчни инсулти [2]. При тази група пациенти големите мозъчно-съдови инциденти показват тенденция да бъдат особено тежки и инвалидизиращи, като в рамките на първата година смъртността е приблизително 50% [7,8]. Рисъкът от първи или повторен исхемичен мозъчен инсулт при индивиди с ПМ се редуцира с около 60% при приемането на Warfarin по схема според INR (таргет 2,0–3,0) спрямо плацебо [6]. Новите орални антикоагуланти – Dabigatran [9], Rivaroxaban [10] и Apixaban [11,12] са алтернатива на „златния стандарт” с превъзходство по отношение на риска от хеморагични усложнения [9-12]. Към

настоящия момент антикоагулантната профилактика при ПМ е ясно определена в препоръките на европейското дружество по кардиология като задължителна за всеки болен с ПМ с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$, без противопоказания за нея [13,14].

Около 25% от диагностицираните пациентите с ПМ са безсимптомни [15]. Част от тях са реализирали ИМИ при поставянето на диагнозата [15], което предполага, че преддиагностичният период е вулнерабилен за пациентите с ПМ. Разчитайки само на симптомите, може да не се дооценни риска от инсулт и да се забави започването на антитромботичната профилактика [16]. Един лесен и бърз тест за откриване на ПМ при безсимптомни индивиди е палпацията на пулса и провеждането на потвърждаващо ЕКГ [17].

Цел и задачи

Поставихме си за цел да установим честотата на ПМ и евентуално свързаното с него наличие или отсъствие на антитромботична профилактика сред лица над 40 г. възраст, интервюирани на случаен принцип.

Материал и методи

Проведохме анкетно проучване върху случаини минувачи на площад „Централен“ в гр. Пловдив. Нашият таргет бяха мъже и жени над 40 години. Като единствен изключващ критерий приехме несъгласието за участие в проучването. Изследването беше проведено спазвайки всички етични правила и норми, запазвайки конфиденциалността на личните данни. На анкетираните бяха задавани въпроси свързани с наличието или отсъствието на симптоми на аритмия, диагностицирана ли им е такава, както и дали приемат медикаменти за нея, в частност антикоагуланти (фиг. 1). След това студенти по медицина от Медицински университет – Пловдив измерваха палпаторно пулса на артерия радиалис на анкетираните след 10 минути покой, като оценяваха неговата честота и ритмичност. На интервюираните с аритмичен пулс им беше предложено да им бъде направена ЕКГ амбулаторно. За статистическата обработка бяха използвани методи за определяне на честота и сред-

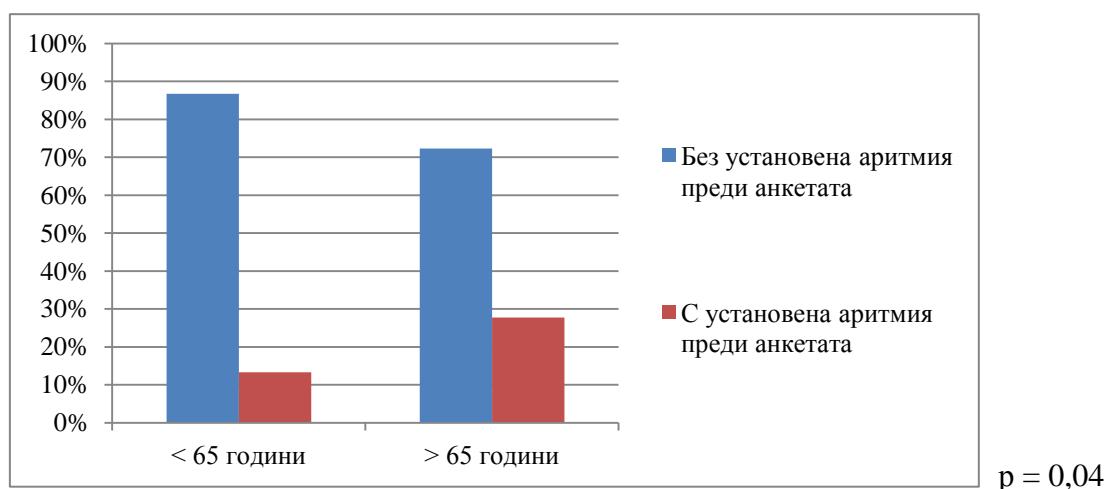
на стойност, а за оценка на сигнификантността – χ^2 теста. Резултатите са представени под формата на диаграми за относителен дял и кръстосани таблици.

Въпроси	Отговори
Пол	
Възраст	
Имате ли симптоми на аритмия?	
Имате ли установена аритмия?	
Приемате ли антикоагуланти?	

Фиг. 1

Резултати

Бяха анкетирани общо 145 души на средна възраст $54,4 \pm 17,6$ години, като над 65 годишна възраст бяха 32% ($n = 47$), а под 65 г. – 68% ($n = 98$). 38% ($n = 55$) от интервюираните бяха жени и 62% ($n = 90$) – мъже. От всички анкетирани неритмичен пулс се намери при 11% ($n = 16$), а при останалите 89% ($n = 129$) пулсът беше ритмичен. 37,5% ($n = 6$) от хората с установен неритмичен пулс бяха над > 65 г. 18% ($n = 26$) от интервюираните имаха установена аритмия преди анкетата. При 30,8% ($n = 8$) от обследваните с установена аритмия преди анкетата тя беше безсимптомна.



Фиг. 2. Честотата на установената аритмия при хора над и под 65 годишна възраст.

Табл. 1. Наличие на симптоми при индивиди с аритмичен пулс.

		Симптоми		Общо N=
		Няма N= ; (%)	Има N= ; (%)	
Пулс	Аритмичен N= ; (%)	10; (62,5%)	6; (37,5%)	16
	Ритмичен N= ; (%)	106; (82,2%)	23; (17,8%)	129
ОбщоN=		116	29	145; (100%)

Табл. 2. Прием на антикоагуланти при индивиди с установена преди анкетата аритмия

		Установена аритмия преди анкетата		Общо N=
		Не N= ; (%)	Да N= ; (%)	
Прием на антикоагулант	Не N= ; (%)	119; (100%)	24; (92,3%)	143
	Да N= ; (%)		2; (7,7%)	2
Общо		N=	119	26
				145; (100%)

Обсъждане

Аритмиите са честа находка в обследваната популация и имайки предвид факта, че ПМ е най-честата аритмия [1], може да се предположи, че честотата му в обследваната популация е също голяма. Повечето от лицата с неритмичен пулс нямаха симптоми на аритмия, а при значителна част от индивидите с установена преди анкетата аритмия, тя беше безсимптомна (подобен резултат дава и Tsang [15] – 25% от индивидите с ПМ нямат симптоми). Заради липсата на симптоми, засегнатите индивиди не търсят лекарска помощ. Така аритмията остава недиагностицирана и неуточнена, а рисъкът от тромбо-емболични инциденти – недооценен. От проведеното изследване не успяхме да определим профилът на пациента с „тихо” ПМ, неговото идентифициране ще бъде цел на последващите ни проучвания. Установихме сигнификантна разлика в честотата на аритмията при хора ≤ 65 години (13,3%)

и > 65 години (27,7% p = 0,04), което показва, че честотата на аритмията нараства с възрастта. Тази зависимост е потвърдена и от други автори [1-3]. При голяма част от индивидите с ПМ рисъкът от ИМИ е недооценен и не се провежда антитромботична профилактика (само 7,7% (n = 2) от хората с налична преди анкетата аритмия приемаха антикоагулант). Подобни резултати цитира Zoppo G и съавтори [18], като при само 60% от пациентите на Warfarin INR е в прицелните стойности от 2,0 до 3,0.

Въвеждането на скринингова програма за аритмии би помогнало за поранното откриване на индивидите с ПМ и навременната оценка на риска от ИМИ. Това се потвърждава и от Deif и сътрудници, според които прилагането на скринингова програма на пациенти над 65 години, ще диагностицира по един случай с новооткрито ПМ на всеки 150 скринирани [19].

Изводи

Проучването показва, че честотата на случайно установената аритмия е значителна. Засегнатите лица често нямат субективни оплаквания и не търсят лекарска помощ. Въвеждането на скрининг за ПМ, би помогнало за ранното му откриване и навременна оценка на риска от тромбо-емболични усложнения и започване на антитромботична профилактика. Това би довело до предпазване от серозните последствия свързани с исхемичните мозъчно-съдови инциденти.

Библиография

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation*. 2006;114(7):e257–354.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e91.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LD, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2002;285:2370–2375.
4. Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol*. 2004;94:500–504.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–988.
6. Mattle HP., Long-term outcome after stroke due to atrial fibrillation, *Cerebrovasc Dis.*, 2003, 16 Suppl 1:3-8.
7. Lin HJ et al., Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study, *Stroke*, 1996 Oct; 27(10):1760-4.
8. Marini C et al., Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study, *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1115-9.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med.*, 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
10. Patel MR, Mahaffey KW et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, *N Engl J Med.*, 2011 Sep 8;365(10):883-91.
11. Connolly SJ, Eikelboom J, Apixaban in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med.*, 2011 Mar 3;364(9):806-17.
12. Granger CB, Alexander JH, Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med.*, 2011 Sep 15;365(11):981-92.
13. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), “Guidelines for the management of atrial fibrillation”, 2010.
14. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), “2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation”, 2012.
15. Tsang T.S., Barnes M.E., Pellikka P.A., Gin K., Miyasaka Y., Seward J.B., Gersh B.J., Silent atrial fibrillation in olmsted county: A community-based study, *Canadian Journal of Cardiology*, Volume 27, Issue 5, Supplement, September–October 2011, Page S122.
16. Rho R.W., Page R.L., Asymptomatic Atrial Fibrillation, *Progress in Cardiovascular Diseases*, Volume 48, Issue 2, September–October 2005, Pages 79-87.
17. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial., *BMJ*, 2007, 335:383
18. Zoppo G. J., Eliasziw M., New Options in Anticoagulation for Atrial Fibrillation, *The New England Journal of Medicine*, 2011, september 8, 952-953.
19. Deif B, et al, Screening for atrial fibrillation above age 65 detects an asymptomatic subset at high risk of stroke, *Int J Cardiol*, 2012.

Костна загуба при Дифузната идеопатична скелетна хиперостоза и анкилозиращ спондилит

*М. Генева-Попова¹, М. Панчовска-Мочева¹, Ст. Алиманска¹, В. Попова²,
Ст. Попова³, Ал. Дончев³*

¹Клиника по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Клиника по ревматология, МБАЛ „Каспела” – Пловдив

³Студенти, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

Дифузната идеопатична скелетна хиперостоза (DISH) е състояние, при което за поставяне на диагнозата е необходимо 1. Наличие на обилна калцификация или осификация по преднолатералната повърхност на най-малко четири последователни вертебрални теланаторакалния ГС (flowing ossification), с наличие или отсъствие на изострени израстъци в областта на ставите между прешлените, 2. Запазена височина на интервертебралното дисково пространство и липса на големи ренгенографски промени за дегенеративни заболявания на диска, включително вакумфеномен и маргинална склероза на прешлените тела, 3. Липса на апофизални ставни промени и на сакроилиачни възпалителни прояви (ерозии, склероза или сливане) (1, 2, 3). Ренгенологични критерии са видими след 10 години от дебюта на заболяването, липсат критерии за ранна диагноза, а рисковите фактори са недостатъчно проучени. Според някои автори DISH е „старчески” вариант на болестта на бехтерев, според други – това е идеопатичен вариант на остеоартроза и няма отношение към съществуваща остеопороза (4,5).

Системата protogerin/RANKL/RANK, която има основно значение за активирането на NF-кВ и формирането на многоядрени остеокласти от прекурсорните моноцити/ макрофагиални клетки, тях-

ната активация и апоптоза е открита през 1997 г., досега почти не е проучена при DISH. Според автори нивото на osteoprotogerin при DISH и при спондилозата не е променено в сравнение с контролите (7). Съществуват съобщения, които доказват високи нива на OPG и RANKL при възпалителни ставни заболявания – включително и при болестта на Бехтерев (7).

Според литературните сведения болните с DISH имат повишена костна минерална плътност в сравнение с контролите. Други автори не са открили такава зависимост (5,6).

Целта на проучването е изследване на nuclear factor-кВ ligand (RANKL) и osteoprotegerin (OPG) при пациенти с DISH и анкилозиращ спондилит (AC), оценка на тяхното значение за налична остеопороза при двете заболявания.

Пациенти и методи

20 пациенти с DISH (средна възраст $70 \pm 2,3$) и 20 пациенти с AC (средна възраст $35,2 \pm 3,5$) са изследвани за нива на nuclear factor-кВ ligand (RANKL) и osteoprotegerin (s-OPG). S-OPG е определен по имуноензимен метод, с кит на фирмата Biomedica, Австрия, от д-р К. Павлов в ЦИКЛ на МУ – Пловдив. Стого са спазвани всички изисквания на производителя. Кръв на болните е взе-

мана сутрин на гладно, и след отделянето на серума той се съхранява във фризер на -20° C, до изследването в серия. Серумният RANKL (s-RANKL) също е определен по имуноензимен метод с кит на фирмата Biomedica, Австрия от д-р К. Павлов в ЦИКЛ на МУ – Пловдив. Използван е същият serum приготвен за изследването на s-OPG.

При всички болни е направена конвенционална рентгенография (РФ) на тораколумбалния отдел на гръбначния стълб за доказване на болестта. На 12 болни от DISH и 10 болни с болестта на Бехтерев е проведено магнитно резонансно изследование (МРИ) с цел потвърждаване на диагнозата. Използван е апарат MaguetonAera 1,5T, с градиент на полето XY 33 mT/m със софтуерSyngo MRD 13. Изследването се извърши в МБАЛ „Каспела”, СМДЛ „Иван Русев 91” – Лаборатория за образна диагностика от д-р Райна Н. Семова, рентгенолог. Двойно-енергийна рентгенова абсорциометрия (DEXA) като „златен стандарт” за откриване на остеопороза се проведе при същите болни. Данните са обработени чрез статистическа програма SPSS, 19.

Резултати

Нивата на RANKL и s-OPG при изследваните болни не се различаваше достоверно при двете групи болни, въпреки тенденцията да високо ниво на двета показателя при болните с дифузна идиопатична скелетна хиперостоза Табл. 1.

На пациентите със завишени нива на s-OPG – 14 от болните с DISH и 12 от болните с AS от беше направена ДХА на лумбален гръбнак. Броят на болните с доказана остеопороза в първата и втората група не се различаваха достоверно ($p > 0.05$) и в двете групи имаше 9 дока-

зани болни с остеопороза. Установи се силна положителна корелационна връзка между болните с доказана остеопороза и авността на оплакванията ($r_{x,y} = 0.91$) и при двете групи болни, както и нивата на s-OPG ($r_{x,y} = 0.90$), RANKL ($r_{x,y} = 0.91$), s-OPG/RANKL ($r_{x,y} = 0.90$).

Табл. 1. Нива на RANKL и s-OPG при изследвани 30 пациента с DISH и 30 пациента AS в pmol/L.

Показатели	Пациенти с DISH	Пациенти с AS	P
RANKL	1,251	1,130	NS
s-OPG	5,923	5,239	NS
s-OPG/RANKL	4,7346	4,636	NS

Обсъждане

Това е първото съобщение относно нивото на s-OPG и RANKL при болни от дифузна идиопатична скелетна хиперостоза и анкилозиращ спондилит, поради което не можем да сравним нашите резултати с други подобни. Поради относително малкият брой на анализира болни е възможно и неточност в обсъждането на резултатите. Същевременно е ясно, че костният метаболизъм при двете заболявания е променен – при анкилозиращия спондилит поради възпалителния характер на заболяването, при DISH поради дългогодишното развитие на заболяването преди поставяне на диагноза.

Нашите резултати показват, че няма достоверна разлика в нивото на s-OPG и RANKL при болни с DISH и AS, въпреки различията в патогенеза на двете заболявания. Няма достоверна разлика и в броя на болните от двете групи с доказана остеопороза. Остава отворен въпроса да ли остеопорозата е рисков фактор за развитие на DISH и дали осификацията на лигаментите в торакалния гръбнак не е протективен феномен при тези болни за

естествена механична защита на организма.

Изводи

1. Нивата на s-OPG и RANKL при болни с DISH и AS не се различават достоверно ($p > 0.05$).

2. Давността на оплакванията и нивата на s-OPG и RANKL корелират положително с наличността на остеопороза при двете заболявания.

Литература

1. Яблански К. Дифузна идиопатична скелетна хиперостоза. Ревматология, 2003, 1-2, 109-114.
2. Resnick D, Novayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). Radiology, 1976, 119 (3), 559-568.
3. Resnick D, Curd J, Shapiro RF, Wiesner K. Radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Arthritis Rheum, 1978, 21 (1), 1-6.
4. Schoenfeld AJ, Harris MB, Shiel W. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (cont). 2011, 10/31
5. Schoenfeld AJ, Harris MB, Shiel W. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (cont). 2011, 10/31.
6. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell. 1997;89:309-319.
7. Schett G, Hayer S, Zwerina J, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. Nat Clin Pract Rheumatol. 2005;1:47-54.

Изследване на противовъзпалително действие на atorvastatin при модел на остро възпаление при плъхове

Мария Георгиева-Кометарова¹, Иванка Костадинова¹, Делян Делев¹,
Mariana Murdzhsova²

¹Катедра по фармакология и клинична фармакология, Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

²Катедра по микробиология и имунология, Фармацевтичен факултет,
Медицински университет – Пловдив

e-mail: 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- α) и хемокини като например моноцитния хемотаксисен протеин 1 (MCP-1) [2,3].

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 TNF α .

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 25.07.2012 г. Животните се третират ежедневно 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 за 90 дни

Група II – животни, третирани паралично с atorvastatin 10 mg/kg bw за 90 дни

Група III – животни, третирани паралично с atorvastatin 20 mg/kg bw за 90 дни

Група IV – животни, третирани паралично с atorvastatin 30 mg/kg bw за 90 дни

Група V – животни, третирани паралично с indomethacin 9 mg/kg bw (само в деня на експеримента)

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 модифициран плетизмометър се отчита обемът изместена течност от задната дяснa на пълха 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 4тия час от предизвикване на възпалението.

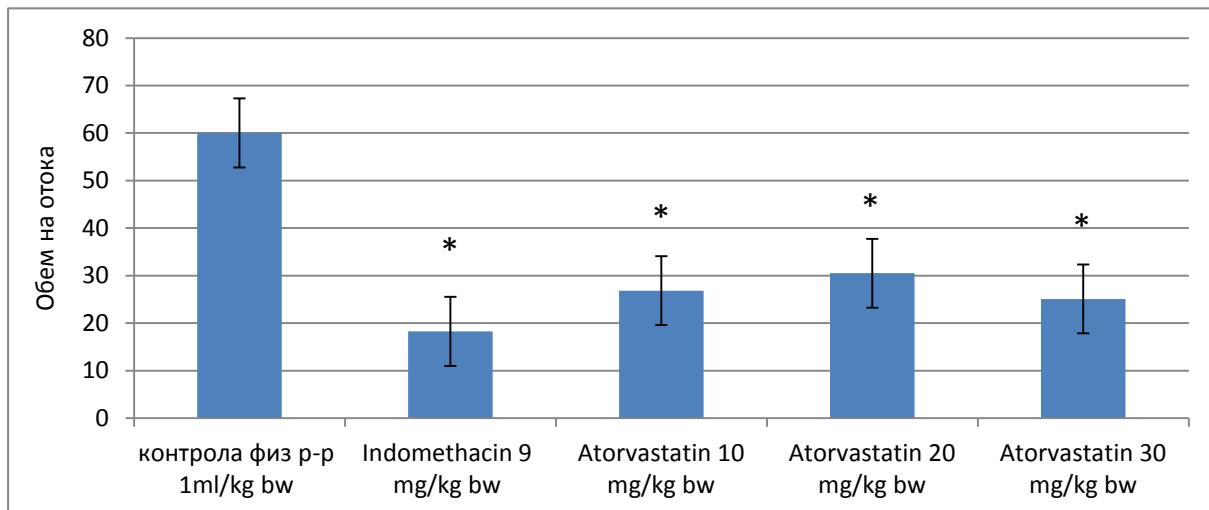
Кръв за имунологични изследвания на TNF α в серума се събира чрез хиперемия на латерални кръвоносни съдове на опашката на пълха. Цитокиновите нива са измерени с **ELISA reader** (TECAN), окомплектован и с **миешъ устройство** (SUNRISE).

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 $p \leq 0,05$. За определяне

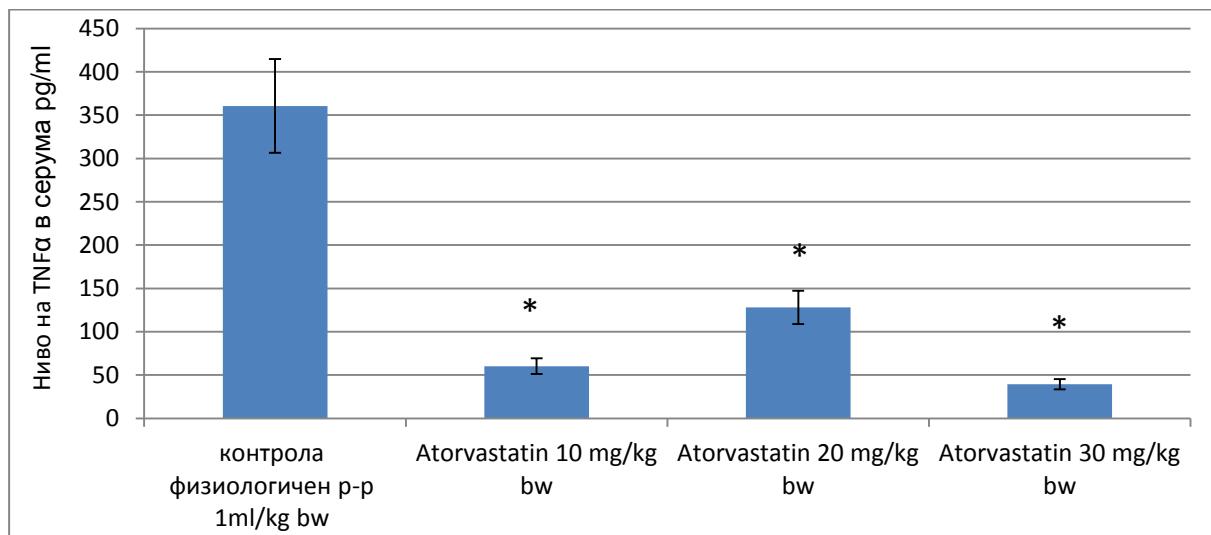
на разпределението е използван непараметричен анализ Komogorov-Smirnov. При равномерно разпределение за анализ на данните е използван параметричен анализ Independent sample T-test. При наличие на неравномерно разпределение е предпочтен непараметричния Two-independent-samples test (Mann-Whitney).

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 животните, третирани с физиологичен p-p (фиг. 1). При изследване на нивата TNF- α (pg/ml) в серума се наблюдава сигнификантно намаление на нивата на изследвания цитокин при групите, третирани с atorvastatin 10, 20 и 30 mg/kg bw спрямо контролната група с физиологичен p-p (фиг. 2).



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



Фиг. 2. Влияние на atorvastatin върху нивата на TNF α 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 продукцията на простагландини [4]. Карагенина активира макрофагите и ПМН левкоцитите, които секретират голям брой проинфламаторни медиатори. В късната фаза на карагениновия оток от ПМН левкоцитите се продуцират свободни кислородни радикали (СКР) и се отделят цитокини като TNF- α и IL-6, които играят важна роля при различните форми на възпалението [5].

След 90-дневно претретиране със 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 ли-

тература се проучва противовъзпалителното действие на статините при модели на остро и хронично възпаление. Редица изследвания потвърждават нашите резултати за противовъзпалителното действие на статините при модел на остро 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 [5]. Lovastatin в дози 2 и 5 mg/kg bw също значително инхибира карагениновия оток на задна лапа на четвъртия час от предизвикване на възпалението [6]. Nežic 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 сравнен с този на indomethacin [7]. При сравнително разглеждане на противовъзпалителния ефект на atorvastatin, lovastatin и simvastatin е установено, че atorvastatin предизвиква най-голям про-

цент редуциране на карагениновия оток на задна лапа на 4^{тия} час от отока [8].

Нивата на проинфламаторния цитокин TNF- α са изследвани при модели на остро и хронично възпаление, включително и при невровъзпаление, травматично мозъчно увреждане и мозъчна исхемия на опитни животни. При нашето изследване серумните нива на TNF- α при модел на остро възпаление, предизвикано с карагенин са намалени при приложението на atorvastatin. Намалени нива на провъзпалителни цитокини (IL-6, TNF- α) са регистрирани при приложение на atorvastatin 10 mg/kg bw на модел на артрит при плъхове [9], при модел на атеросклероза при мишки [10], което потвърждава нашите данни. При модел на остро възпаление чрез карагенинов оток на лапа на плъх lovastatin е намалил нивото на клетките, експресиращи TNF- α [6]. При моноцити от пациенти с диабет, активирани чрез LPS atorvastatin е намалил продукцията на TNF- α , което съвпада с нашите резултати [11].

Заключение

Резултатите от нашето проучване относно влиянието на atorvastatin върху модел на остро възпаление, предизвикано с карагенин, както и върху серумните нива на TNF α , ни дават основание да заключим, че atorvastatin проявява противовъзпалително действие.

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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Garjani A, Andalib S, Ziae M et al. Biphasic effects of atorvastatin on inflammation. *Pak J Pharm Sci*. 2008; 21(2):125-30.
9. 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.
10. 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.
11. Mandosi E, Fallarino M, Gatti A et al. Atorvastatin downregulates monocyte CD36 expression, nuclear NF κ B and TNF α levels in type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17(6):539-45.

Приложение на методът на крайните елементи в денталната медицина

B. Хаджигаев¹, Н. Манчорова², Г. Тодоров¹, С. Златев¹

¹Катедра по протетична дентална медицина ФДМ, МУ – Пловдив

²Катедра по оперативно зъболечение и ендодонтия ФДМ, МУ – Пловдив

e-mail: hadjigaev@gmail.com

Въведение

Основна цел на денталното лечение е възстановяването на увредената форма, функция и естетика на зъба, отделната зъбна дъга и цялото съзъбието. За да се постигнат оптимални лечебни резултати са необходими практически опит и теоретични познания на клинициста. Важно условие за лечебен успех е приложението на съвременни материали, наподобяващи в максимална степен качествата на естествените зъби и зъбодържащия тъканен комплекс.

С развитието на високите технологии през последните десетилетия се наблюдава огромен напредък в денталното материалознание. Въвеждат се много нови материали и се разработват методики за изследването им при разнообразни условия, идентични с функционалните особености в оралната среда. Такъв *in vitro* способ за изследване е методът на крайните елементи (МКЕ). Основното приложение на МКЕ в сферата на денталната медицина е свързано с проучване на разпределението на стреса в единната система възстановителна конструкция – естествени зъбни тъкани. Напреженията, които се създават по време на функция са критични по отношение на прогнозата на възстановяването и определят успеха на лечебния план.

За момента не съществува метод, чрез който директно да се измерва стреса без

това да промени или разрушат изследвания обект. През 1950 г. е представен нов експериментален метод на изследване, чрез който се осъществява реалистична оценка на разпределенията на стреса в изследваните структури чрез приложението на компютърни симулации.

След успешното въвеждане на тази методика в различни отрасли на промишлеността, започва и приложението и в сферата на биомеханиката. Това е възможно благодарение на улесен анализ на сложни модели с неправилна форма, които са изградени от множество компоненти с разнородни свойства по граничещите си повърхности. В сравнение с класическия уред за измерване на напрежение – тензиодатчик, МКЕ има ключово предимство. Чрез него се оценява разпределението на стреса и деформациите в пълния обем на тествания образец.

МКЕ представлява математически метод, чрез който се получават приблизителни решения на частични диференциални и интегрални уравнения (ЧДУ). Чрез интегриране на формули, които да указват слабите места в дадената математическа система се улесняват изчисленията във всяка една точка от изследваната геометрия. В началото на развитието на метода, усъвършенстването е насочено към редуциране на грешките в наличните алгоритми и повишаване на производителността – съкрашаване на

изчислителното време. Чрез развитието на компютрите и въвеждането на 3Д технологиите се стига до етап на бързо изграждане на прототипи и опитни установки, предлагащи нелинейни решения на биомеханични проблеми.

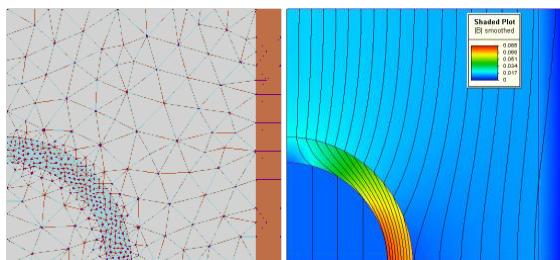
Цел

В настоящата статия ще бъде представено историческото развитие на МКЕ в света и в България чрез анализ на публикациите (общ брой и година на издаване) в електронни научни бази данни PubMed и ScienceDirect. Ще бъде изведен алгоритъм за изграждане на триизмерен зъбен модел, въз основа на световен и собствен опит.

История на МКЕ

Историята на МКЕ може да се разглежда в два големи периода – на двуизмерно и триизмерно моделиране.

Първи период на 2Д моделиране



Фиг. 1. Пример за двуизмерен модел на КЕ.

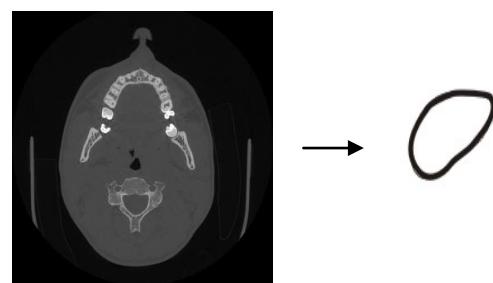
Началното развитие на МКЕ в сферата на денталната медицина започва с разработките на Farah във възстановителната стоматология. Първоначално се изграждат двуизмерни зъбни модели. Въпреки, че представляват качествено нов подход за биомеханични изследвания, те имат много недостатъци. В този период на развитие на технологиите не са били създадени мощни компютри.

Голяма част от свойствата на материалите, граничното състояние между тях и ограниченията, които е необходимо да бъдат зададени в изследваната система не са били уточнени. При двуизмерното моделиране са използвани неточни алгоритми, изчисленията са предимно линейни, задавани са множество некоректни ограничения за получаване на относително достоверни резултати. Въпреки това, методът е оценен като многообещаващ от научната общественост и много изследователи са насочили усилията си към усъвършенстването му.

Втори период на 3Д моделиране

Възможността за изграждане на модели в трите измерения на пространството се дължи на редица фактори: нововъведения в сферите на рентгенологията, информационните и комуникационните технологии и системи.

Въвеждането на компютърната томография и развитието ѝ след 1980 г. позволява създаване на срезове на анатомичните структури, които носят информация за морфологията, без да се разрушава изследвания обект.

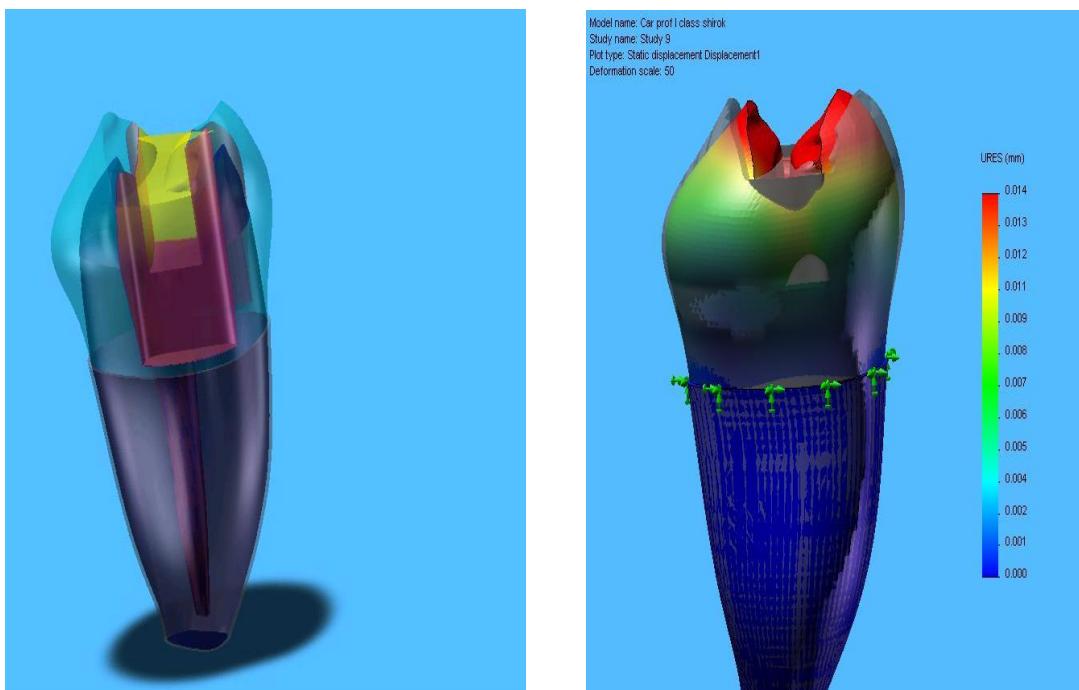


Фиг. 2. Етап от изграждането на 3D модел – очертаване границите интересуващият обект.

Усъвършенстването на метода води до намаляване на разстоянието между отделните срезове, което в днешно време достига до нанометри. Подобрена е ре-

золяцията на изображенията, което увеличава качеството на получените образи и позволява наблюдение на изключително малки детайли. В този период на развитие на 3Д МКЕ обаче, процедурата по изграждане на виртуални модели е изключително трудоемка, неавтоматизирана, базирана на много ръчен труд. Процесът на моделиране на геометричен, триизмерен обект изисква много време и високо-специализиран кадрови ресурс. Друг сериозен проблем е омрежването на изградените модели. Този етап представлява заместването на генерираното солидно тяло с крайни елементи – многоъгълници, на които се задават определени свойства. През 90-те години на ми-

нал ият век не съществува изцяло автоматизиране на омрежването. Техническите недостатъци на използваните програми правят процеса много бавен и неефективен. Получават се значителен брой грешки, които трябва да се открият и коригират от оператора. Основен принос на този период е натрупване на данни и решаване на специфични проблеми в областта на денталната медицина. Важно постижение е валидирането на 3Д мрежовия модел – доказване на достоверността и съпоставимостта на резултатите, получени от клинични и лабораторни експерименти спрямо тези, получени чрез виртуална симулация.



Фиг. 3. Триизмерни модели на горночелюстен премолар. Собствена разработка.

В момента триизмерните модели на биологични структури се правят по два основни алгоритъма. Първият, широкоразпространен начин, включва използване на група изображение от компютърен томограф (КТ) или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). Вторият начин, с по-

ограничено приложение, е базиран на изображения от различни типове триизмерни скенери – оптични или механични. Най-често форматът за съхранение на такъв тип данни е .stl (stereolithography). Негов основен недостатък е, че предоставя ограничена ин-

формация единствено за повърхностната структура на обекта. Това налага ръчно разделяне на моделите, което е неточно и се прави най-често по средни стойности от литературата. Такъв подход дава много стилизиранi обекти, които не могат да отразят истинската сложност на взаимоотношенията в биологичните структури, например връзката емайл-дентин. В отговор на нарастващият интерес в научно-изследователските среди към МКЕ, специалистите по информационни и комуникационни технологии непрестанно усъвършенстват наличните софтуерни програми. Разработват се нови модули – насочени към спецификата на обектите за изследване в сферата на денталната медицина. Част от широко използваният програмни продукти за моделиране на обекти са SolidWorks, Catia, Rhino3D, а специфично създадени за анализ с МКЕ са Abaqus, Ansys, Nastran.

Алгоритъм за извършване на анализ чрез МКЕ

Протоколът за създаване на триизмерен модел и симулиране на натоварвания чрез МКЕ включва няколко ключови стъпки:

1. Сканиране чрез КТ с резолюция от няколко микрона до няколко десетки микрона.

2. Преобразуване на естествения формат на скенограмите в DICOM формат, който е стандарт за разпознаване от всички CAD програми.

3. Автоматично или полуавтоматично картографиране на отделните елементи на скенограмата.

4. Преобразуване на двуизмерните скици в триизмерен модел.

5. Корекция на недостатъците и грешките допуснати през предходните етапи.

6. Премахване на неравности и остри ръбове, които не биха изменили резултатите, но ще затруднят изчисленията – заглаждане на моделите (опростяване на границите).

7. Създаване на „непромокаеми обекти”. Това е основно изискване, за да се премине към следващият етап от процеса. Всички празнини по повърхността трябва да бъдат запълнени.

8. Експортиране в програма за анализ чрез МКЕ, омрежване, натоварване, анализ и визуализация на резултатите чрез цветни карти.

Популярност и приложение на МКЕ в денталната медицина

За оценка на популярността и приложението на МКЕ в сферата на денталната медицина в световен мащаб се проведе търсене по ключови думи (таблица 1) в базите данни на ScienceDirect и PubMed. Обединените резултати от търсениято са изведени в таблица 2. Наблюдава се постепенно увеличаване на броя публикации през последните две десетилетия, като пикът в броя им е през 2012 година (графика 1). Това показва значително популяризиране на метода сред изследователите и доказва приложимостта му в сферата на денталната медицина.

Табл. 1. Ключови думи използвани при търсениято в базите данни.

Finite element analysis dental	Finite element method dental
Finite element analysis dentistry	Finite element method dentistry
FEA dental	FEM dentistry
FEA dentistry	FEM dental

Българският опит с използването на математическо моделиране е свързан с:

- Проучване на напреженията на пародонта и силите на опън, които създават щифтовете фиксирани в корено-каналната система (доц. Кальчев, докторска дисертация).

- Прогнозиране на лечебните ефекти при долночелюстни фрактури (доц. Владимиров, докторска дисертация).

- Изследвания върху адхезивната

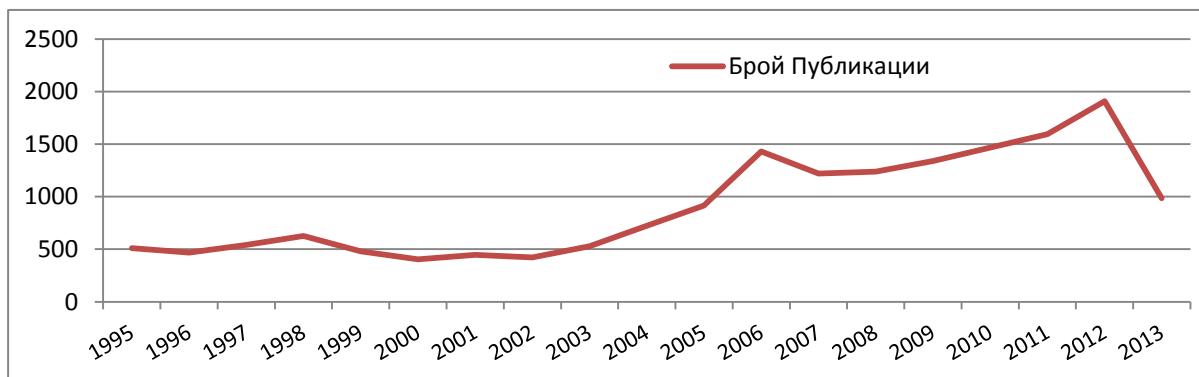
връзка при композитни обтурации на дъвкателни зъби (доц. Манчорова, докторска дисертация).

- Разработване на оптимален препарационен дизайн за едокорони като дистални мостокрепители (доц. Манчорова, д-р Хаджигаев, д-р Златев).

- Изследване разпределението на стреса при прилагане на различни щифтови системи (доц. Манчорова, д-р Хаджигаев, д-р Златев).

Табл. 2. Брой публикации разпределени по години.

Година на издаване	Finite element analysis dental	Finite element analysis dentistry	FEA dental	FEA dentistry	Finite element method dental	Finite element method dentistry	FEM dental	FEM dentistry	Общо
1995	99	42	102	61	99	39	22	45	509
1996	93	46	107	57	87	40	30	8	468
1997	105	72	125	54	99	50	30	7	542
1998	125	68	135	66	126	67	32	7	626
1999	110	63	72	29	106	51	24	25	480
2000	103	55	52	13	103	45	20	12	403
2001	126	51	56	18	119	46	21	9	446
2002	117	50	41	18	110	47	26	12	421
2003	153	67	40	20	149	64	23	13	529
2004	192	107	54	34	188	93	40	15	723
2005	265	128	71	41	258	102	36	15	916
2006	394	196	92	71	387	177	69	45	1431
2007	295	169	107	47	288	156	122	36	1220
2008	340	185	75	63	329	161	62	24	1239
2009	344	201	88	47	341	183	89	47	1340
2010	402	214	83	80	391	200	57	41	1468
2011	449	226	127	66	434	189	73	32	1596
2012	528	265	106	81	505	243	97	83	1908
2013	238	121	117	35	234	113	84	45	987



Диагр. 1. Разпределение на публициите според годината на издаване.

Въпреки, че част от публикациите са представени на международни форуми, в търсеният електронни научни бази данни по автори те не са открити. В България не съществува в обща електронна база данни, която да се въведат публикациите от различни научни дисциплини. Това ограничава изключително много възможността за откриване на трудове със сходна тематика. Липсата на единна база данни е пречка и за колаборация между отделни изследователи и сформирането на научни колективи.

Бъдещо развитие

Въпреки голямото развитие на МКЕ през последните две десетилетия все още предстои решаването на редица въпроси. Необходимо е разработването на по-съвършени програмни пакети, способни да пресъздадат многообразието от фактори които влияят върху възстановителните конструкции и естествените тъкани в устната кухина. Много от извършваните чрез МКЕ изследвания са несъвършени. Не съществува стандарт по отношение на задаваните ограничения, връзката между ТЗТ и алопластичните материали, големината и посоката на действащите сили. Тези факти поражда съмнения за клиничната значимост на редица проучвания, в които се използват параметри, нехарактерни за естествената орална среда. Друг проблем е непълнотата на моделите – голяма част от моделите включват само отделен зъб или част от зъба – корона, корен без да се отчита влиянието на качеството и количеството на пародонталната база и взаимоотношенията с другите зъби.

Заключение

В бъдеще развитието на МКЕ следва да се насочи към опростяване на протокола по изграждане на биологични обекти чрез автоматизиране на процесите. Това би поставило началото на нов подход в лечебното планиране чрез виртуални прогностични модели по индивидуални стойности. Създаването на специфични за всеки пациент симулации и определянето на оптималната възстановителна конструкция за конкретния, индивидуален случай ще бъде част от ежедневната клинична практика на следващото десетилетие.

Библиография

1. Anusavice KI, DeHoff PH, Fairhurst CW. Comparative evaluation of ceramic-metal bond tests using finite element stress analysis. 1980; J Dent Res 59:608-613.
2. Badawi HM, Toogood RW, Carey JP, Heo G, Major PW. Three-dimensional orthodontic force measurements. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2009;136(4):518-28.
3. Brettin BT, Grosland NM, Qian F, Southard KA, Stuntz TD, Morgan TA, et al. Bicortical vs monocortical orthodontic skeletal anchorage. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2008 Nov;134(5):625-35.
4. Bright JA, Rayfield EJ. The response of cranial biomechanical finite element models to variations in mesh density. Anat Rec (Hoboken). 2011 Apr;294(4):610-20.
5. Brosh T, Machol IH, Vardimon AD. Deformation/recovery cycle of the periodontal ligament in human teeth with single or dual contact points. Archives of Oral Biology. 2002;47:85-92.
6. Byrne DP, Lacroix D, Prendergast PJ. Simulation of fracture healing in the tibia: mechanoregulation of cell activity using a lattice modeling approach. J Orthop Res. 2011; 29:1496-1503.
7. Canales CH. A novel biomechanical model assessing orthodontic, continuous archwire activation in incognito lingual braces. Master Thesis. University Of North Carolina-Chapel Hill. 2011.
8. Carano A, Lonardo P, Velo S, Incorvati C. Mechanical properties of three different

- commercially available miniscrews for skeletal anchorage. *Prog Orthod.* 2005;6(1):82-97.
9. Cattaneo PM, Dalstra M, Melsen B. Strains in periodontal ligament and alveolar bone associated with orthodontic tooth movement analyzed by finite element. *Orthod Craniofac Res.* 2009 May; 12(2):120-8.
10. Chi L, Cheng M, Hershey HG, Nguyen T, Ko CC. Biomechanical Re-evaluation of Orthodontic Asymmetric Headgear, In press. *Angle Orthodontist.* 2011. DOI: 10.2319/052911-357.1
11. Farah JW and Craig RG. Distribution of stresses in porcelain-fused-to-metal and porcelain jacket crowns. *J Dent Res.* 1975; 54:225-261.

Бърнаут синдром сред жени, работещи в места за лишаване от свобода

Станислава Харизанова, Таня Търновска

Катедра „Хигиена и екомедицина”, ФОЗ, МУ – Пловдив

e-mail: dr.harizanovi@abv.bg

Въведение

През последните 20 години все повече жени се присъединяват към полицейските служби¹ като работата в места за лишаване от свобода е относително нов феномен за жените полицаи. Пенитенциарната система е предизвикателно и опасно място за работа^{2,3}. Самият затвор, включващ работа на смени, извънреден труд, насилие от страна на затворници, лош обществен имидж и ниско заплащане, създава предпоставки за развитие на бърнаут синдром сред много от служителите.

В България не са провеждани проучвания за бърнаут синдром сред жени, работещи в места за лишаване от свобода.

Цел

Основната цел на изследването бе да се установи честотата и нивото на бърнаут синдром сред жени – служители от Областните затвори в градовете Пловдив, Пазарджик и Сливен.

Поставихме си следните **ЗАДАЧИ**:

1. Да установим относителния дял и нива на бърнаут синдром сред работещите.
2. Да оценим fazите на сформиране.
3. Да анализираме влиянието на някои индивидуални характеристики върху риска от възникване на бърнаут синдром.

Материал и методи

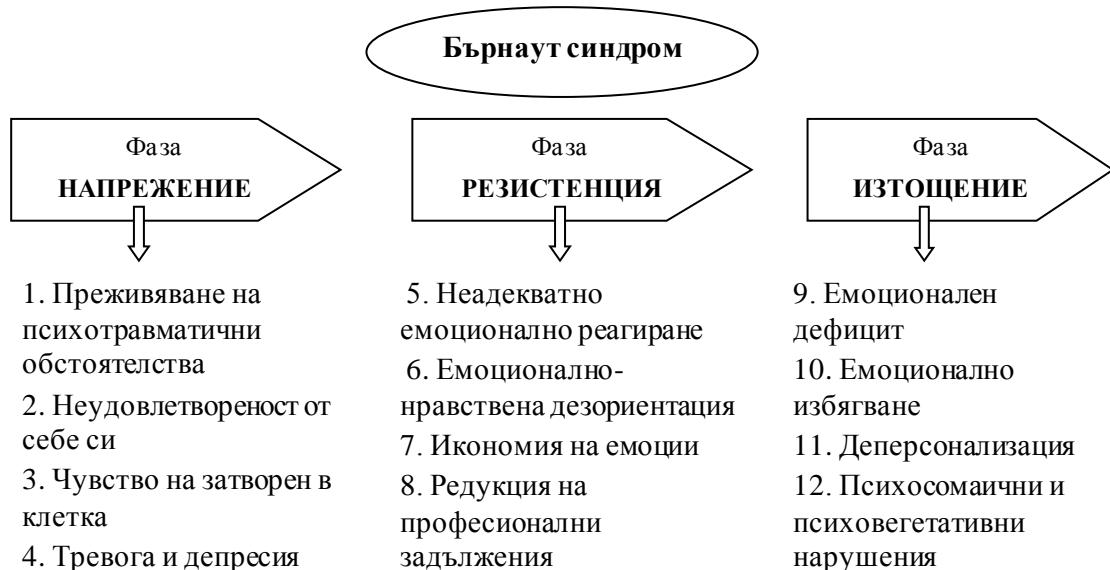
Проучването се проведе в Областни затвори гр. Пловдив, гр. Пазарджик и гр. Сливен. Към затворите се отнасят корпусите на самите сгради и по две затворнически общежития от открит тип за всеки затвор. Единственият критерий в подбора на извадката е служителят да има директен контакт с лишените от свобода. Изследването се проведе на самото работно място, като бяха обхванати 100% от работещите в момента. Бе използван въпросник, състоящ се от две основни части. Първата част включва индивидуални характеристики като възраст, образование, ранг в полицейската иерархия, семайно положение, трудов стаж на конкретното работно място. Втората част определя наличието и нивото на бърнаут синдром сред служители в места за лишаване от свобода по методиката на В. Бойко⁴, разграничавайки три фази, всяка от които се проявява с по четири симптома (Фиг. 1).

Яснотата и еднородността на тълкуване на скалите на методиката на В. Бойко. Това позволява лесно да се сравняват данните от теста с резултатите, получени от други техники на психодиагностиката. Подчертано предимство на метода е и възможността за индивидуален подход при психопрофилактиката и психокорекцията на бърнаут синдрома. Всички тези пози-

тивни качества го правят подходящ инструмент за оценка на бърнаут синдром в настоящото изследване.

Информацията бе събрана чрез ано-

нимно и доброволно участие на 98 служители от женски пол. Индивидуалните характеристики на изследваните респонденти са представени в таблица 1.



Фиг. 1. Симптоми и фази на бърнаут синдром.

Табл. 1. Индивидуални характеристики и работно място на изследваната група.

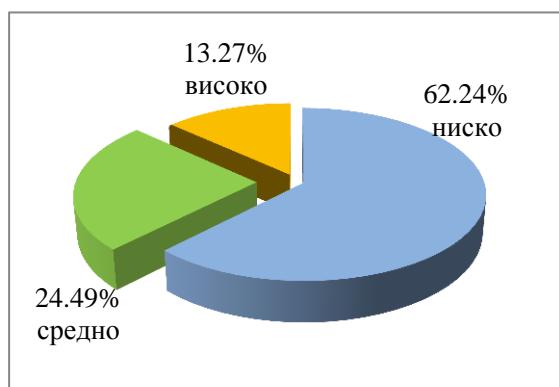
Показатели	Брой (n)	Процент (%)	Sp
Работно място			
Пловдив	11	11.22	9.52
Пазарджик	11	11.22	9.52
Сливен	76	77.55	4.79
Възраст (mean ± SEM)			
	42.79 ± 7.49		
Трудов стаж (mean ± SEM)			
	11.39 ± 7.66		
Образование			
Средно	44	44.90	7.49
Висше	54	55.10	6.77
Семейно положение			
Семейна	73	74.49	5.10
Несемейна	9	9.18	9.62
Разведена	12	12.24	9.46
Вдовица	4	4.08	9.89
Ранг			
Полицай и старши полицай	47	47.96	7.29
Инспектор и старши инспектор	51	52.04	6.99

Статистически методи

Данните са анализирани със статистически програмен пакет методи SPSS v.17.0. За ниво на статистическа значимост е прието $P < 0.05$ и интервал на доверителност 95%. Използвани са дескриптивен и непараметричен хи-квадрат анализи.

Резултати и обсъждане

След анализиране на резултатите установихме, че при 76.53% ($n = 75$) от анкетираните жени има бърнаут синдром. На фигура 2 е представено разпределението на нивото на бърнаут синдром сред засегнатите лица.



Фиг. 2. Ниво на бърнаут синдром сред засегнатите респонденти.

Отчетени са високи стойности и по трите фази на бърнаут синдром. На таблица 2 са представени степента на сформирането им сред изследваните жени – служители.

Табл. 2. Сформиране на fazите на бърнаут синдром сред участниците

Фази	Фазата е сформирана Брой (Процент)	Фазата не е сформирана Брой (Процент)
Напрежение	35 (35.71)	63 (64.29)
Резистенция	71 (72.45)	27 (27.55)
Изтощение	37 (37.76)	61 (62.24)

Нашите резултати съвпадат с данни от други изследвания^{2,5,6,7,8,9}. Автори твърдят, че жените са по-изложени на риск от бърнаут, отколкото мъжете^{10,11}. Един от аргументите в подкрепа на това заключение е, че жените се ангажират емоционално с проблемите на лишените от свобода. Освен това те отговарят на емоционалните нужди на семействата си и така се сблъскват с двойна доза напрежение – у дома и на работното място¹². Проведените проучвания върху бърнаут синдром между мъже и жени служители в затвори са доста противоречиви^{13,14,15}.

За възникването и развитието на бърнаут синдром е важно взаимодействието между личностовите характеристики и особеностите на дадената организация. Това обяснява до голяма степен и факта, че в една и съща организация някои служители са обхванати от бърнаут, а други – не. Прилагането на χ^2 анализа установи, че индивидуалните характеристики не оказват влияние върху наличието или отсъствието на бърнаут синдром сред работещите жени в изследваните затвори. На таблица 3 е представено разпределението на анкетираните, относно наличие или отсъствие на бърнаут синдром според индивидуалните им характеристики.

Работата в изправителните институции е трудна, тежка, обикновено с нисък престиж в обществото². Малко други организации са натоварени с основната задача да контролират и осигуряват безопасност на нежелащи сигурност и враждебно настроени индивиди. Стресът, свързан с такъв тип работа в повечето случаи води до развитието на бърнаут синдром.

Табл. 3. Разпределение на целевата група според наличието или отсъствието на бърнаут синдром.

Показатели	Отсъствие на бърнаут синдром N (%)	Наличие на бърна- ут синдром N (%)	χ^2 анализ
Възраст			
под 30 г.	2 (40.00)	3 (60.00)	$\chi^2 = 1.50$
31÷40 г.	9 (27.27)	24 (72.73)	$p = 0.68$
41÷50 г.	9 (20.93)	34 (79.07)	
над 51 г.	3 (17.65)	14 (82.35)	
Образование			
висше	14 (25.93)	40 (74.07)	$\chi^2 = 0.40$
средно	9 (20.45)	35 (79.55)	$p = 0.52$
Семейно положение			
семейна	19 (26.03)	54 (73.97)	$\chi^2 = 1.81$
разведена	1 (8.33)	11 (91.67)	$p = 0.61$
вдовица	1 (25.00)	3 (75.00)	
несемейна	2 (22.22)	7 (77.78)	
Ранг			
полицай и старши полицай	9 (19.15)	38 (80.85)	$\chi^2 = 1.81$
инспектор и старши инспектор	14 (27.45)	37 (72.55)	$p = 0.40$
Стаж в затвора			
под 5 г.	8 (28.57)	20 (71.43)	$\chi^2 = 0.57$
над 5 г.	15 (21.43)	55 (78.57)	$p = 0.45$

Изводи

- За първи път в България е проведено проучване за изясняване разпространението на бърнаут синдром сред жени, работещи в места за лишаване от свобода.
- Установено е високо ниво и по трите фази на бърнаут синдром по използваната методика сред служителките.
- Индивидуалните характеристики не оказват влияние върху наличието или отсъствието на бърнаут синдром сред работещите жени в изследваните затвори.
- Резултатите потвърждават необходимостта от прилагане на ефективни стратегии за намаляване и предотвратяването на бърнаут синдрома.
- Необходими са по-нататъшни изследвания специално фокусирани върху

тивото на развитие на бърнаут синдром при мъже и жени служители в пенитенциарната система.

Благодарности

Проведеното проучване е реализирано с финансовата подкрепа на Фонда за научни изследвания при Медицински университет – Пловдив по научно-изследователски проект НО – 22/2012 г. Авторите изказват благодарност на администрацията на Областни затвори гр. Пловдив, гр. Пазарджик и гр. Сливен за оказаното съдействие.

Библиография

- Grogan, W.J. (2008). Job Satisfaction at the Marietta Police Department: A Comparative Analysis. Dissertations, Theses and Capstone Projects. Paper 11.
- Armstrong, G.S. and Griffin, M.L. (2004). Does the job matter? Comparing correlates of stress

- among treatment and correctional staff in prisons. *Journal of Criminal Justice*, 32, 577-592.
3. Ivie, D. and Garland, B. (2011). Stress and burnout in policing: does military experience matter? *Policing: An International Journal of Police Strategies & Management* Vol. 34 No. 1, 49-66.
 4. Бойко, В. (1999). Методика диагностики уровня эмоционального выгорания. В Д.Я. Райгородский (ред.), *Практическая психодиагностика: Методики тесты*. Самара, 161-169.
 5. Griffin, M. L., Hogan, N. L., Lambert, E. G., Tucker-Gail, K. A., & Baker, D. N. (2010). Job involvement, job stress, job satisfaction, and organizational commitment and the burnout of correctional staff. *Criminal Justice and Behavior*, 37(2), 239-255.
 6. Lambert, E. G., Hogan, N. L., Jiang, S., Elechi, O., Benjamin, B., Morris, A., Laux, J.M., & Dupuy, P. (2010). The Relationship Among distributive and Procedural justice and Correctional Life Satisfaction, Burnout, and turnover Intent: An Exploratory Study. *Journal of Criminal Justice*, 38(1), 7-16.
 7. Senter, A., Morgan, R.D., Serna-McDonald, C. and Bewley, M. (2010). Correctional Psychologist Burnout, Job Satisfaction, and Life Satisfaction. *Psychological Services*, 7(3), 190-201.
 8. Schaufeli, W.B. and Peeters, M.C. (2000). Job stress and burnout among correctional officers: A literature review. *International Journal of Stress Management*, 7 (1).
 9. Lindquist, C. A., & Whitehead, J. T. (1986). Burnout, job stress and job satisfaction among Southern correctional officers. *Journal of Offender Counseling, Services and Rehabilitation*, 10(4), 5-26.
 10. Никифоров, Г.С. (2003). *Психология здоровья*. М.: Питер, С., 485-499.
 11. Carlson, J. R., Anson, R. H., & Thomas, G. (2003). Correctional Officers Burnout and Stress: Does Gender Matter? *The Prison Journal*, 83(3), 277-288.
 12. Maslach, C. and Jackson, S.E. (1985). The Role of Sex and Family Variables in Burnout. *Sex Roles*, 12(7/8), 837-851.
 13. Lynch, J. (2007). Burnout and engagement in probationary police officers: A scoping paper. *Australasian Centre for Policing Research Scope 1*.
 14. Kop, N., Euwema, M. and Schaufeli, W.B. (1999). Burnout, job stress and violent behavior among Dutch police officers. *Work & Stress*, 13, 326-340.
 15. Morgan, R.D., van Haveren, R.A. and Pearson, C.A. (2002). Correctional officer burnout: Further analyses. *Criminal Justice and Behavior*, 29, 144-160.

Анализ на промените в пулпната температура по време на почистване и заглаждане на кореновите повърхности с Er:YAG лазер – *in vitro* изследване

Бл. Янева¹, Пл. Загорчев², Е. Фиркова¹

¹Катедра „Пародонтология и ЗОЛ”, Факултет по дентална медицина,
Медицински университет – Пловдив

²Катедра по медицинска физика, биофизика и математика, Факултет по фармация,
Медицински университет – Пловдив

e-mail: b_yanева@yahoo.com

Въведение

Целта на пародонталното лечение е отстраняването на бактериален биофилм, зъбен камък и некротичен цимент от кореновите повърхности и по този начин спираше прогресията на заболяването.¹ За осъществяването на тази цел са създадени различни видове ръчни и машинни инструменти, доказали своята ефективност във времето.²

В последните години широко обсъждано средство в нехирургичното пародонтално лечение са лазерите. Er:YAG лазерът има дължина на вълната 2940nm, което определя високия му коефициент на абсорбция от водни молекули и съответно възможност за приложение не само в меки, но и в твърди тъкани като емайл, дентин, цимент и кост. Доказана е неговата ефективност при премахване на зъбен камък от кореновата повърхност без причиняване на термични увреждания като стопяване или овъгляване на цимента на зъба.³ Освен това има убедителни доказателства за антибактериалния ефект⁴ на Er:YAG лазерът и предимствата му при различни хирургични манипулации.⁵

Имайки предвид фототермичният принцип на действие на Er:YAG лазера от голямо значение е влиянието му върху вътрепулпната температура по време на работа. Именно затова цел на настоящето *in vitro* изследване е да установи температурните промени в зъбната пулпа по време на почистване на кореновата повърхност с Er:YAG лазер.

Материал и методи

Зъбни пробы

В изследването са включени bukalни и lingualни повърхности ($n = 30$) на 15 еднокоренови зъба, екстракирани поради напреднало пародонтално заболяване и с наличие на зъбен камък. Зъбите са съхранявани във 0,9% NaCl и при 4°C температура, за да се избегне дехидратация.

Система за термостатиране

Пробата е поставена в цилиндричен микро-процесорно управляем ултратермостат, пълен с дестилирана вода с температура ($35,50^{\circ}\text{C} \pm 0,05^{\circ}\text{C}$), която по време на опита се разбърква интензивно (фиг. 1)

Термометрична система

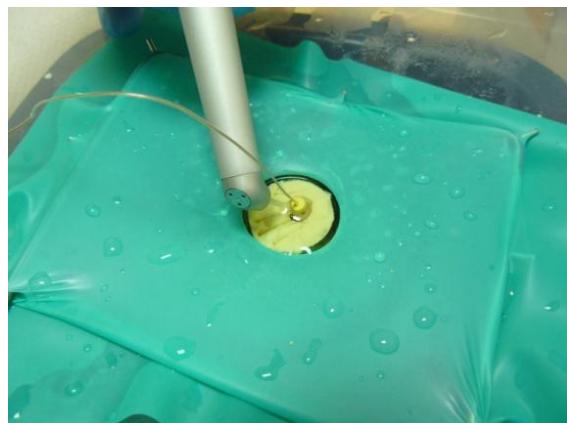
Температурните измервания се извършват с цифров термометър FLUKE 16 Thermometer, Fluke corporation САЩ, куплиран със специално изработен термосензор (термодвойки Type K) с точност $\pm 0,1^\circ\text{C}$ за диапазона от 20°C до 80°C . Времето за установяване на термодинамично равновесие е само 200 ms и това се дължи на изключително малката маса на сензора ($< 5\text{ mg}$). В резултат на това е възможно абсолютно точното отчитане на температурата на всяка секунда (на 1000 ms).



Фиг. 1. Опитна постановка – зъбна проба, поставена в системата за термостатиране. В пулпната камера на пробата е поставена термометричната система.

Er:YAG лазерна обработка на кореновите повърхности

Букалните и лингвальните коренови повърхности ($n = 30$) на зъбите са обработени с Er:YAG лазер (2940 nm) – Lite Touch, Syneron Dental, Israel, накрайник – chisel tip, в контактен режим, с непрекъснато движение в апико-коронарна посока и тъгъл на накрайника $10\text{--}15^\circ$ спрямо кореновата повърхност (фиг. 2). Настройките на юнита са както следва – 100 mJ и 50 Hz (общо 1,5 W) и постоянно водно охлаждане.



Фиг. 2. Er:YAG лазерна обработка на кореновите повърхности.

Статистически анализ и обработка на опитните данни

Статистическият анализ се осъществява с помощта на SPSS 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL, САЩ) и PraphPad Prism 3.0 (PraphPad Software, Inc, CA, САЩ). Данните са подложени на детайлен и на сравнителен анализ. След проверка на разпределението за нормалност на променливите с теста на Kolmogorov-Smirnov се избира подходящият статистически анализ. При нормално (Гаус-Лапласово) разпределение на показателите се използва параметричният t-критерий на Стюдент за свързани и независими извадки (t-test for paired and independent samples) за определяне на статистически значимата разлика между относителните дялове и средните величини в групите при ниво на значимост $p < 0,05$.

При сравнение на петте групи с опитни резултати се прилага еднофакторен вариационен анализ One Factor ANOVA (One Way ANOVA).^{6,7} Задава се нивото на статистическо достоверно различие и се провежда детайлен анализ за установяване на различията между групите чрез Bonferroni's Multiple Comparison Test.⁸

Данните са представени във формата ($\text{Mean} \pm \text{SDM}$), където Mean е средна стойност, а SDM е стандартно отклонение на тази стойност.

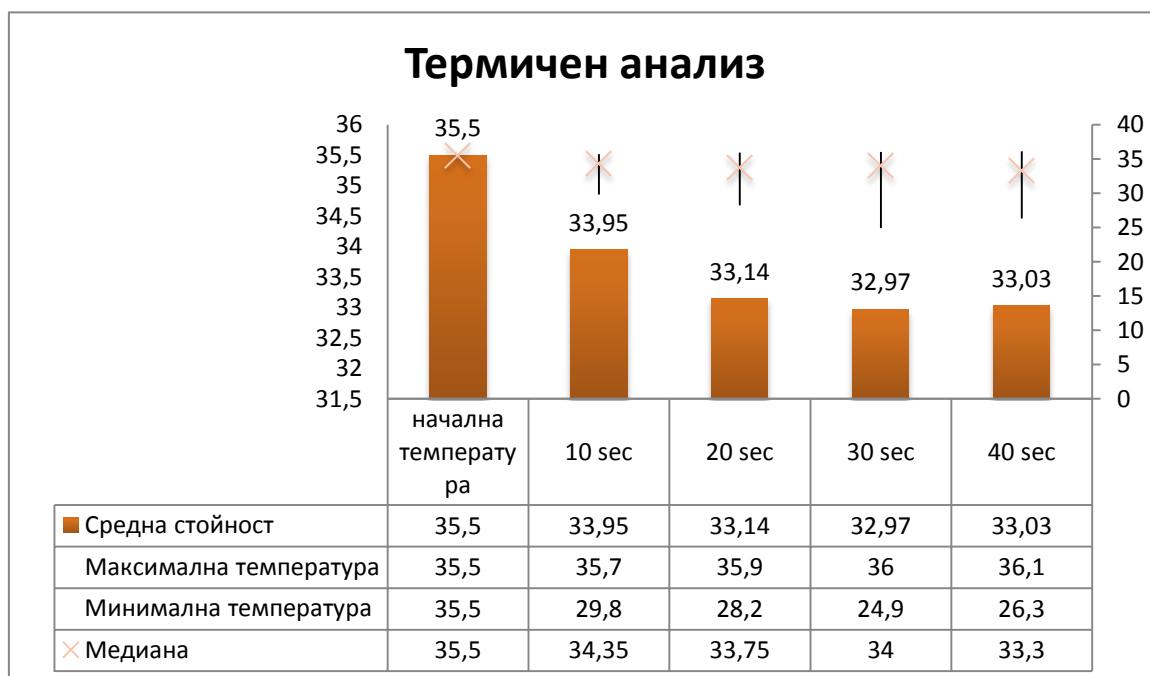
Резултати

Фигура 3 представя резултатите от термичните измервания по време на Er:YAG лазерното третиране на кореновата повърхност. Средните стойности на температурите, измерени след началото на третирането са по-ниски в сравнение с изходната температура от $35,5^\circ \text{C}$. Термичният анализ показва следните средни стойности на температурата – $33,96 \pm 1,40^\circ \text{C}$, $33,14 \pm 2,09^\circ \text{C}$, $32,97 \pm 2,76^\circ \text{C}$ и $33,03 \pm 03^\circ \text{C}$ съответно на 10-ата, 20-ата, 30-ата и 40-ата секунда от началото на обльчването. При анализа на данните с One Factor ANOVA (One Way ANOVA) се установи статистически значима разлика между групите, която се подложи на детайлен анализ чрез Bonferroni's Multiple Comparison

Test. Резултатите от теста са представени в таблица 1. Температурата намалява значително след 10, 20, 30 и 40 секунди работа в сравнение с изходната температура. Въпреки това не се отчита статистически значима разлика между отделните времеви интервали.

Табл. 1. Детайлен анализ на данните чрез Bonferroni's Multiple Comparison Test.

Bonferroni's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	P value
Control vs 10s	1,55	P < 0,05
Control vs 20s	2,36	P < 0,001
Control vs 30s	2,52	P < 0,001
Control vs 40s	2,47	P < 0,001
10s vs 20s	0,81	P > 0,05
10s vs 30s	0,97	P > 0,05
10s vs 40s	0,92	P > 0,05
20s vs 30s	0,16	P > 0,05
20s vs 40s	0,10	P > 0,05
30s vs 40s	-0,05	P > 0,05



Фиг. 3. Термичен анализ на промените в температурата на 10, 20, 30 и 40 секунди след началото на обработка на кореновите повърхности с Er:YAG лазер.

Обсъждане и изводи

Основният принцип на действие на лазерния лъч с биологичните тъканите е фототермичният ефект, при който лазерната енергия се трансформира в топлина. Когато в таргетните тъкани, съдържащи вода, температурата достигне 100° С, се получава изпарение на водните молекули, процес, който се нарича абляция (табл. 2). В твърдите тъкани като емайл, дентин, цимент, зъбен камък изпарението на водните молекули води до увеличаване на обема в тъканите, микроексплозия в тях и отстраняването им.⁹

Табл. 2. Лазерна енергия и термични ефекти върху денталните меки тъкани.

Тъканна температура (°C)	Наблюдаван ефект
37-50	Хипертермия; бактериална инактивация
>60	Коагулация, денатурация на протеините
70-90	Свързване на раневите ръбове на меките тъкани
100-150	Изпарение, абляция
>200	Карбонизация; тъканно овъгливане

Er:YAG лазерът със своята дължина на вълната от 2940 nm има най-добра абсорбция от водните молекули и следователно може да се използва както в меки, така и в твърди тъкани. Множество изследвания показват неговата ефективност в пародонталното лечение при почистване на пародонтални джобове, гингивектомия и френулотомия, пародонтални хирургични манипулации, бактериална деконтаминация, отстраняване на зъбен камък.³⁻⁵

Имайки предвид принципа на действие в тъканите от голямо значение е повишението на температурата по време на

лечението. Резултатите от нашето изследване показват, че вътрепулпната температура не се повишава значително по време на скейлинг и роот планинг с Er:YAG лазер.

Върху увеличението на вътрепулпната температура оказват влияние следните фактори: начина на излъчване на енергията от лазерното устройство – като прекъснат или непрекъснат импулс, начинът на работа – в контактен или безконтактен режим, дължината на вълната на лазерния лъч, наличието на водно и въздушно охлаждане по време на работата, продължителността на облъчване на тъканите, скоростта на движение на ръката на оператора.¹⁰

Er:YAG лазерът излъчва енергията си под формата на прекъснати импулси, което позволява между отделните импулси да има време за тъканна релаксация, при която температурата в тъканите се нормализира.¹¹

Процедурата се извършва в контактен режим, но с непрекъснато движение от страна на оператора. При липса на такова движение може да се получи термично увреждане на тъканите поради голямото натрупване на топлина в тях.

Дължината на вълната на Er:YAG лазерът е 2940 nm, което съвпада с пика на абсорбция от водните молекули. Това определя високия абсорбиционен коефициент на Er:YAG лазера от твърди и меки тъкани, което води до много малка дълбочина на пенетрация на енергията в тъканите от порядъка на няколко микрона. Благодарение на това не се стига до нежелани термични ефекти върху околните на третираното поле тъкани.¹²

Системата е снабдена с непрекъснато водно охлаждане, което не позволява прегряването на тъканите.

Времето на облъчване е от особено значение за акумулирането на топлина в тъканите и евентуалното им термично увреждане. Резултатите от нашето проучване сочат, че в рамките на 40 сек. интервал от време има значимо намаление в стойностите на вътрепулпната температура. Тези данни съответстват на резултатите от други *in vitro* изследвания, при които отново няма прекомерно увеличение на температурните стойности в пулпата.¹³⁻¹⁵

Изводи

При спазването на определените условия не се получава увеличение на вътрепулпната температура в 40 секунден интервал от време на почистване и заглааждане на кореновите повърхности с Er:YAG лазер.

Библиография

1. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. American Academy of Periodontology. J Periodontol. 2000;71(5 Suppl):853-5.
2. Ewen SJ. A photomicrographic study of root scaling. Periodontics. 1966;4(5):273-7.
3. Hakkı SS, Berk G, Dundar N, Saglam M, Berk N. Effects of root planing procedures with hand instrument or erbium, chromium:yttrium-scandium-gallium-garnet laser irradiation on the root surfaces: a comparative scanning electron microscopy study. Lasers Med Sci. 2010;25(3):345-53
4. Akiyama F, Aoki A, Miura-Uchiyama M, Sasaki KM, Ichinose S, Umeda M, et al. In vitro studies of the ablation 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.
5. Aoki A, Watanabe H, Namiki T, et al. Periodontal soft tissue management with a high pulse rate Er:YAG laser. Int Con Series 1248. 2003: 367-369
6. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 10: further nonparametric methods. Crit Care. 2004; 8(3):196-9.
7. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 9: one-way analysis of variance. Crit Care. 2004; 8(2):130-6.
8. Aickin M, Gensler H. Adjusting for multiple testing when reporting research results: the Bonferroni vs Holm methods. Am J Public Health. 1996; 86(5): 726-728.
9. Sasaki KM, Aoki A, Ichinose S, Ishikawa I. Ultrastructural analysis of bone tissue irradiated by Er:YAG Laser. Lasers Surg Med. 2002;31(5):322-32.
10. Convissar R. Principles and practice of laser dentistry. 2011:12-26
11. Choi B, Welch AJ. Analysis of thermal relaxation during laser irradiation of tissue. Lasers Surg Med. 2001;29(4):351-9.
12. Hibst R, Keller U. Experimental studies of the application of the Er:YAG laser on dental hard substances: I. Measurement of the ablation rate. Lasers Surg Med. 1989;9(4):338-44.
13. Theodoro LH, Haypek P, Bachmann L, Garcia VG, Sampaio JE, Zezell DM, et al. Effect of ER:YAG and diode laser irradiation on the root surface: morphological and thermal analysis. J Periodontol. 2003;74(6):838-43.
14. Keller U, Stock K, Hibst R. Morphology of Er:YAG-laser-treated root surfaces. SPIE Proceedings: 3192. 1997
15. Keller U, Hibst R. Experimental removal of subgingival calculus with the Er:YAG laser. SPIE Proceedings: 2623. 1996

Дорзална симпатектомия – основна терапевтична опция при пациенти с палмарна хиперхидроза (Обзор)

А. Янкулов, А. Учиков, К. Мурджев, А. Чапкънов, И. Димитров, А. Баташки, Г. Мехемд
Катедра по специална хирургия, Медицински университет – Пловдив, България

Увод

Ексцесивното потене или хиперхидрозата е социално значим проблем, често подценяван поради неправилно оценена-та му честота, който придобива все по-голяма известност във връзка с възможността за различни терапевтичните опции [1]. Заболяването е познато от дълбока древност, като Хипократ въвежда термина hidroa, който е преведен от гръцки на латински и английски като sudamina. Тези два термина дават съвременното наименование на проблема – хидроза или потомоторна функция.

Целта на лечението при пациенти с хиперхидроза е да премахне причината довела до ексцесивното потене, да се третира вторичния дерматит и неговите усложнения, поучени в резултат на обилното изпотяване, както и да се намали количеството на отделения от потните жлези секрет [2].

Определение и епидемиология

Хиперхидрозата е заболяване, при което се нарушават регуляторните механизми на процесите участващи в потоотделянето. Когато тези промени не се предизвикани от системно заболяване, говорим за първична хиперхидроза, докато вторичната хиперхидроза е предизвикана от инфекции, злокачествени заболявания, неврологични или ендокринни нарушения, увреждания на гръбначния стълб и др. [2].

Първичната хиперхидроза може да засегне различни части от тялото, като крацио-фациалната област, ръцете, краката и аксилиите [3]. Когато нарушението на потоотделянето е ограничено само в областта на дланите говорим за палмарна хиперхидроза. Първичната палмарна хиперхидроза е заболяване при което се наблюдава значително потене на ръцете над физиологичните нужди, изострящо се в състояние на стрес и страх [4]. То се проявява от ранна детска възраст и засяга първоначално горните крайници, като по-късно може да се прояви и в областта на краката и подмишниците.

Последните проучвания сочат, че от този проблем страдат от 0-6,1% от жителите на Западна Европа, 2,8% от населението на САЩ и 3% от популацията в Азиатските държави [3]. В 57 % от случаите се касае за фамилна предиспозиция. Деца на родители с хиперхидроза имат 25% шанс да наследят това заболяване, като начина по който то се предава е автозомно доминантен [1]. Женският пол е засегнат в по-голям процент, като причините за това най-вероятно се крият в особеностите вегетативната нервна система [3].

На базата на събранныте данни от 180 пациенти претърпели торакоскопска симпатектомия, Doolabh и сътр., установяват, че по-голямата част от тях страдат от палмарна и плантарна хиперхидроза,

около 15-20% от тях са с палмарна и аксиларна хиперхидроза, от 5 до 10% страдат от изолирана аксиларна хиперхидроза и по-малко от 5% са с краинофациална хиперхидроза [5]. Идентично е разпределените на пациентите в проучването на Rodriguez и кол., които изследват резултатите от торакоскопска симпатектомия при 406 болни [3].

В терминологията на хирургичното лечение на палмарната хиперхидроза се използват следните наименования, които са световно приети:

- Видео-асистирана торакоскопска хирургия (BATX или VATS) – процедура, при която плевралната кухина на пациентите се оглежда с помощта на камера.
- Симпатектомия – хирургична интервенция при която симпатиковата верига е резецирана, остранена или разделена.
- Симпатикотомия – хирургична манипулация при което симпатиковата верига е прекъсната.
- T2 симпатектомия – резекция на T2 симпатиковия ганглий, чрез резекция на симпатиковата верига, разположена между средата на второ и трето ребро.
- T2 симпатикотомия – отделяне на T2 ганглии от симпатиковата верига, чрез прекъсване на последната от средата на 2-ро ребро до средата на 3-то ребро.
- Разделна белодробна вентилация – интубация с двупросветна интубационна тръба или с помощта на бронхиален блокер.

Терапевтични опции

В началото на развитието на медицината, с оглед проучване на патогенезата на различните заболявания, много лекари се използвали еликсири от атропинови растения, които подобрявали състоя-

нието на пациентите с хиперхидроза [1]. Нежеланите ефекти от страна на тези препарати свързани със седация, констипация и сухота в устата са довели до изваждането им от употреба. В днешно време се използва само крем или рол-он от 0,5% разтвор на гликопиролат за третиране на краинофациална хиперхидроза [6]. Неудобството на метода е свързано с необходимостта от нощно аплициране на 20% алуминиев хлорид, разтворен в етилов алкохол за 5 дни, като крайния резултат е само временен.

Средства против изпотяване под формата на дезодоранти, репеленти и ролон, съдържат метални соли, най-често алуминиев хлорид, които блокират каналчетата на потните жлези, както и водят до атрофия и дев скуларизация на жлезите [1]. Нуждата от използването на допълнителни покриващи материали под формата на кърпи, тениски или чорапи за 8 часа, както и необходимостта от повтаряне на процедурата най-малко два пъти в седмицата, съчетани с ниската ефективност при тежки форми, прави тези препарати непривлекателни за лечение на пациенти с хиперхидроза.

Йонтофорезата е терапия, за която е необходимо специално оборудване, повтаря се всеки ден в продължение на месец, води в края на лечението до компенсаторно потене, често оплакванията рецидивират [7]. Изброените по-горе недостатъци правят метода непривлекателен за лечение на пациенти с палмарна хиперхидроза.

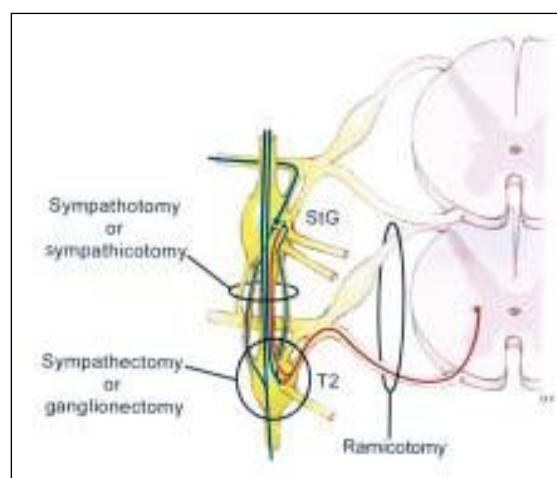
Терапия на аксиларна хиперхидроза с Ботулинов токсин тип А е позволена от Американската агенция за контрол на храните и лекарствата през 2004 г. [1]. Този вид терапия е доста обещаваща като нов метод за лечение на палмарната

хиперхидроза поради факта, че се прилага с помощта на ниско инвазивни методики, със сравнително висока ефективност и малко странични ефекти [8]. Дозата на ботулиновия токсин е 50 или 100 U на зона засегната от хиперхидрозата, разтворен в 0,9% физиологичен серум, като ефекта се наблюдава на 2-рия ден след апликацията, в следващите две седмици все още има остатъчно потене, като продължителността на терапевтичния отговор е около 7 месеца, в зависимост от индивидуалните особености на пациентите [9]. Нежеланите реакции от ботулиновата апликация са свързани с дискомфорта от инжекциите, което налага използването на аналгезия под различна форма, както и с възможността от разпространение на токсина към нервно-мускулните синапси на съседните мускули [10]. Клинически този страничен ефект се изразява в нарушена конвергенция между палеца и показалеца. Този нежелан ефект може да се избегне чрез интравремално вкарване на агента и намаляване на дозата.

Хирургично лечение

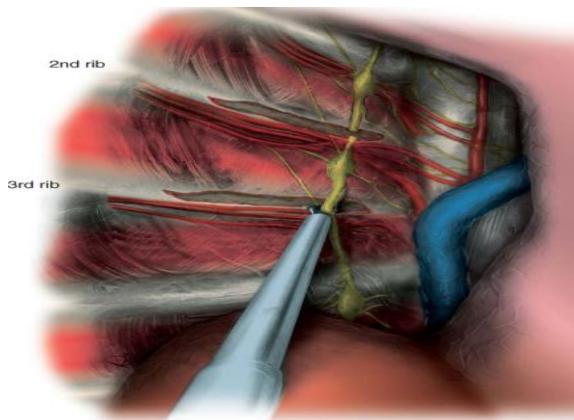
Първите съобщения за резекция на симпатиковата верига датират от далечната 1920 г., като първата ендоскопска симпатектомия е публикувана през 1942 г., от Hughes [11]. Ендоскопската симпатектомия е средство на избор при автономни нарушения като първична хиперхидроза, социални фобии, изчертяване на лицето при контакт с непознати, както и при някои съдови заболявания [12]. С въвеждането на BATX процента на усложненията при тази манипулация значително намаляха, тя стана ефективна и сигурна, като при пациенти с палмарна хиперхидроза честотата на

усложненията и неуспех след процедурата варираят от 1,5 до 16%, докато при такива с аксилярна хиперхидроза достигат до 65% [13]. Развитието на ендоскопските манипулации, съпроводени с усъвършенстването на апаратурата, направиха видео-торакоскопската симпатектомия лесно осъществима, позволяваща отлично визуализиране на симпатиковата верига и нейната резекция [11]. На фигура 1 е представена схематично целта на симпатектомията.



Фиг. 1. АнATOMИЯ на симпатиковата верига и целта на хирургичното лечение. Преганглионерните симпатикови нерви излизат от гръбначния мозък от нива от T1 до L2-3, преминават през над и подлежащите симпатикови ганглии и иневрират постгангионерните нерви. Често долния цервикален ганглий е свързан с първия торакален и при прекъсването на последния може да се развие като усложнение синдром на Хорнер. Резекцията на симпатиковата верига трябва да се извърши на нивото между T1 и T2 с цел да се намали риска от компенсаторна хиперхидроза в други области на тялото.

На фиг. 2 е представен резецирана T2 верига и предстоящо такова на T3 ниво.



Фиг. 2. Прекъсната T2 верига и резекция на T3 ниво (От Kwong KF, Krasna MJ: Thoracoscopic sympatheticotomy. In Patterson GA [ED]: Operative techniques in thoracic and cardiovascular surgery. New York, WB Saunders, 2004).

В световен мащаб дискутиран е въпросът за нивото на прекъсване на симпатиковата верига. Повечето автори предпочитат прекъсването да става на ниво T2 и/или T3, поради факта, че тези ганглии именно участват в инервацията на горните крайници [4]. Счита се прекъсване на веригата на нивото на T2 ще доведе до повлияване на хиперхидрозата, но може да има като нежелана реакция денервация на лицето и екстремно изсушаване на ръцете. В свое проучване Schmidt и сътр., установяват, че прекъсване на симпатиковата верига, на ниво различно от T2 ще намали честотата на компенсаторното потене [14]. Lin и Wu смятат, че в инервацията на кожата ръката участват само единични влакна, изхождащи директно от T2 и T3 ганглии [15]. Те дори допускат, че тези ганглии не вземат директно участие в патогенезата на палмарната хиперхидроза. Добрите резултати от резекцията на T2-T3 нива се дължи на факта, че от T4 ганглия към горните два отиват нервните окончания участващи в инервацията на

кожата на ръката. Поради тази причина, те препоръчват прекъсване на симпатиковата верига само на ниво T4.

В свое рандомизирано проспективно проучване Liu и съвт. сравняват T3 с T2-4 прекъсване на симпатиковата верига при 232 пациенти с палмарна хиперхидроза [4]. Те установяват, че тежко по степен компенсаторно потене се наблюдава при групата пациенти с резекция на ниво T2-4. Нивото на удовлетвореност е по-високо при пациентите подложени на T3 резекция. Общата успеваемост и при двете групи по отношение повлияване на симптомите на палмарна хиперхидроза е 100%. В тази връзка, те препоръчват прекъсване на симпатиковата верига само на едно ниво с оглед намаляване на усложненията.

Противно на изложените по-горе твърдения, Miller и кол. смятат, че прекъсване на симпатиковата верига на ниво T2, с помощта на миниинвазивна торакоскопска техника е ефективно и намалява риска от компенсаторно потене [16]. Те правят това свое заключение на базата на сравнително малък брой пациенти – 41 жени и 9 мъже, като описват усложнения под формата на компенсаторна хиперхидроза при 12% от случаите.

В свое проспективно рандомизирано проучване Yazbek и сътр. сравняват симпатектомия на ниво T2 с тази на ниво T3 [17]. Техният материал се базира на 3 годишен опит с 60 пациента. Болните са проследени 20 месеца след операцията и са изследвани по отношение на ефекта от самото лечение, честотата и степента на компенсаторното потене и неговата еволюция, както и по отношение на качеството на живот. Получените от тях резултати сочат, че честотата на компенсаторно потене е по-малка при

пациенти с T3 симпатектомия, докато качеството на живот на пациентите е статистически съпоставимо, независимо от нивото на прекъсване на веригата.

Katara и кол. публикуват проучване, сравняващо T2 резекцията с T2 и T3 симпатектомията [18]. По отношение ефикасността (100% от случаите), рецидивите (при нито един от оперираните), честотата на компенсаторната хиперхидроза (повече от 80% от случаите), тежестта на компенсаторната хиперхидроза (нито един тежък случай) както и по отношение на удовлетвореността на пациентите от операцията (> 80% от случаите) двата метода не се различават по между си.

Във връзка с намаляване на честота на усложненията след хирургичното лечение на палмарната хиперхидроза, Li и състр. предлагат интраоперативно мониториране, с помощта на Доплер ехография и измерване на кожната температура на ръката при прекъсване на симпатиковата верига [19]. Те започват трансекцията от T4 ниво и при намаляване на кръвотока под 30% и кожната температура под 1,5° С манипулацията се прекратява. Ако не се постигнат тези параметри, нивото се премества с едно нагоре. С помощта на този метод, те прекъсват само T4 ганглия при 76% от пациентите, T4+T3 при 23% от пациентите и T2-T4 при 1%. При всичките пациенти симптомите изчезват след манипулацията, удовлетвореността е повече от 92%, а честотата на компенсаторната хиперхидроза в различните и форми е малко над 20%.

На базата на литературните публикации за анатомичните особености на симпатиковата верига [13], Kim и съавт. предлагат извършването на т. нар. рамикотомия на ниво от T3 до T4 с цел по-

добряване на резултатите от хирургичното лечение [20]. Те смятат, че този метод е ефикасен не само за постигане на по-висок процент ефективност, но и при пациенти при които анатомичните особености не позволяват лесно да севизуализира симпатиковата верига-например такива с наднормено тегло.

В експериментален модел с прасета, Oliveira и кол., извършват рамикотомия и установяват, че в първите 100 следоперативни дни не се наблюдава регенерация на нервните влакна [21]. След 135 ден се развива подобен процес, които води до образуване на колагенови връзки между трансекционите нерви. Именно на тях според авторите се дължи макар и ниския процент на рецидив след торакоскопска симпатектомия и препоръчват поставяне на синтетини материали като говежди перикард например за превенция от подобен процес.

Предимството на видео-асистираната симпатектомия е безспорно, като Murphy и съавт. в своя публикация сравняват използването на един и два портова ендоскопска техника [11]. По отношение на болничния престой, честотата на постоперативния пневмоторакс и необходимостта от поставяне на гръден дрен, еднопортовата техника е статистически за предпочитане пред тази с два порта. По отношение на удовлетвореността на пациентите двете техника с идентични.

В свое проспективно сравнително проучване Ambrogi и състр. сравняват две групи пациенти с палмарна хиперхидроза-такива третирани с Ботулинов токсин A и такива подложени на ендоскопска симпатектомия [8]. Получените от тях резултати демонстрират значителна удовлетвореност на пациентите по отношение на качеството на живот след

торакоскопското лечение в сравнение с консервативния подход. Това проучване е доказателство за предимството на хирургията като дефинитивен подход при лечението на пациенти с палмарна хиперхидроза.

Резултати и усложнения

Резултатите от ендоскопската торакална симпатектомия са със сравнително висока степен на ефективност по отношение на удовлетвореността на пациентите с палмарна хиперхидроза. Walles и кол. в свое проучване проследяват за период от 10 години именно ефективността на хирургичното лечение [22]. В 53% от случаите се наблюдават ниска към средно изразена рецидивна палмарна хиперхидроза, съпроводена от компенсаторно потене и обилна саливация съответно при 60% и 33% от случаите. За проследения период 47% от пациентите са удовлетворени от хирургичната намеса, за сметка на 40%, които са разочаровани. Противоречивите резултати на авторския колектив са свързан със сравнително малкия брой пациенти и извършване само на един вид симпатектомия, а именно T2-T3 без да са съобразени анатомичните особености на симпатиковата верига.

Jeganathan и съавт. представят своите резултати при ендоскопска торакална симпатектомия извършена при 163 пациенти с различни форми на хиперхидроза [23]. При пациентите с палмарна хиперхидроза, които представляват 41% от изследваната група, ефективността на процедурата е най-висока – 98,5%, като рецидив се наблюдава при едва 4,6% от пациентите. Качеството на живот се е подобрило при 85% от пациентите, като при едва 15% се описва неудовлетвореност поради влошени качество на живот,

свързано с компенсаторно потене.

Kwong и сътр. правят ретроспективен стратифициран анализ на 306 пациенти с палмарна хиперхидроза и лицева такава за период от 6 месеца [24]. При пациентите с палмарна хиперхидроза предоперативния индекс на качеството на живот е 2,0, а постоперативния е 0,4, като разликата между тях е статистически значима. По отношение на фациалното потене подобрението в качеството на живот е от 2,6 предоперативно до 1,0 след операцията. Компенсаторното потене е свързано според авторите с нивото на прекъсване на веригата, като на ниво T3-T4 процента е най-нисък, а най-висок е когато симпатикус е прекъснат на три нива.

За оценка на ефективността от торакоскопската симпатектомия Kumagai и кол. използват въпросника SF-36 за оценка на качеството на живот на пациентите с палмарна хиперхидроза следоперативно [25]. Проследяването е извършено на 1,3 и 6-ти постоперативен месец и установява, че независимо от усложнения като компенсаторна хиперхидроза, ендоскопската торакална симпатектомия си остава сигурен, безопасен и ефективен метод за дефинитивно лечение на пациенти с палмарна хиперхидроза.

Dewey и съавт. проследяват 170 пациента с различни форми на хиперхидроза 1 година след извършване на ендоскопска торакална симпатектомия [26]. Те установяват, че при пациенти с T2 симпатектомия, по повод лицева или скалпова хиперхидроза, процента на компенсаторно потене е по-висок, в сравнение с пациентите с аксилярна и палмарна. При прекъсване на веригата на ниво T4 процента на компенсаторно потене е 16,8, а

на ниво T3 е 48,8%. В тази връзка те доказват, че удовлетвореността на пациентите с аксилярна и палмарна хиперхидроза е по-висока от тези с лицева такава, поради по-ниския процент на странични реакции.

Ролята на торакалната симпатектомия при пациенти със синдром на Рейно е проучена от Maga и сътр. [27]. С помощта на лазерна доплерова метрия на кръвотока и степента на напълненост на съдовете на пациентите претърпели симпатектомия, те сравняват ефекта на лечението отнесено към кръвотока на здрави хора. При описаните 25 пациента, параметрите при пациентите претърпели хирургична намеса с еднакви с тези на здрави хора. Едва на 5-ата година след операцията се наблюдава леко възвръщане на симптомите на болестта на Рейно, но степента е едва 28% от предоперативно.

За обективизиране на ефективността от хирургичното лечение на пациенти с палмарна хиперхидроза и свързаните с нея усложнения, Bonde и съавт. използват специална капсула, с помощта на която измерват степента на потене на лявата половина на тялото при 29 и 40° C, пред и постоперативно [28]. За сметка на наличното компенсаторно потене следоперативно, при пациентите след хирургичната намеса има статистическа значима разлика по отношение на степента на потене на дланта. Нивото на симпатектомия при изследваната група от 17 болни е T2-T3.

Ramos и кол. в свое проучване описват ролята на ендоскопската торакална симпатектомия за намаляване на чувството на страх при пациенти с първична хиперхидроза [29]. Извършвайки T2-T3 при болни с палмарна и T2-T4 при паци-

енти с аксилярна хиперхидроза, те установяват с помощта на въпросник предоперативно и 12-ия месец след операцията нивото на страх при пациентите. Те установяват, че хирургичната манипулация не е ефективна само по отношение на хиперхидрозата, но има и статистическа значима ефективност по отношение на нивото на тревожност.

Компенсаторното потене е най-честото усложнение при пациенти подложени на хирургично лечение на палмарна хиперхидроза, като се развива при 30-75% от тях, като в тежка форма се среща при едва 2-3% [30]. С оглед избягване на това усложнение, чиято етиология е свързана с прекъсването на симпатиковата верига, Fibla и съавт. предлагат не директно прекъсване на веригата, а само нейното клипсиране [31]. По този начин при развитие на рецидив на хиперхидрозата или трудно поносимо компенсаторно потене, авторите предлагат повторна ендоскопска процедура, целяща премахване на клиповете. Според тях тази повторна манипулация е безопасна и ефективна по отношение компенсиране на нежеланите ефекти.

Според Sugimura и сътр., по-висока честота на компенсаторно потене се наблюдава при T2-T3 или T2 групите, отнесено към T3-T4 симпатектомия [32]. Те използват идентична техника както Fibla и кол., като при интолерабилна компенсаторна хиперхидроза отстраняват клиповете. Други причини за отстраняването на клиповете са развитието на анхидроза на горните крайници, липсата на ефект от лечението или други нежелани реакции. Средно след 11,0 месеца от хирургичната намеса се налага новата операция.

Според Efthymiou и Thorpe, причините за компенсаторното потене са свърза-

ни с обема на прекъснатата верига, като те съобщават за първи път за случай на успешно третирано компенсаторно потене, чрез ендоскопско инжектиране на Ботулинов токсин А под мястото на прекъсната верига [33]. При пациента, резултатите са много добри, като на кратко време след въвеждането на токсина не се наблюдавало потене на долните крайници и тялото. След 12 месеца от манипулацията, поради ново появило се потене на левия крак е извършена повторна ендоскопска манипулация, целяща прекъсване на T4-T6 симпатикова верига. В резултат на последната процедура, болният повече не проявил симптоми на компенсаторно потене.

Miller и кол. смятат, че честотата на компенсаторна хиперхидроза би намаляла, ако симпатектомията се извършва само на ниво T2, както и ако се въведе като противопоказание за извършването ѝ напредналата възраст на пациентите и по-високия body mass index[34].

Описвайки 940 пациента с претърпяна ендоскопска симпатектомия по повод палмарна хиперхидроза, Gossot и съавт, проучват честотата на т. нар. ранни усложнения – тези, които възникват още по време на болничния престой на пациентите [35]. Средният болничен престой на пациентите с едноетапна хирургична намеса е бил 1,1 дни, а при тези при които контролатералната симпатектомия е извършена на следващия ден е 2,3 дни. Усложнения са описани при 5,3% от случаите и са свързани с кървене от интеркосталните вени, овладяно торакоскопски. При 1,3% от пациентите се развива пневмоторакс след маехане на дрена, при един пациент малък плеврален излив, а при четириима пациенти се появява постоперативно синдром на Хорнер,

който търпи обратно развитие на 3-тия месец.

Според Kim и сътр. най-честата причина за развитие на рецидив на хиперхидрозата е некоректно извършената хирургична манипулация [36]. Те описват общо 36 случая на ре-симпатектомия, като най-честата находка е интактна симпатикова верига, непълно прекъсване на вреигата, частично възстановяване на веригата, неправилно локализиране на ганглиите, разместяване на клиповете. Неясни остават причините при едва 5 от пациентите (13,8%).

Westphal и кол. в свои труд описват два случая на пациенти при които след извършена ендоскопска дорзална симпатектомия се развива депигментация на кожата в областта на денервирания участък, 8 месеца след хирургичната намеса [37]. Според авторите причината за това явление може да се търси в ролята на симпатиковата нервна система в процесите на оцветяване на кожата.

Идентични кожни усложнения описват и Massad и сътр., при 17 годишна пациентка [38]. След извършена T2-T4 симпатектомия по повод палмарна и плантарна хиперхидроза, в областта на десния T4 дерматом – съответстващ на дясната гърда се развива еритемо-булезен обрив. След приложение на противовирусни медикаменти обривът търпи обратно развитие, което кара авторите да смятат, че наличието на латентна инфекция с Херпес Зостер вирус е довела до тази еднострранна кожна промяна.

Едни от най-тежките усложнения след дорзалната симпатектомия са съдечните. Макар и малко като процент в някои случаи те могат да бъдат фатални. O'Conner и съавт. описват случай на внезапно спиране на сърдечната дейност на

пациент след извършена T2-T4 симпатектомия по повод тежка палмарна и плантарна хиперхидроза [39]. Според авторите възрастта и наличната бронхиална астма може да са свързани с повишенната vagусова функция довела до развитието на това усложнение при описанния пациент. В тази връзка наличието на ясно обяснени усложнения от страна на сърдечно-съдовата система до които може да доведе ендоскопската симпатектомия трябва да бъдат включени в комплекса за информирано съгласие на пациентите.

С помощта на 24 часов Холтер мониториране на пациентите преди и на 6-ия месец след операцията, Cruz и сътр., доказват ролята на симпатектомията върху сърдечно-съдовата система [40]. Повишаването на vagusnата и общата сърдечна автономна активност активност, както и намаляване на симпатиковата активност са кардио-свързаните ефекти на дорзалната симпатектомия. С помощта на функционално изследване на дишането, ехокардиография на лява сърдечна половина и оценка на контрактилната миокардна функция в покой и натоварване, Cruz и кол., доказват, че по отношение на кардио-пулмоналната система, дорзалната симпатектомия е напълно безопасна процедура [41].

С оглед по обстойно проучване на късните кардио-пулмонални ефекти след хирургията на пациенти с хиперхидроза, Gonzalez и съавт., установяват, че независимо от нивото и техниката на прекъсване на симпатиковата верига, при всичките 32 пациенти от изследваната от тях група, се наблюдава дълготрайно намаляване на форсирания експираторен обем за една секунда (FEV_1), на форсирания експриаторен обем между 25-75%

от виталния капцит (FEV_{25-75%}) и на дизфузионния капцит на водородния монооксид (DLCO) [42]. Същото се отнася и за сърдечната честота в покой и при физически усилия. Интересен е фактът, че при това изследване не се наблюдава намаляване на обема на кислородна консумация при физически усилия ($V_{O2\max}$), което кара авторите да смятат, че описаните промени се проявяват само когато болните са в покой.

Случай на млад мъж с инфаркт на миокарда след двустранна симпатектомия е описан от Sihoe и сътр. [43]. Причината за развитие на подобно заболяване при млад, физически здрав мъж е неясна, но може да бъде свързана с прекален голямото по степен прекъсване на симпатиковата верига двустранно, а именно от T2-T5.

Ролята на броя и локализацията на торакоскопските портове може да има значение за честотата на ранните усложнения, болничния престой и постоперативната болка [11]. Използването на локално обезболяване на мястото на поставяне на троакарите е от значение за намаляване на болката и подобряване на качеството на живот на пациентите. Според de Campos и кол., независимо от начина на прекъсване на веригата – чрез електро-коагулация или хромоничен скалпел, нивото на постоперативната болка при пациенти претърпели ендоскопска торакална симпатектомия на 30-ия постоперативен ден е статистически съпоставимо. Идентично е изследването на Weksler и съавт., които доказват предимството на ултразвуковия скалпел пред електро-коагулацията [46]. По отношение на усложненията, двете групи не се различават, но по отношение на удовлетвореността на болните и бързината, с която

се връщат към обичайната си активност, ултразвуковия скалпел е с по-добри резултати. Широко навлязлата в днешно време роботизирана техника намира и приложение лечението на пациентите с палмарна хиперхидроза, като нейното използване не влияе на ефективността и усложненията след хирургичната намеса [47].

Заключение

На базата на проучения литературен материал може да счетем, че видеосистираната ендоскопска торакална симпатектомия е ефективен, безопасен и средство на избор, като метод за дефинитивно лечение на пациенти с палмарна хиперхидроза. Ултразвукова резекция или клипсиране на на ниво T2-T3 е с най-малка честота на компенсаторно потене и рецидив и е уместно при третиране на пациенти с този нарушащ качеството на живота на болните проблем.

Книгопис

1. Eisenach JH, Atkinson JLD, Fealy RD. Hyperhidrosis: Evolving therapies for a well establish problem. Mayo Clin Proc 2005;80(5):657-666
2. Khurana R. Acral sympathetic dysfunction and hyperhidrosis. In: Low PA, ed. Clinical Autonomic Disorders. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1997:809-818
3. Rodriguez PM, Freixinet JL, Hussein M et al. Side effects, complications and outcomes of thoracoscopic sympathectomy for palmar and axillary hyperhidrosis in 406 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2008;34(3):514-519
4. Li X, Tu YR, Lai FC et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: a randomized control trial comparing T3 and T2-T4 ablation. Ann Thorac Surg 2008;85(5):1747-1751
5. Doolabh N, Horswell S, Williams M et al. Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis: indications and results. Ann Thorac Surg. 2004;77(2):410-414
6. Luh JY, Blackwell TA. Craniofacial hyperhidrosis successfully treated with topical glycopyrrolate. South Med J. 2002;95(7):756-758
7. Akins DL, Meisenheimer JL, Dobson RL. Efficacy of the Drionic unit in the treatment of hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol. 1987;16(4):828-832
8. Ambrogi V, Campione E, Mineo D et al. Bilateral thoracoscopic T2 to T3 sympathectomy versus Botulinum injection in palmar hyperhidrosis. Ann Thorac Surg 2009;88(1):238-245
9. Lauchli S, Burg G. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin A. Skin Therapy Lett. November-December 2003;8(7):1-4
10. Campanati A, Penna L, Guzzo T, et al. Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: results of an open-label study. Clin Ther. 2003;25(1):298-308
11. Murphy MO, Ghosh J, Khwaja N et al. Upper dorsal endoscopic thoracic sympathectomy: a comparison of one- and two-port ablation techniques. Eur J Crdiothorac Surg 2006;30(2):223-227
12. Bischof G, Zacherl J, Függer R et al. Endoscopic transthoracic sympathectomy: current indications and techniques. Eur Surg 2005;37(1):121-6
13. Marhold F, Izay B, Zacherl J et al. Thoracoscopic and anatomic landmarks of Kuntz's nerve: Implication for sympathetic surgery. Ann Thorac Surg 2008;86(5):1653-1658
14. Schmidt J, Bechara FG, Altmeyer P et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for severe hyperhidrosis: impact of restrictive denervation on compensatory sweating. Ann Thorac Surg 2006;81(3):1048—55
15. Lin CC, Wu HH. Endoscopic t4-sympathetic block by clamping (ESB4) in treatment of hyperhidrosis palmaris et axillaries—experiences of 165 cases. Ann Chir Gynaecol 2001;90(3):167—9
16. Miller DL, Force SD. Outpatient microthoracoscopic sympathectomy in patients with palmar hyperhidrosis. Ann Thorac Surg 2007;83(5):1850-3
17. Yazbek G, Wolosker N, Kauffman P et al. Twenty months of evolution following sympathectomy on patients with palmar hyperhidrosis: sympathectomy on T3 level is better than at T2 level. CLINICS 2009;64(8):743-749
18. Katara AN, Domino JP, Cheah WK et al. Comparing T2 and T2-T3 ablation in thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: a randomized control trial. Surg Endosc 2007;21(3):1768-1771
19. Li X, Tu YR, Lin M et al. Minimizing endoscopic thoracic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: guided by palmar skin temperature and laser Doppler blood flow. Ann Thorac Surg 2009;87(2):427-431
20. Kim HD, Hong YJ, Hwang JJ et al. Topographical considerations under video-scope guidance in the T3,T4 levels sympathetic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33(5):786-789
21. Oliveira HA, Ximenes M, Filho FB et al.

- Experimental selective sympatheticotomy (ramicotomy) and sympathetic regeneration. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2009;9(3):411-415
22. Walles T, Somuncuoglu G, Steger V et al. Long term efficiency of endoscopic thoracic sympathectomy: survey 10 years after surgery. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2009;8(1):54-57
23. Jeganathan R, Jordan S, Jones M et al. Bilateral sympathectomy: results and long-term follow-up. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2008;7(1):67-70
24. Kwong KF, Hobbs JL, Cooper LB et al. Stratified analysis of clinical outcomes in thoracoscopic sympatheticotomy for hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):390-394
25. Kumagai K, Kawase H, Kawanashi M. Health-related quality of life after thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2005;80(2):461-466
26. Dewey TM, Herbert MA, Hill SI et al. One year follow-up after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis: outcomes and consequences. *Ann Thorac Surg* 2006;81(4):1227-1233.
27. Maga P, Kuzdzal P, Nizankowski R et al. Long term effects of thoracoscopic sympathectomy on microcirculation in the hands of patients with primary Raynaud disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133():1428-1433.
28. Bonde P, Nwaejike N, Fullerton C et al. An objective assessment of the sudomotor response after thoracoscopic sympathectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):635-641.
29. Ramos R, Moya J, Morera R et al. An assessment of anxiety in patients with primary hyperhidrosis before and after endoscopic thoracic sympathectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30(2):228-231.
30. Molins L, Simon C, Buitrago J et al. Surgical treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *Arch Bronconeumol* 2003;39(Suppl 6):50-56.
31. Fibla JJ, Molins L, Mier JM et al. Effectiveness of sympathetic block by clipping in the treatment of hyperhidrosis and facial brushing. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2009;9(6):970-972.
32. Sugimura H, Spratt EH, Compeau CG et al. Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis: Long-term results and reversibility. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(6):1370-1378.
33. Efthymiou CA, Thorpe JAC. Compensatory hyperhidrosis: a consequence of truncal sympathectomy treated by video-assisted application of botulinum toxin and reoperation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(6):1157-1158
34. Miller DL, Bryant AS, Force SD et al. Effects of sympathectomy level on the incidence of compensatory hyperhidrosis after sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(3):581-585
35. Gossot D, Kabri H, Caliandro R et al. Early complications of thoracic endoscopic sympathectomy: a prospective study of 940 patients. *Ann Thorac Surg* 2001;71(4):1116-1119
36. Kim DH, Paik HC, Lee DY. Video-assisted thoracoscopic re-sympathetic surgery in the treatment of re-sweating hyperhidrosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):741-744
37. Westphal FL, de Campos JRM, Ribas J et al. Skin depigmentation: could it be a complication caused by thoracic sympathectomy? *Ann Thorac Surg* 2009;88(5):e42-43
38. Massad MG, Navaro RA, Rubeiz H et al. Acute postoperative shingle after thoracic sympathectomy for hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2004;78(6):2159-2161
39. O'Conner K, Molin F, Poirier P et al. Cardiac arrest as a major complication of bilateral cervico-dorsal sympathectomy. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2009;8(2):238-239
40. Cruz J, Sousa J, Oliveira AG et al. Effects of endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis on cardiac autonomic nervous activity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(3):664-669
41. Cruz J, Fonseca M, Pinto FJ et al. Cardiopulmonary effects following endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(3):491-496
42. Gonzalez MAP, Serda JH, Suarez PR et al. Long-term cardiopulmonary function after thoracic sympathectomy: Comparison between the conventional and simplified techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(2):405-410
43. Sihoe ADL, Liu RWT, Lee AKL et al. Is a previous thoracic sympathectomy a risk factor for exertional heart stroke? *Ann Thorac Surg* 2007;84(3):1025-1027
44. Fiorelli A, Vicidomini G, Lapuerta P et al. Preemptive local analgesia in video-assisted thoracic surgery sympathectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(3):588-593
45. de Campos JRM, Wolosker N, Yazbek G et al. Comparison of pain severity following video-assisted thoracoscopic sympathectomy: electric versus harmonic scalpels. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2010;10(6):919-922
46. Weksler B, Pollice M, Souza ZBB et al. Comparison of ultrasonic scalpel to electrocautery in patients undergoing endoscopic thoracic sympathectomy. *Ann Thorac Surg* 2009;88(4):1138-1141
47. Rua JFM, Jatene FB, de Campos JRM. Robotic versus human camera holding in video-assisted thoracic sympathectomy: a single blind randomized trial of efficacy and safety. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2009;8(1):195-19

Има ли златен стандарт за оценка на роговицата?

Весела Иванчева

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

e-mail: dr.ivancheva@gmail.com

Въведение

Роговицата е основната статична пречупваща среда на оптичната система на окото, ключова за качеството на зрение. Сложната ѝ асферична форма затруднява осигуряването на прецизна качествена (векторен анализ) и количествена (диоптрична стойност, елевация) информация за нея, а на клетъчно ниво доскоро корнеята можеше да бъде изследвана единствено екс виво след вземане на биопсия. Роговичната топография дава информация за формата и пречупващата сила на роговицата. Плачило-базираният ѝ вариант е класическа методика, присъстваща във всички топографски системи, самостоятелно или в комбинация с елевационния подход (1,6,7,10,11). Системата се базира на принципа на кератоскопията, анализират се 256 ± 360 точки около циркумференцията на всеки проектиран пръстен на Плачило. Специален векторен анализ позволява определяне на пречупващата сила във всяка точка, характеризиране и цветово кодиране на цялата роговица. Интерпретацията става след запознаване с цветните кодове и техните стойности (1,2). Оптичната кохерентна томография (ОКТ) е водеща методика за образна диагностика със способност за изобразяване на биологични тъкани на живо при висока резолюция. Тя се базира на ниско кохерентна интерферометрия на сноп от инфрачервен диоден лазер ($\lambda \sim 1310$ nm). Получените детайлни срезове на роговицата са кодирани в ус-

ловни цветове (3,4). Предимство е възможността за калкулиране на роговичната дебелина и изготвянето на пахиметрична карта на база лазерни измервания без деформация (5). Доказано е, че има висока повторяемост и възпроизвидимост на резултатите (9). Лазер сканиращата конфокална микроскопия (LSCM) е нов подход за изследване на живо на биологичните тъкани. Уникалните ѝ физични характеристики позволяват визуализация до ниво клетка на всички роговични слоеве, обемна реконструкция и изследване на кръвотока в лимбалните съдове в реално време, както и измервания и изчисляване плътността на клетки и специфични структури.

Цел

Настоящото проучване има за цел да оцени предимствата от комбинирането на трите независими метода за изследване.

Задачи

Основната задача на тази иновативна диагностична концепция е да се осигури възможно най-пълна оценка не само на топографските, а и на микроструктурните характеристики на живата роговица.

Материал и методи

Изследвани са сто очи на 50 здрави индивиди на средна възраст 21 ± 3 г, с рефрактивно отклонение до $\pm 3,0$ d sph/ ± 1 d cyl. Зрителната острота с корекция е $\geq 1,0$. Всеки участник е преминал

предварително пълен очен преглед. Роговичната топография е осъществена с апарат CSO (CM02/CM-P02, EyeTop 2005). Изследването е извършено по стандартен протокол от един изследовател, между 09.0 и 10.0 ч., с цел намаляване на субективни и биологични фактори. Най-качественото изображение при първична обработка е запаметено за допълнителен софтуерен анализ и изгответие на цветно-кодирана рефрактивна топографска карта (стъпка 1.0 D) на предната роговична повърхност. На топографските изображения е измерен радиуса на кривина на роговицата в 7 500 точки в 3 mm, 5 mm и 7 mm зона. Цветните топографски карти са класифицирани като правилен гребен, неправилен гребен, непълен гребен, остров и неопределена форма (8).

Оптичната кохерентна томография е осъществена с OCT-3D Topcon 2000 (латерална резолюция \leq 20 μm , дълбочинна 5 μm) по стандартизиран протокол, като са осъществени 12 радиални (1024 A line) и 3D (6x6 mm, 512x128) сканове на роговицата с центровка на зрителната ос. Роговичните дебелина и кривина са представени като цветно-кодирани карти при референтни меридиани на 90° и на 180°. Стойностите, както и разликите между двата основни меридиана, са сравнени с кореспондиращите стойности от роговичната топография.

Конфокалната микроскопия на живо е извършена с ново поколение лазерен конфокален микроскоп HRTII-RCM. Работата му се базира на диоден лазер от клас I ($\lambda = 670 \text{ nm}$), резолюцията е 1 $\mu\text{m}/4 \mu\text{m}$ (латерална/вертикална), увеличението е до x800. Окото е анестезирано с една капка Alcain (0,5% collyg, Alcon), след което е въведен Tomo-Sar

към роговицата. Изследвана е централната част на роговицата и качествените снимки (без артефакти от движение и компресионни линии) от различните роговични слоеве са селектирани за последващ качествен и количествен анализ. За целите на количествения анализ клетките (на базалния епител, предна, задна строма и ендотел) са преброени с помощта на вградения софтуер на апаратата и е изчислена гъстотата им ($\text{кл}/\text{mm}^2 \pm \text{SD}$).

Резултати и обсъждане

Според пахимертични карти от предносегментната OCT, най-тънката област на роговицата е разположена инферотемпорално спрямо вертекса (Фиг. 2), което е прието за норма от повечето проучвания. Роговицата увеличава плавно дебелината си към периферията. Максималната и дебелина централно е 615 μm , средната измерена стойност е $556 \pm 27 \mu\text{m}$, а минималната 504 μm . На цветно-кодираните елевационни карти средната стойност на радиуса на 180° е $7,74 \pm 0,25 \text{ mm}$, максималната е 8,34 mm, а минималната 7,18 mm. По меридиана на 90° средният измерен радиус е $7,41 \pm 0,27 \text{ mm}$, максималният е 8,0 mm, а минималният – 6,76 mm. Средната разлика в mm между стойностите на радиусите по вертикална и хоризонтала е $0,32 \pm 0,18 \text{ mm}$. Максималната установена разлика е 1,4 mm, а минималната е 0,1 mm.

На цветно-кодираните топографски изображения се вижда прогресиращо оплоскостяване от центъра към периферията с 2-4 Dpt (Фиг. 1 Г, Е). Назалните квадранти са по-плоски от темпоралните. Налице е огледална симетрия между двете очи. В 22% от изображенията се наблюдава характерна находка тип „па-

пийонка” (Фиг. 1А).

Средният радиус на кривина на роговицата е анализиран в милиметри за ефективно търсене на корелация. По вертикалата в 3 mm зона средният радиус на кривина на роговицата е $7,51 \pm 0,33$ mm. Минималният установлен радиус е 6,95 mm, а максималният измерен е 8,4 mm. Средната стойност по хоризонталата е $7,63 \pm 0,28$ mm, максималната – 8,16 mm, а минималната 7,1 mm. Средната разлика на стойностите е $0,16 \pm 0,1$ mm, максималната е 0,61 mm, а минималната – 0 mm. Корелационният анализ показва морфологично сходство на резултата, като елевационната топография дава завишени, а Плачидо базираната-занижени стойности.

Количественият анализ на *in vivo* LSCM показва, че плътността на базалните епителни клетки е 6780 ± 58 кл/mm². Гъстотата на кератоцитите от предната и задната строма е съответно 877 ± 25 кл/mm² и 350 ± 18 кл/mm². Средната установена плътност на ендотелните клетки е 3051 ± 362 кл/mm². Всички получени стойности са в съответствие с резултатите на други автори, изследвали здрави индивиди от същата възрастова група (15).

Качественият анализ на изображенията (Фиг. 3) показва, че базалният епителен слой се състои от мозайка еднородни тъмни клетки със светли граници. Към него прилежи фин суббазален нервен пlexus със средно изразена рефлексивност. Баумановият слой се наблюдава като аморфна структура със слаба рефлексивност. В стромата се визуализират ядрата на кератоцитите като светли полиморфни структури на тъмен фон. Ендотелът се наблюдава като мозайка от хексагонални светли клетки с тъмни

граници.

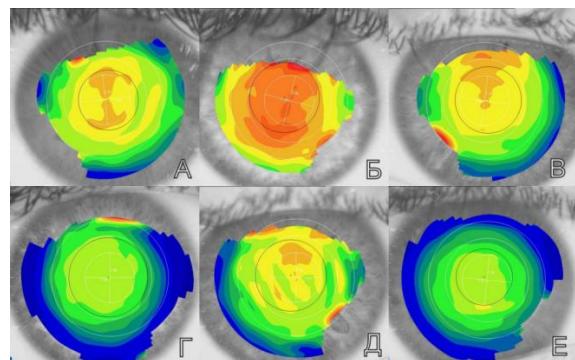
В съвременната офтамологична практика класическото определяне на зрителна острота далеч не е единственият показател при комплексната оценка на зрителната функция. Ключова роля за стабилността и яснотата на зрение има контрастната чувствителност, която пряко зависи не само от оптичните, но и от топографските и микроструктурни качества на роговицата. Независимо, че повечето изследвания на роговицата са във връзка с хирургични процедури, изборът на подходяща методика е важен за всяко рефрактивно решение.

Идеални методики няма, но в търсене на „златен стандарт” за изследване на роговицата е разработена концепция за комбиниране на предносегментна оптична кохерентна томография, Плачидо-базирана роговична топография и конфокална микроскопия на живо. Първите две методики осигуряват детайлна и точна информация за роговичната топография по две различни технологии, а третата дава възможност за изследване на клетъчно ниво. Идеалният топограф трябва да притежава висока точност и доказана повторяемост, възможности за обработка и моделно представяне на данните, и да бъде съвместим с останалите платформи и системи за динамичен анализ на рефрактивните очни среди (1). Предложената комбинация на Плачидо технологията с OCT е подход, отговарящ на споменатите характеристики. Преимство е и факта, че и двете технологии са широко навлезли в клиничната практика (за разлика от патентовани комбинации като Орбскан и Пентакам) и OCT използва лазер, а не видима светлина. Резултатите на този експеримент показваха завишиване на стойностите на радиус

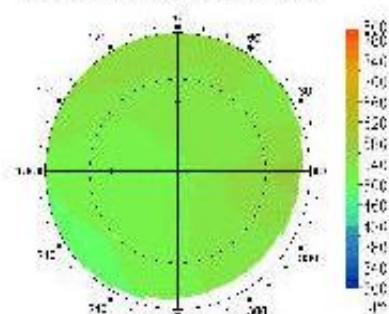
на кривина с ОСТ в сравнение с Плачидо базирана технология, при запазване на съотношението център – периферия. Тъй като едната технология се базира на прецизно лазерно измерване, а другата на тригонометрични калкулации на деформацията на огледален образ върху роговицата, логиката е в полза на първата технология. Проблемът с нея е превръщането на измерената по този начин роговична елевация в диоптрична сила, затова комбинирането на двете технологии би имало съществено предимство. Тези технологии обаче не осигуряват информация за микроструктурните качества на роговицата. Поглед на клетъчно ниво в роговицата дава конфокалната микроскопия на живо, която осигурява качествени изображения с голямо увеличение, висока резолюция и контраст (14,15). В световен машаб са провеждани проучвания с разновидности на методиката в норма и при различни заболявания. Публикуваните данни са вариабилни относно средната гъстота на клетъчните популации от различните роговични слоеве (12-15). Kauffmann и екип (12) установяват средна плътност на базалните епителни клетки $6248 \pm 378 \text{ cells/mm}^2$, а Mustonen (14) – $5699 \pm 604 \text{ cells/mm}^2$. Нашите резултати сочат по-висока плътност ($6780 \pm 58 \text{ кл/mm}^2$), което може да се дължи на различните популационни характеристики на изследваните субекти. Доказано е, че гъстотата на базалните епителни клетки няма връзка с възраст и пол. Плътността на кератоцитите също е сходна с установената от други автори (14, 15). Запазено е съотношението им на редукция на плътността от предна спрямо задна строма с ~ 30%.

Изследвайки ендотела, ние намираме находки, сходни с публикуваните по от-

ношение на гъстота и клетъчна морфология. Установената в това проучване плътност на ендотелните клетки е $3051 \pm 362 \text{ кл/mm}^2$. Hollingsworth et al установяват $3061 \pm 382 \text{ кл/mm}^2$, а Mustonen и екип – $3055 \pm 386 \text{ кл/mm}^2$ (14).

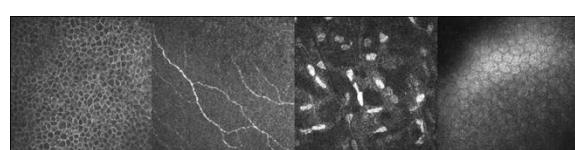


Corneal Thickness Map



Center Corneal Thickness : 518um

Фиг. 2. Цветно кодирана пахиметрична карта на роговицата.



Фиг. 3. Конфокална микроскопия на живо на роговица (от ляво на дясно: базален епител, суббазални нерви, строма, ендотел).

Изводи

В ерата на контактологията и рефрактивната хирургия познаването на роговичните характеристики в детайли е задължително. Изследването на живата роговица е комплексно поради намеса на множество биологични и ситуациянни фактори. Използването на комбинация от OCT, Плачидо-базирана роговична топография и LSCM на живо осигурява прецизно измерване, добър топографски и едновременно хистологичен профил на роговицата. Бъдещи проучвания ще допринесат за развитието на тази иновативна диагностична концепция.

Библиография

1. Групчева Хр., Контактните лещи - оптичен и протективен елемент на предната очна повърхност. Контактологията в България, на Балканите и в Европа - проблеми и перспективи. Дисертационен труд, 2009.
2. Макгий Ч., Хр. Групчева, Роговица, Стено 2000, 2.4-2.5.
3. K. Karnowski, B. Kaluzny, M. Szkulmowski, M. Gora, M. Wojtkowski, Corneal topography with high-speed swept source OCT in clinical examination Biomed opt exp 2011, Vol. 2.
4. Yadav R., K. Lee, J. Rolland, J. Zavislak, J. Aquavella, G. Yoon, Micrometer axial resolution OCT for corneal imaging Biom Optics Express 2011, Vol 2, pp 3037-3046.
5. Fishman GR, Pons ME, Seedor JA, Liebmann JM, Ritch R. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography J Cataract Refract Surg. 2005 Apr;31(4):707.
6. Rabinowitz Y. Videokeratography database of normal human corneas British Journal of Ophthalmology 1996;80:610-616.
7. Dingeldein SA, Klyce SD. The topography of normal corneas. Arch Ophthalmol 1989;107:512.
8. Bogan SJ, Waring m GO, Ibrahim O, Drews C, Curtis L. Classification of normal corneal topography based on computer-assisted videokeratography. Arch Ophthalmol 1990;108:945-9.
9. Maldonado M. et al OCT evaluation of the corneal cap and stromal bed features after laser in situ keratomileusis for high myopia and astigmatism. Ophthalmology,2000 107(1), 81-7.
10. Savini et al Comparison of anterior segment measurements by 3 Scheimpflug tomographers and 1 Placido corneal topographer J of Cat & Refr Surg, Vol 37, Issue 9, 2011, 1679-1685.
11. Read, Scott A. et al. Corneal topography with Scheimpflug imaging and videokeratography: comparative study of normal eyes. J of Cat and Refr Surg, 2009, 35(6). pp. 1072.
12. Kauffmann T, Bodanowitz S, Horle S. In vivo study of basal cell density in healthy human eyes and after photorefractive keratectomy (PRK) using a confocal videomicroscope. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37(ARVO suppl.):3.
13. Tomii S, Kinoshita S. Observation of human corneal epithelium by tandem scanning confocal microscope. Scanning 1994;5:305-6.
14. Mustonen RK Normal human corneal cell populations evaluated by in vivo scanning slit confocal microscopy. Cornea 1998; 17: 485-92.

Лекарствена безопасност: дизайн на предклиничното *ин витро* проучване

Албена Желязкова¹, Мая Захариева²

¹Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив,

²Институт по микробиология и вирусология – БАН

e-mail: beni1992@abv.bg

Въведение

Целта на лекарствената терапия е да се постигне максимален терапевтичен ефект при безвредност за организма. Възможните медикаментозни увреждания спадат към 4 категории, но най-висок риск е определен за предвидимите фармакодинамични нежелани реакции. Предклиничната оценка на потенциални лекарства по методи, които гарантират тяхната безопасност, е от особено значение за безвредното им приложение. В настоящия обзор ние разглеждаме възможностите на *ин витро* методите за оценка на профила на безопасност на потенциални лекарства и технологичния напредък в това отношение.

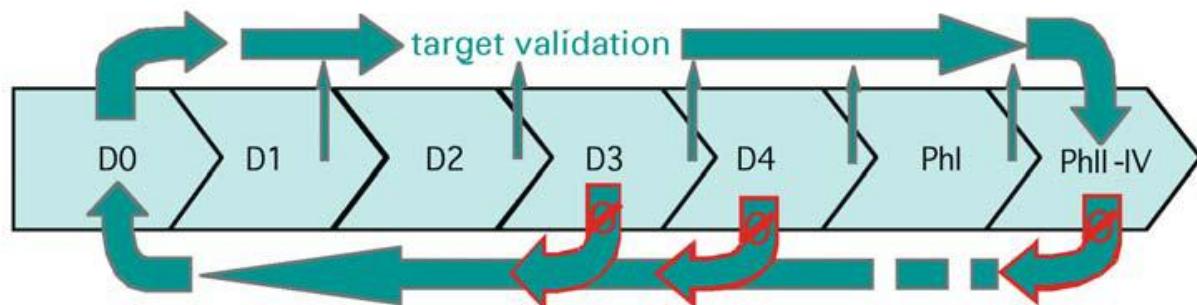
Оптимизиране на концепцията за скрининг и токсикологична оценка. Процесът на лекарство-създаване е продължителен (около 12 години изследователска дейност) и струва повече от билиони долари за един иновативен продукт. Днес този процес е обособен в 4 отделни фази: ранни проучвания, късни скринингови проучвания, предклинични и клинични изследвания² (фиг. 1). И макар че има различни фактори, които повлияват при вземането на решение, най-важни са ефикасността и безопасността на продукта.

Изследователите днес разчупват класическата схема на лекарствен дизайн с въвеждането на нова фаза D3 – оптими-

зиране на лекарствената молекула. А това означава, че всяка лидерна структура следва да бъде оптимизирана на етап скрининг чрез различни модификации с оглед усилване на полезната биологична активност, отстраняване на токсикофорните групи, стабилизиране на молекулата и други подходи. Типичен пример в това отношение е Imatinib (Gleevec), когато чрез оптимизиране на лидерната структура е създадено онкологичното лекарство с висок афинитет към тирозин киназите, подобрена проникваемост и стабилност на молекулата.³ Днес токсикологичните проучвания не стоят вече на последния етап на лекарство-създаването, а служат като базисна информация за оптимизиране на лекарствената молекула още при ранното скринингово проучване.⁴ Повечето изследователи в такива случаи ползват *ин витро* методите. Според данни на McKim⁵ (ръководител на лабораторията CeeLab) при постигане на 50% цитотоксичен ефект става възможно да се дефинира токсичната концентрация (TC_{50}) и да се оптимизира структурата на новата молекула за насочено взаимодействие с мишната концентрация (IC_{50}). При сравняване на двете концентрации (TC_{50} и IC_{50}) може да се определи терапевтичния индекс. Ако токсичността на новото съединение се повишава паралелно с подобряване на

ефикасността, в такива случаи веществото има малка терапевтична стойност и тези данни са индикативни за нежелани

ефекти, които са резултат от взаимодействие с мишена.



Фиг. 1. Фази на лекарство-създаването (по Sams-Dodd, 2006). **D0:** Фундаментални научни проучвания. **D1:** Скрининг *in vitro*. **D2:** Скрининг на съединения с очертана лидерна структура, лигандно свързване и висока активност. **D3:** Оптимизация на лидерната структура и преценка за фармакокинетиката и безопасността. **D4:** Биомаркери, безопасност и лекарствена форма. **PhI – PhIII:** Клинично изпитване при хора и регистрация. **PhIV:** Постмаркетингово проучване.

Избор на ин витро тест-системи. За целите на скрининга клетъчният модел следва лесно да се култивира за 24-72 часа в 96-ямкови плаки. Наличните и нови биотехнологични *in vitro* модели са представени в широк диапазон: от субклетъчни фракции, тъканни слайдове или перфузирани органни препарати; първични култури и клетъчни линии или ко-култури; до по-сложните 3D-органотипични култури, които са представени от реконструирани тъканни модели (табл. 1). Развитието на комплексните *in vitro* модели е значително улеснено от тъканно-инженерните биотехнологии.^{6,7} Така са създадени *in vitro* органотипични модели за тестиране на кожна иритация и корозивност: EPISKINe и EpiDerme, възприети в Европейския съюз с указания, разработени от организацията за икономическо коопериране и развитие (OECD). Органотипичните модели на очите се прилагат, за да се изследва очна иритабилност.⁸ Създадени са още сфероидни културални системи на „цял мозък“, използвани в невротокси-

кологията⁹, модели на бронхиална метаплазия за изследване на респираторна токсичност¹⁰ и други.

Метаболитните клетъчни системи са обособени в три основни групи: (1) метаболитно компетентни индикаторни клетки (напр. хепатоцитите); (2) ко-култури, съдържащи не-компетентни индикаторни клетки (фибробласти) и метаболитно компетентни клетки (хепатоцити); (3) генетично-конструирани клетъчни линии. Ко-културите придобиват все по-голямо значение, понеже при тях се съхраняват междуклетъчните взаимовръзки.¹¹ При модели на кръвномозъчна бариера се култивират заедно мозъчни микрокапилярни ендотелни клетки и астроцити, глиални клетки и неврони.^{12,13}

Пример на широко използван клетъчен модел е хепатом с произход от плъх (Rat hepatoma H4IE). Въведен е за първи път през 1960 г. и добре описан в литературата.^{14,15} Клетките имат запазен оксидативен метаболизъм, ниска избирателност на метаболитните пътища и мо-

гат да бъдат експонирани с широк диапазон от концентрации. Човешкият хепатоцитен модел HepaRG също дава възпроизводими резултати. Първичните култури от хепатоцити се използват само

в случаите, когато веществото претърпява метаболитно активиране и следва да се определи кой от метаболитите е свързан с клетъчната токсичност, както е в случая с Paracetamol.¹⁶

Табл. 1. Предимства и недостатъци на *ин витро* моделни системи, използвани за токсикологични изследвания (данни на Bhogal и съавт., 2005).

Система	Предимства	Недостатъци
Първични култури	Получават се от различни тъкани; притежават тъканно-специфична характеристика	Кратка продължителност; прогресивна загуба на <i>ин виво</i> свойствата; риск от контаминация
Монослои иmono-култури	Растат конфлуентно и се култивират; ползват се като бариерни модели; за количествена оценка на клетъчната пролиферация; подходящи за генетични манипулации	Ограничена връзка между клетките; като монокултури липсва друг тип клетки
Ко-култури	Съдържат повече от един тип клетки и така са по-близко до <i>ин виво</i> условията (напр. кръвно-мозъчна бариера)	Някои клетъчни комбинации са несъвместими
Клетъчни линии	Винаги налични за криоконсервиране, размразяване и култивиране – репродуктивен източник на клетки	Тенденция към загуба на <i>ин виво</i> диференциацията; намалено време на удояване или нови свойства след многоократните пасажи
Генно променени клетъчни линии	Получени са от трансформирани клетки с чужда ДНК; ползват се за създаване на полиморфна клетъчна линия	Специфична технология на получаване; ограничени възможности за промяна на клетъчните свойства
Стволови клетки	Запазват свойствата на стволовите клетки като се диференцират в различни клетъчни типове	Етични проблеми, когато се ползват човешки ембрионални стволови клетки; видова ограниченост
Тъканни слайдове	Комплексност на органа; запазени клетъчни контакти; възможен контрол с хистологични и биохимични тестове	Ограничена продължителност на живот <i>ин витро</i> ; ограничена репродуктивност
Органотипични култури	Запазена <i>ин виво</i> физиология; могат да се получат и от първични клетки	Трудно се определят точните култивационни условия; вариабилност на модела; ограничена продължителност на живот
Перфузионни култури	Висока клетъчна плътност; могат да се ползват и за цели органи	Сложна техника; риск от контаминация; ограничена продължителност на живот

Критерии за оценка и интерпретация на *ин витро* данните. При *ин витро* токсикологичната оценка са важни някои характеристики като **разтворимост на веществото, метаболитна ста-**

билиност, способност за индуциране на клетъчна смърт (мембрлен интегритет) и logP. MTT и Alamar Blue се възприемат като референтни тестове за митохондриална токсичност.¹⁷ Жълтата

метилтетразолова сол (МТТ) се редуцира до виолетов формазан под действието на митохондриалните дехидрогенази и в такива случаи виталността на клетките е пропорционална на количеството продукциран формазан. Alamar Blue (resazurin)-тестът се отличава с по-висока чувствителност (390 клетки/ямка) и по-добра разтворимост на продукта на редукция (resorufin) в сравнение с МТТ.¹⁸ Преценката обаче за наличните витални клетки не е достатъчна, за да се изгради точна представа за характера на цитотоксично-то действие.

Опитът от миналото показва, че когато се използва само един тест и един критерий за цитотоксичност, рисъкът от получаване на лъжливо положителни или отрицателни данни е висок. Изследваното съединение може да засегне клетъчната функция на различни нива при различните концентрации и ефектът да бъде различен. Някои субклетъчни мишени като митохондриите могат да бъдат силно повлияни преди да е настъпила клетъчна смърт и в такива случаи в културалната среда се освобождават мембрани маркерни ензими. Това дава основание на редица изследователи да ползват няколко метода и критерии за оценка.^{19,20} При изследване върху клетъчната линия Н4ПЕ (хепатоцити) те определят 4 вида параметри: количество на мембренно освобождавания ензим глутатион-S-трансфераза (GST) (*панел A*); клетъчна пролиферация (*панел B*); и два маркера на митохондриалната функция – МТТ и АТР (*панел C*). Необходимостта от използването на биохимични показатели се илюстрира с биоцида Rotenon. Ако за критерий е избрана клетъчната маса или клетъчната пролиферация, инхибицията на клетъчния растеж се проявява по концентрационно-зависим начин, но в такива случаи не става ясно дали този ефект се дължи на клетъчна смърт или на инхибиране на пролиферативната активност на клетките. Ако се използва като критерий мембренно освобождаваният ензим GST и оценката се прави след 6-часова експозиция, такъв ефект не се наблюдава и резултатът е лъжливо отрицателен. Ако обаче преценката се прави и чрез проследяване на промените в нивото на АТР и МТТ, се получават данни за изразена зависимост между концентрация и токсичен ефект. Типичен пример в това отношение е протеазомният инхибитор Bortezomib (Velcade), чиято оценка е направена въз основа на мултипарметрово *in vitro* изследване и коректна професионална интерпретация на данните.^{21,22}

Bortezomib е одобрен като лекарство за лечение на мултиплън миелом при *in vitro* резултати за висока токсичност. Проучването при Н4ПЕ хепатомни клетки изяснява биохимичните промени, настъпващи след 24-часова експозиция с концентрации от 0.001 до 300 μM. След този период всички показатели на клетъчната функция (АТР, МТТ, клетъчна маса) са максимално засегнати още при най-ниската концентрация с максимален отговор приблизително 50% клетъчна инхибиция. В същото време мембренно-освобождаваният маркер GST остава непроменен. Такъв биохимичен токсикологичен профил е типичен за едно онкологично лекарство. Проучванията на Sorolla и съавт.²³ показват, че Bortezomib индуцира апоптоза на туморните клетки по механизма на активиране на каспаза-зависимите биохимични пътища. Наличните данни водят до заключението, че маркерите за остра токсичност са мембр

ранният интегритет, митохондриалната функция и клетъчната пролиферация.

В случаите, когато е определена инхибиция на клетъчната пролиферация без наличие на индуцирана клетъчна смърт, цитотоксичността се възприема като нежелан ефект. Например, при нормалните клетъчни популации с висока пролиферативна активност (хемопоетични клетки), експозицията с вещества, които инхибират пролиферацията за продължителен период от време, се разглежда като нежелан токсичен ефект. В тази връзка методът за образуване на колонии върху полутвърда среда (colony-forming cell assay, CFU) е подходящ за анализ на профила на безопасност на нови лекарства спрямо хемопоезата. Системата MethoCult® дава възможност да се проследи влиянието на веществата върху способността на прогениторите да образуват колонии от еритроиден (CFU-E), гранулоцитно-макрофагален (CFU-GM) или гранулоцитен, еритроиден, макро-фагален, мегакариоцитен произход (CFU-GEMM) върху метилцелулозна среда, обогатена със специфични цитокини.²⁴ CFU-тестът може да се прилага и за изследване на клоногенността на клетки, произхождащи от други органи.²⁵ В наши проучвания е показано, че онкологичното лекарство Erufosine проявява цитотоксичност спрямо туморни клетки, преценена с MTT-метод, ниво на ATP и клоногенност на FaDu, Cal27 и SCC25 туморни клетки.²⁶ Други изследвания показват, че Erufosine почти не намалява броя на мишите хемопоетични прогениторни клетки, с което се доказва неговата безопасност за хемопоезата.²⁷ В проучвания на Момеков и съавт.²⁸ с помощта на CFU-оценка и морфологични методи са изяснени предимствата на но-

восинтезиран платинов комплекс във връзка с намаленото влияние върху хемопоезата в сравнение с цисплатин. Начните резултати категорично насочват към преценката, че комплексният методичен подход и правилната интерпретация на резултатите дават възможност да се постигне цялостна и правилна преценка за действието и безопасността на потенциални лекарства.^{29,30}

Методи за оценка на органна токсичност

Приема се, че *ин витро* подходите често предоставят по-реална информация, отколкото тестовете при животни.³¹ Развитието на *ин витро* модели за изследване на органна токсичност е насочено най-вече към органи, които са най-засегнати от токсично въздействие – **челен дроб** и **бъбреци**.³²⁻³⁴ Основният проблем са *ин витро* моделите за хронична токсичност във връзка с ограничения период, през който култивираните клетки могат да имат нормална функция. Днес се разработват продължително поддържани култури в биореактор и нови перфузионно култивирани модели.^{35,36}

Заключение

Токсикологичният скрининг *ин витро* не само дефинира наличието на клетъчна токсичност, но и дава възможност да се определят прицелните структури за токсично въздействие. *Ин витро* токсикологичната информация позволява на ранен етап да се постигне оптимизация на лидерните структури и да се получат характеристики за правилния избор на най-ефикасните и безопасни нови кандидати за лекарства.

Библиография

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. (Institute of Medicine). To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
2. Sams-Dodd. Drug discovery: selecting the optimal approach. *Drug Discovery Today* 2006; 11: 465-72
3. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A . Glivec: CGP057148 (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 493-502
4. Bhogal N, Ch Grindon, R Combes, Balls M. Toxicity testing: creating a revolution based on new technologies (review). *TRENDS in Biotechnology* 2005; 23 (6): 299-307
doi:10.1016/j.tibtech.2005.04.006
5. McKim JM. Building a Tiered Approach to In Vitro Predictive Toxicity Screening: A Focus on Assays with In Vivo Relevance. *Comb Chem High Throughput Screen* 2010; 13(2): 188–206. doi: 10.2174/138620710790596736
6. Roquet R, et al. Reconstructed Human Epidermis Equivalents. Characterization and Applications in Cutaneous Pharmacotoxicity. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15 (Suppl. 1):1-3
7. Lavik E, Langer R. Tissue Engineering: Current State and Perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol* 2004;65:1-8
8. Zorn-Kruppa M, et al. Comparison of Human Corneal Cell Cultures in Cytotoxicity Testing. *ALTEX* 2004;21:129–34
9. Atterwill CK and Purcell WM. Brain Spheroid and Other Organotypic Culture Systems in In Vitro Neurotoxicology. In: *Neurotoxicology In vitro* (Pentreath VW, ed.), Taylor and Francis, 1999, 213-38
10. Gray TE, et al. Mucociliary Differentiation of Serially Passaged Normal Human Tracheobronchial Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14:104–12
11. Tillitt DE, Ankley GT, Verbrugge DA, et al. H4IIIE Rat hepatoma cell bioassay-derived 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin equivalents in colonial fish-eating waterbird eggs from the great lakes. *Arch Environ Contam Toxicol* 1991;21:91–101.
12. Kopponen P, Törrönen R, Mäki-Paakkonen J, von Wright A, Kärenlampi S. Comparison of CYP1A1 induction and genotoxicity in vitro as indicators of potentially harmful effects of environmental samples. *Arch Toxicol* 1994;68:167–73.
13. Machala M, Blaha L, Lehmler HJ, et al. Toxicity of hydroxylated and quinoid PCB metabolites: inhibition of gap junctional intercellular communication and activation of aryl hydrocarbon and estrogen receptors in hepatic and mammary cells. *Chem Res Toxicol* 2004;17:340–7.
14. Li X, Qu ZC, May JM. GSH is required to recycle ascorbic acid in cultured liver cell lines. *Antioxid Redox Signal* 2001;3:1089–97.
15. Yang H, Magilnick N, Ou X, Lu SC. Tumour necrosis factor α induces co-ordinated activation of rat GSH synthetic enzymes via nuclear factor κ B and activator protein-1. *Biochem J* 2005;391:399–408.
16. Maggs JL, Bishop LPD, Batty KT, et al. Hepatocellular bioactivation and cytotoxicity of the synthetic endoperoxide antimalarial artefleane. *Chem Biol Inter* 2004;147:173–84.
17. Hamid R, Rotshteyn Y, Rabadi L, Parikh R, Bullock P. Comparison of Alamar Blue and MTT assays for high through-put screening. *Toxicol In Vitro* 2004;18:703–10.
18. O'Brien J, Wilson I, Orton T, Pognan F. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. *Eur J Biochem*. 2000;267(17):5421-6
19. Cockerell GL, McKim JM, Vonderfecht SL. Strategic importance of research support through pathology. *Toxicol Pathol* 2002;30:4–7.
20. McKim JM, Wilga PC, Pregenzer JF, Petrella DK. A biochemical approach to in vitro toxicity testing. *Pharma Disc* 2005;5:30–4.
21. Roccaro AM, Vacca A, Ribatti D. Bortezomib in the treatment of cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2006;1:397–403.
22. Dorsey BD, Iqbal M, Chatterjee S, et al. Discovery of a potent, selective, and orally active proteasome inhibitor for the treatment of cancer. *J Med Chem* 2008;51:1068–72.
23. Sorolla A, Yeramian A, Dolcet X, et al. Effect of proteasome inhibitors on proliferation and apoptosis of human cutaneous melanoma-derived cell lines. *J Dermatol* 2008;158:496–504.
24. Conneally E, Hogge DE, and Sutherland HJ, and Eaves CJ. Quantitative Studies of Normal and Leukemic Stem Cells: Definition and Regulation. *Hematopoiesis A Developmental Approach* (Ed. Leonard I. Zon) Oxford, New York, 2000, NY. 85-98.
25. Miller CL, Lai B. Human and mouse hematopoietic colony-forming cell assays. *Methods Mol Biol*. 2005;290:71-89.
26. Kapoor V, Zaharieva MM, Das SN, Berger MR. Erufosine simultaneously induces apoptosis and autophagy by modulating the Akt-mTOR signaling pathway in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Letters*, 2012; journal homepage: www.elsevier.com/locate/canlet
27. Yosifov DY, Todorov PT, Zaharieva MM, et al. Erucylphospho-N,N,N-trimethylpropylammonium (erufosine) is a potential antimyeloma drug devoid of myelotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. DOI 10.1007/s00280-010-1273-5
28. Momekov G, Ferdinandov D, Bakalova A, Zaharieva M, Konstantinov S, Karaivanova M. In vitro toxicological evaluation of a dinuclear

- platinum(II) complex with acetate ligands. *Arch Toxicol* 2006;DOI 10.1007/s00204-006-0078-0
29. Blaaboer BJ, Forsby A, Houston JB, et al. An integrated approach to the prediction of systemic toxicity by using biokinetic models and biological in vitro test methods. In: M. Balls, A.-M. van Zeller & M. Halder (Eds.), *Progress in the reduction, refinement and replacement of animal experimentation*, Amsterdam: Elsevier; 2000, 525-36.
30. O'Brien PJ, Irwin W, Diaz D, et al. High concordance of drug-induced human hepatotoxicity with in vitro cytotoxicity measured in a novel cell-based model using high content screening. *Arch Toxicol* 2006;80:580-604.
31. Pfaller W, Balls M, Clothier R, et al. Novel Advanced In Vitro Methods for Longterm Toxicity Testing: The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 45. *Altern Lab Anim* 2001;29:393-426
32. Li AP, Bode C, Sakai Y. A novel in vitro system, the integrated discrete multiple organ cell culture (IdMOC) system, for the evaluation of human drug toxicity: Comparative cytotoxicity of tamoxifen towards normal human cells from five major organs and MCF-7 adenocarcinoma breast cancer cells. *Chem Biol Interact* 2004;150:129-36.
33. Li AP. Human hepatocytes: isolation, cryopreservation and applications in drug development. *Chem Biol Interact* 2007;168: 16-29.
34. Prieto P, Baird AW, Blaaboer BJ, et al. The assessment of repeated dose toxicity in vitro: A proposed approach. The report and recommendations of ECVAM workshop 56. *Altern Lab Anim* 2006;34:315-41.
35. Pazos P., et al. Long-Term In Vitro Toxicity Models: Comparisons between Flow-Cell Bioreactor, a Static-Cell Bioreactor and Static Cell Cultures. *Altern Lab Anim* 2002;30: 515-23
36. Canova N, et al. Evaluation of a Flat Membrane Hepatocyte Bioreactor for Pharma-cotoxicological Applications: Evidence that Inhibition of Spontaneously Produced Nitric Oxide Improves Cell Functionality. *Altern Lab Anim* 2004;32:25-35.

Мнението на специалисти за ролята им при интеграция на деца с увреждания

Росица Кънчева, Вержиния Цветкова

Медицински университет – Варна, ФОЗ, Катедра „Здравни грижи“

Въведение

Тенденция в последните години е повишаването на качеството на ранната диагностика и организираното рехабилитационно въздействие при деца в неравностойно положение. Именно тази ранна намеса помага на детето да придобие нормално поведение и да развие способности за общуване, които да му позволяят лесно приобщаване към заобикалящата го среда, а именно – семейство, училище, хората и местата, където протича социален живот. Развитието на идеята за интеграция води до переход в обучението на деца с увреждания от специални училища, към интегрирано обучение (обучение в обикновените училища под ръководството на специалисти). Това е пътят към истинското, пълноценно и достойно приемане на децата с увреждания от обществото.

Целта на настоящото проучване е да се изследва мнението на специалистите при интеграция на деца с увреждания във фондация „Карин дом“.

Материал и методи

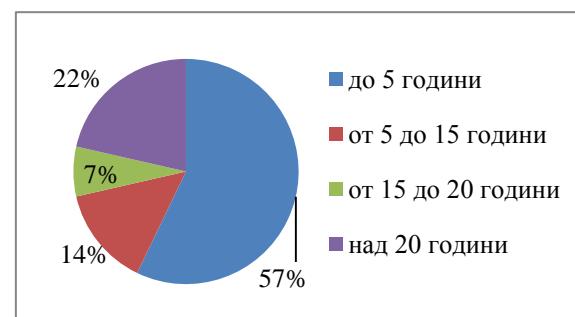
Приложен е анализ на литературни източници и анкетен метод. Изследването е проведено в периода февруари 2013 г. Резултатите отразяват мнението на анкетираните специалисти относно работата им при деца с увреждания.

Резултати и обсъждания

Проведени са серия изследвания, въз основа на резултатите на които се обос-

нова ролята на специалиста при интеграцията на деца с увреждания. Проучването е анонимно с научноизследователска цел. Анкетирани са 14 специалиста от центъра за деца със специални нужди. Те са с различна образователно квалификационна степен, професионален опит и трудов стаж. Всички анкетирани работят във фондация „Карин дом“.

На фигура 1 е изобразена графиката на резултатите от въпрос за трудовия стаж по специалностите на анкетираните.

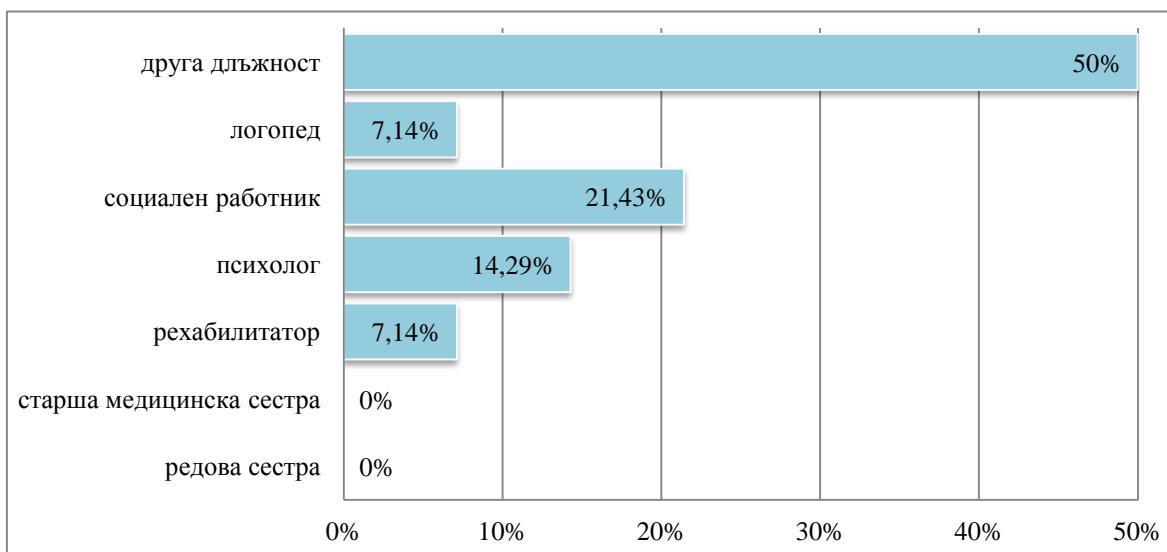


Фиг. 1. Трудов стаж на анкетираните.

От всички анкетирани 57% са с трудов стаж до пет години, 22% имат стаж над 20 години и от 5 до 15 години са 14%. Останалите 7% остават за специалисти със стаж от 15 до 20 години.

От графиката се вижда, че по-голям процент от участниците в анкетното проучване са с трудов стаж до 5 години в работа свързана с интеграцията на деца с увреждания.

На фигура 2 е изобразена графиката на резултатите от въпроса за длъжността на анкетираните специалисти от фондация „Карин дом“.



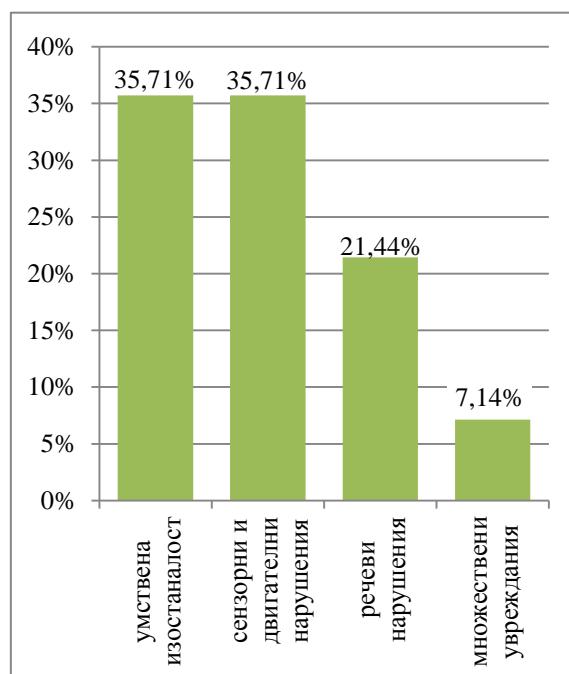
Фиг. 2. Дължността, която заемат анкетираните.

От всички анкетирани 50% заемат друга длъжност (администратор, педиатър, оперативен счетоводител, специален педагог, координатор проекти, специалист обучение и развитие), 7,14% заемат длъжност логопед, 21,43% са социални работници, 14,29% работят като психологи, а останалите 7,14% заемат длъжност рехабилитатор.

На фигура 3 е изобразена графика на резултатите от въпрос: С какви целеви групи деца работите?

От графиката се вижда, че 35,71% от децата, с които се работи са с лека и средна степен на умствена изостаналост и сериозни двигателни нарушения (детска церебрална парализа, аутизъм, множествени увреждания, синдром на Даун и други), 21,44% са деца с речеви нарушения и 7,14% от тях са с множествени увреждания.

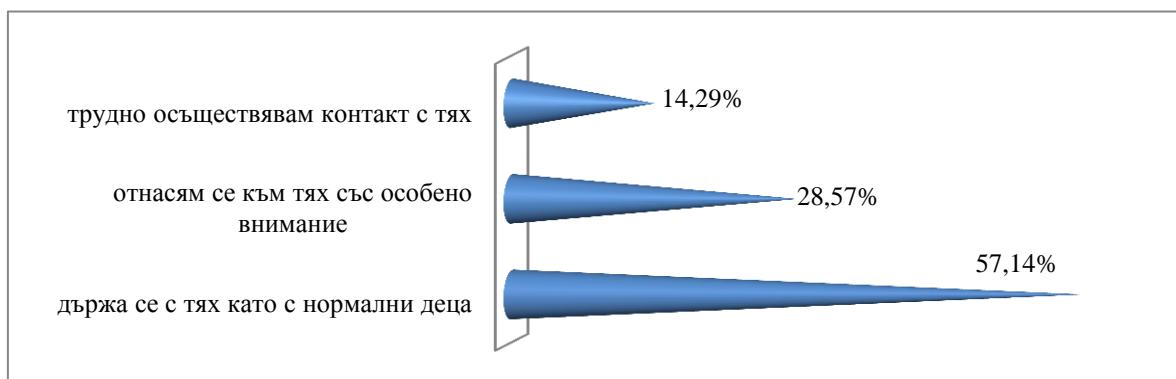
На фигура 4 – 14,29% от специалистите, които работят във фондация „Карин дом“ са отговорила на въпроса за отношението им към деца с увреждания, че осъществяват трудно контакт и работата им с тях е трудна.



Фиг. 3. Видове целеви групи деца, с които работи фондация „Карин дом“.

Специалистите приемат и се отнасят с особено внимание с 28,57% от децата и 57,14% се държат с тях като с нормални.

На фиг. 5 е изобразена графика на резултатите от въпрос свързан с мнението към социалната интеграция като процес от работещите специалисти във фондация „Карин дом“.



Фиг. 4. Отношението Ви към деца с увреждания е?

От графиката става ясно, че 50% смятат социалната интеграция като процес на приобщаване на отделни индивиди към обществото и групи от хора към него. 43% от специалистите са отговорили, че интеграцията е процес на приобщаване на отделни индивиди към обществото и останалите 7% смятат, че тя е приобщаване на абсолютно всеки, който има интерес към този процес в обществото.



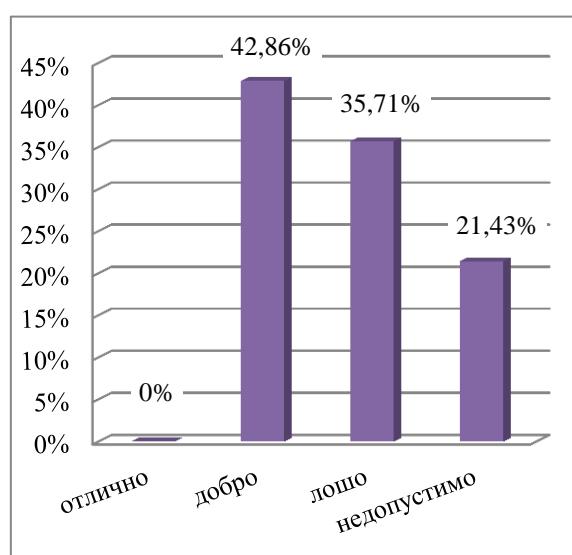
Фиг. 5. Социалната интеграция като процес.

43% от специалистите на фондация „Карин дом“ са отговорили, че интеграцията е процес на приобщаване на отделни индивиди към обществото и останалите 7% смятат, че тя е приобщаване на абсолютно всеки, който има интерес към този процес в обществото.

Графиката от фигура 6 показва на въпроса свързан с отношението на обществото към деца с увреждания, че

42,86% от анкетираните имат добро отношение.

35,71% от специалистите са отговорили, че обществото има лошо отношение и останалите 21,43% – недопустимо.



Фиг. 6. Мнението на обществото към деца със специални грижи.

Изводи

Чрез направеното проучване на тема свързана с интеграцията на деца със специални нужди могат да се стига до извода, че хората с увреждания в България трябва да получат възможност за постигане на личните си цели и за придобиване на повече увереност в собствените си способности чрез обучения, чрез насърчаване на позитивен подход и подкрепа

на независимостта и лидерските им умения, което практически е невъзможно без отдалената работа и помощ на специалисти доброволци.

Заключение

Работата на специалистите от фондация „Карин дом“ е насочена върху постигане на независим живот и равни възможности за всички деца с увреждания,

както и стремеж за интеграцията им в обществото.

Източници на информация

1. Стоева, Б., и др. Хората с увреждания и техните права в Европейския съюз, ГЕПИ 2004, С., 2004.
2. Наръчник на инвалида – права и облекчения, Богдана, София, 1996.
3. Интернет.
4. Учебник по сицилана медицина за студенти по медицина, С. Попова, И. Мирчева, А. Кирековска, Л. Георгиева, Т. Костадинова.

Корелация между YKL-40 и про-инфламаторни цитокини при ревматоиден артрит

Мария Казакова¹, Анастас Баталов², Нонка Матева³, Златимир Коларов⁴,
Виктория Сарафян¹

Медицински университет – Пловдив

¹Катедра „Биология“

²Клиника по ревматология

³Катедра по здравен мениджмънт, икономика на здравеопазването и обща медицина

⁴Медицински университет – София; Клиника по ревматология

e-mail: kazakova25@abv.bg

Въведение

Ревматоидният артрит (РА) е широко разпространено автоимунно заболяване, резултат от взаимодействие между генотип, обкръжаваща среда и рискови фактори. Предиспозиционни фактори са полът и хормоналният статус на индивидите. RA се характеризира със синовиално възпаление и хиперплазия, продукция на автоантитела (ревматоиден фактор, антитела срещу цикличния цитрулиниран пептид и др.), ставно и костно разрушаване, както и със системни белодробни, сърдечно-съдови и скелетни нарушения (1).

Проблем е ранната диагноза на РА. Откриването и утвърждаването на нови информативни биомаркери би довело до прецизна диагностика и оценка на динамичното развитие на болестта и ефективността в прилаганата терапия.

YKL-40 е гликопротеин с аминокиселинна последователност, сходна с тази на бактериалните хитинази, но без ензимна активност (2). Предполага се, че гликопротеинът играе ролята на автоантиген при РА, имащ отношение към активността на заболяването и ставната деструкция.

Целта на настоящото проучване е да

се определят нивата на YKL-40 в serum и синовиална течност на пациенти с РА в паралел с про-възпалителни цитокини като IL-1 β и TNF- α .

Материал и методи

В проучването са включени 40 пациенти с активен ревматоиден артрит, на възраст 53.14 ± 2.70 години и 40 здрави, асимптомни лица на възраст 53.69 ± 3.3 години. Проучването е одобрено от Комисията по етика към Медицински университет – Пловдив с решение №1 (19.05.2011 г.). Доброволното участие на лицата е удостоверено с подпись върху писмено информирано съгласие.

Количествена детекция на YKL-40, IL-1 β и TNF- α в serum и синовиална течност е осъществена чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ ELISA (Quidel Corporation, San Diego, CA; Biolegend, Genaxxon) според инструкциите на производителя. Всички преби са изработени в минимум две повторения, както и съответните стандарти и контроли.

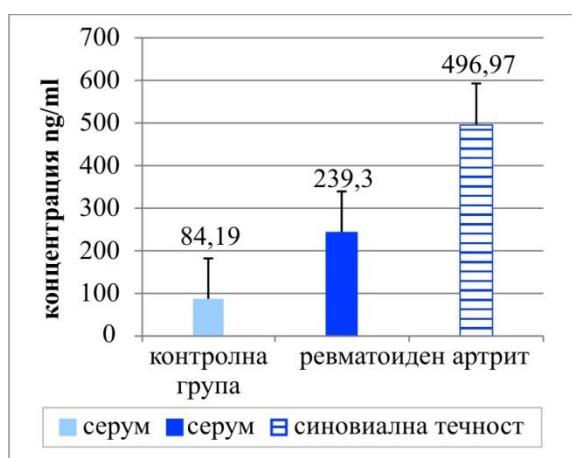
Имунната реакция е визуализирана и отчетена спектрофотометрично на ELISA-reader SUNRISE при дължина на вълната 450 nm и референтен филтър 570 nm. Интензитетът на оцветяване е пропорционален на концентрацията на

търсения белтък в изследваните преби, стандарти и контроли.

Резултати и обсъждане

Нашето проучване установи, че серумната концентрация на белтъка в прицелната група е значително по-висока в сравнение с контролната – 239.3 ± 29.29 v.s. 84.19 ± 11.39 ($P = 0.001$) (Фигура 1).

Нивото на YKL-40 в синовиалната течност при пациентите с ревматоиден артрит (496.97 ± 52.9) нараства статистически значимо в сравнение с това в серума ($P = 0.003$). Концентрацията на белтъка се увеличава съществено в серума и в синовиалната течност при всички пациенти с активен (клинично и параклинично) ревматоиден артрит спрямо контролната група ($P = 0.001$).



Фиг. 1. YKL-40 концентрация при здрави индивиди и пациенти с ревматоиден артрит.

Ние определихме, че при пациентите стойностите на YKL-40 в синовиалната течност са около 50% по-високи в сравнение със серума. Съществува позитивна корелация между тях. Други автори също описват по-голяма концентрация на белтъка в ставния пунктат от тази в серума (3). Редица научни групи смятат, че нивото на YKL-40 в серум и синовиална

течност определя степента на ставно разрушение и възпаление при PA и остеоартроза (4,5).

Резултатите, които получаваме за двойно по-високото количество на YKL-40 в синовиалната течност, са обясними и логични. Повишената експресия на протеина води до по-интензивно антигенно представяне, което усилва локалния автоимунен отговор. Редица автори предлагат доказателства за ролята на белтъка като кандидат автоантиген при пациенти с PA. YKL-40-свързвашите пептиди, които се свързват с голям афинитет към PA-асоциираните HLA-DR1 и DR4 мотиви, се разпознават от периферните Т-лимфоцити и ги стимулират към пролиферация (6). Антиген-зависимото представяне от HLA системата включва представянето на автоантигени епитопи от YKL-40 (7). HLA-DR/YKL-40 комплекси се експресират от дендритни клетки в синовията на пациенти с PA (8).

Изследването ни откри съществена корелация между серумното и синовиалното ниво на YKL-40 и стойностите на CRP, IL-1 β и TNF- α при пациентите с ревматоиден артрит ($P < 0.01$) (Табл. 1).

Табл. 1. Корелация между YKL-40, биохимични и имунологични показатели в серум и синовиална течност при ревматоиден артрит.

Показатели	YKL-40 в серум	YKL-40 в синовиална течност
CRP	$r = 0.582$ $P = 0.004^*$	-
IL-1β в серум	$r = 0.371$ $P = 0.05^*$	$r = 0.455$ $P = 0.01^*$
TNF-α в серум	$r = 0.336$ $P = 0.04^*$	$r = 0.336$ $P = 0.000^*$

Проинфламаторните цитокини играят ключова роля във възпалителния процес

и ставната деструкция при заболяването. Има данни, че IL-1 β и TNF- α индуцират секрецията на гликопротеина от хондроцити. Предполагаме връзка между тези молекули и YKL-40 в патогенезата на ревматоидния артрит. Близо 20 години TNF- α се очертава като ключов медиатор в цитокиновите взаимодействия, чиито ефекти имат отношение към възпалителните и деструктивни прояви на ревматоидния артрит (9). В предишни проучвания е доказано, че основен източник на двата цитокина в серума на пациентите с РА са циркулиращите моноцити и макрофаги (10).

Силно позитивната корелация между двата медиатора в имунния отговор и YKL-40, както и локалната му секреция във възпалителното огнище, подсказват, че изследвания от нас гликопротеин участва в патогенезата на инфламаторния процес.

Благодарност

Проучването е финансирано от Медицински университет – Пловдив по проект ДП-08/2012 и частично по проект DUNK 01/2 – 28.12.2009 от МОНХ.

Литература

1. McInnes I, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2205-19.
2. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem* 1993; 268: 25803-25810.
3. Johansen JS, Jensen HS, Price PA. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 949-955.
4. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med Bull* 2006; 53: 172-209.
5. Knudsen LS, Hetland ML, Johansen JS, et al. Changes in plasma IL-6, plasma VEGF and serum YKL-40 during treatment with etanercept and methotrexate or etanercept alone in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Biomarker Insights* 2009; 4: 91-95.
6. Vos K, Miltenburg AMM, Meijgaarden KE, et al. Cellular immune response to human cartilage glycoprotein-39 (HC gp-39)-derived peptides in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Rheumatology* 2000; 39: 1326-1331.
7. Patil NS, Hall FC, Drover S, et al. Autoantigenic HCgp39 epitopes are presented by the HLABM-dependent presentation pathway in human B cells. *J Immunol* 2001; 166: 33-41.
8. Baeten D, Steenbakkers P, Rijnders A, et al. Detection of major histocompatibility complex/human cartilage gp-39 complexes in rheumatoid arthritis synovitis as a specific and independent histologic marker. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 444-51.
9. Quirke AM, Benjamin AC, Fisher, et al. Citrullination of autoantigens: Upstream of TNFa in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *FEBS Letters* 2011; 3681-3688.
10. Arleevskaya M, Gabdulkhakova A, Filina J, et al. Mononuclear phagocytes in rheumatoid arthritis patients and their relatives-family similarity. *The Open Rheumatology Journal* 2011; 5: 36-44.

Психомедицинско изследване на болни, подлежащи на неподвижно протезиране, с оглед психологията на преживяместта

*Рада Казакова, Деян Деянов, Христо Кисов, Георги Тодоров, Ангелина Влахова,
Стеван Златев*

Катедра по протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина,
МУ – Пловдив, България

ПУ – Паисий Хиландарски, Пловдив, Катедра „Психология”

e-mail: radakazakova@gmail.com

Въведение

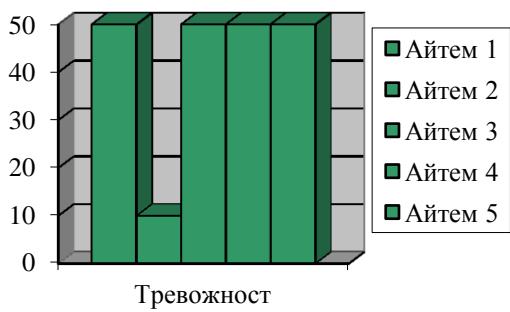
Цялостното неподвижно естетично протезиране има за цел да възстанови функцията и естетиката на пациента при субтотално обезъбяване, да възстанови липсващите зъби, понякога нарушената височина на оклузиията, както и да служи като превантивна мярка против задълбочаване на патологичните процеси. Интерес за зъболекаря представлява психосоматичния статус на пациента преди и след лечение – това дали се наблюдават промени в психологичния статус, като например тревожност, нервност, раздразнителност, доверителност, надежност като резултати от лечението и др.

Целта на изследването е да се определи какво е предварителното и последващото състояние по определени психологически и подпсихологически характеристики по отношение на протетично-то естетично възстановяване. Задачата е да се определи динамиката между характеристиките психологически комфорт/дискомфорт, тревожност/устойчивост, невротизъм/депресивност и очаквания към психотични промени. Изследването е проведено на територията на град Пловдив, сред девет пациента, подлежащи на цялостно естетично възстановяване и неподвижно протезиране, по предварително установена и приета методика за оценка.

Методиката за оценка на получените резултати се извършва по Нюкасълската скала, валидизирана на територията на България в Института по експериментална психология в Медицински университет – София. Работната карта на изследването включва две скали с по пет айтема. Първата скала измерва депресивността, а втората – тревожността. Пациентът има пет възможни варианта за отговор по скалата на Осгут, а именно – „да”, „по-скоро да”, „не можа да определя”, „по-скоро не” и „не“. Положителен отговор на въпросите отговаря на засилена тревожност/депресивност, като във всяка скала има по един подвеждащ въпрос с противоположен отговор. Процедурата на изследването е предварителна оценка на психологичния, респективно стоматологичния статус на пациента, както и ре-тест (същата оценка след провеждане на лечението).

Описание на резултатите

Графичният израз на нормалните скали при пациенти, нестрадащи от депресивност/тревожност, се представят по следния начин:

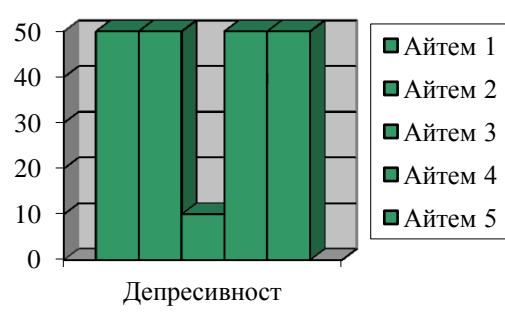


Пациент 1: А. С., мъж, 52 години, професия локомотивен машинист. Преди лечението тревожността е изразена от един айтем от скалата, след лечението има подобреие с един пункт. Присъствието на депресивна симптоматика е изразено от три айтема, след лечението има подобреие по два от тях – съответно с по един и два пункта.

Пациент 2: Г. С., 61 години, жена, музикант. Тревожността преди лечението тя е изразена от два айтема от скалата, след лечението има подобреие на един айтем с един пункт. Преди и след лечението няма наличие на депресивна симптоматика.

Пациент 3: Ж. К., 62 години, жена, лаборант. Тревожността лечението тя е изразена от четири айтема от скалата, след лечението има подобреие при един айтем с един пункт. Депресивната симптоматика е изразена от три айтема, след лечението има подобреие по два от тях – съответно с по един и два пункта.

Пациент 4: П. Н., 60 години, мъж, психиатър. Тревожността преди лечението е изразена по четири айтема от скалата, след лечението има подобреие при два айтема с по четири пункта и на друг с един пункт. Налице е обаче влошаване на един айтем с два пункта. Депресивната симптоматика е изразена по петте айтема, след лечението има подобреие по три айтема с по един пункт.



рение по три от тях – съответно два с по два пункта и един – с четири пункта. Налице е влошаване на един айтем с един пункт.

Пациент 5: П. К., 78 години, жена, медицинска сестра. Тревожността преди лечението е изразена по три айтема от скалата, след лечението има подобреие по един айтем с два пункта. Депресивната симптоматика е изразена по един айтем, след лечението има подобреие с един пункт.

Пациент 6: П. П., 60 години, мъж, инженер. Тревожността преди лечението е изразена по четири айтема от скалата, след лечението има подобреие по един айтем с един пункт. Депресивната симптоматика е изразена по един айтем, след лечението е без промяна.

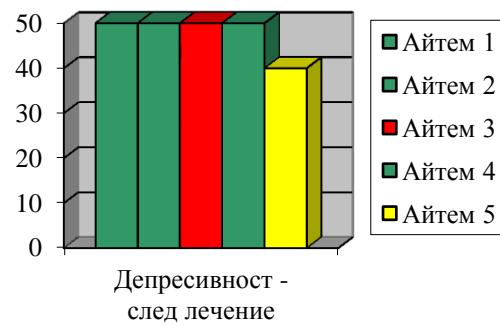
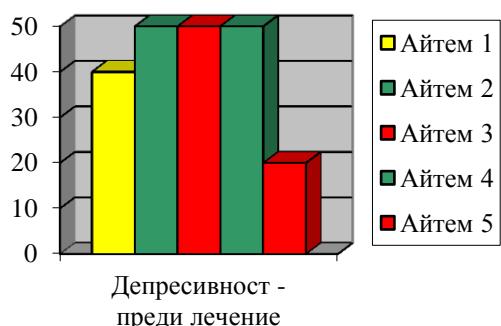
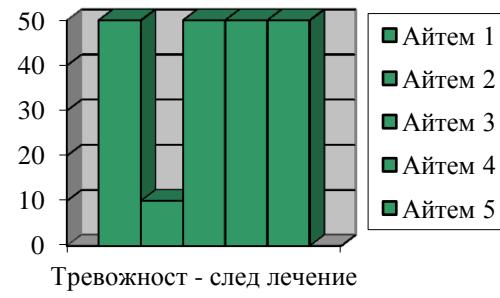
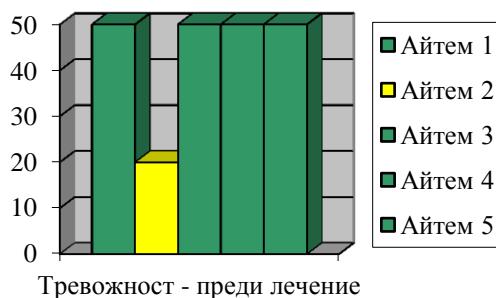
Пациент 7: К. Ш., 29 години, мъж, лазерно рязане. Тревожността преди лечението е изразена по три айтема от скалата, след лечението има подобреие по един айтем с един пункт. Депресивната симптоматика е изразена по един айтем, след лечението няма промяна.

Пациент 8: И. К., 62 години, жена, счетоводител. Тревожността преди лечението е изразена по три айтема от скалата, има подобреие по два айтема с по един пункт. Депресивната симптоматика е изразена по един айтем, след лечението няма промяна.

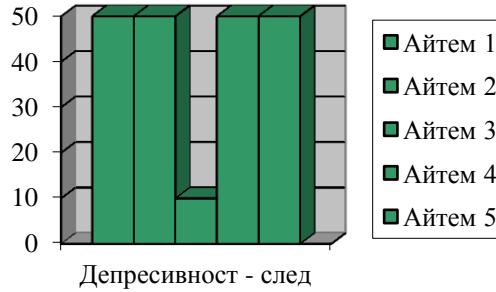
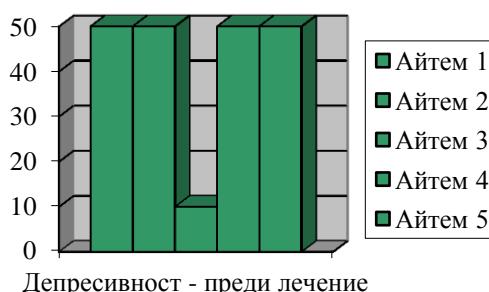
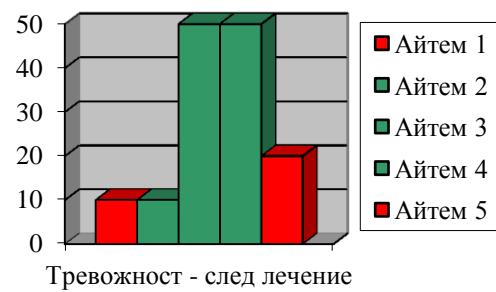
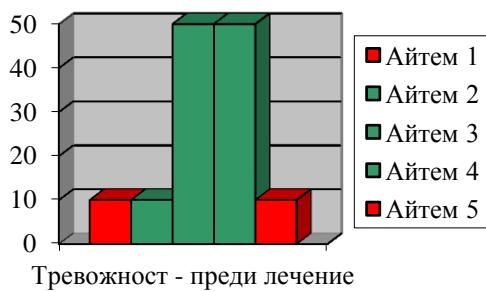
Пациент 9: П. Д., 41 години, мъж, управител на фирма. Тревожността преди лечението е силно изразена по четири айтема от скалата, след лечението има рязко

подобреие по три айтема с по три пункта. Депресивната симптоматика е изразена по три айтема, след лечението има подобреие по един от тях с четири пункта.

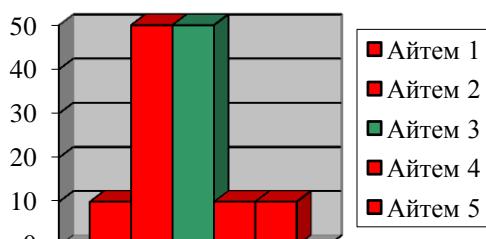
Пациент 1.



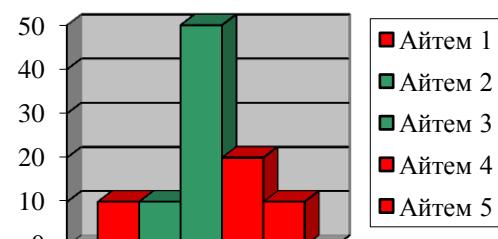
Пациент 2.



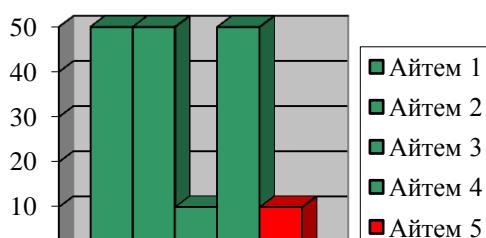
Пациент 3.



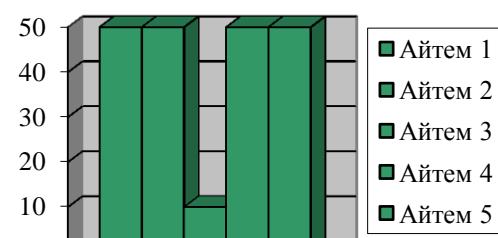
Тревожность - преди лечение



Тревожность - след лечение

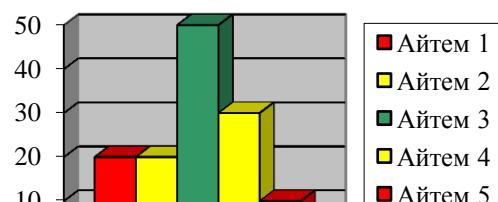


Депрессивност - преди лечение

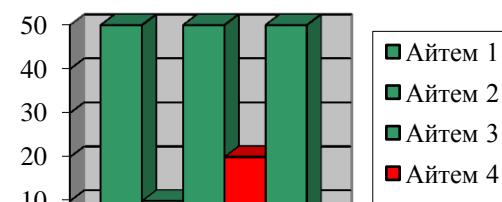


Депрессивност - след лечение

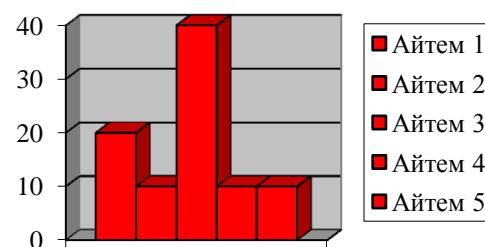
Пациент 4.



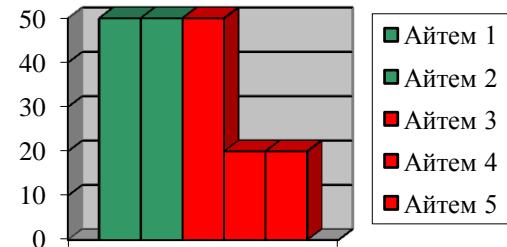
Тревожность - преди лечение



Тревожность - след лечение

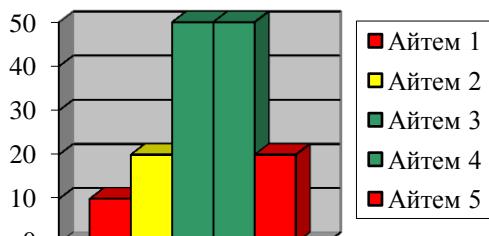


Депрессивност -
преди лечение

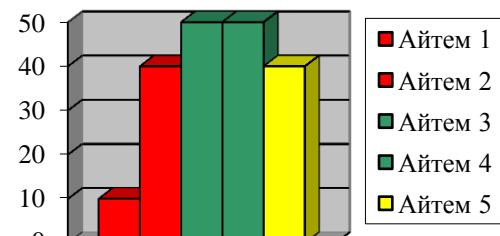


Депрессивност -
след лечение

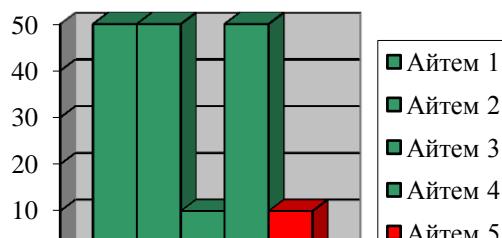
Пациент 5.



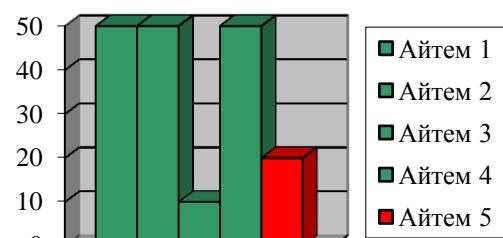
Тревожность - преди лечение



Тревожность - след лечение

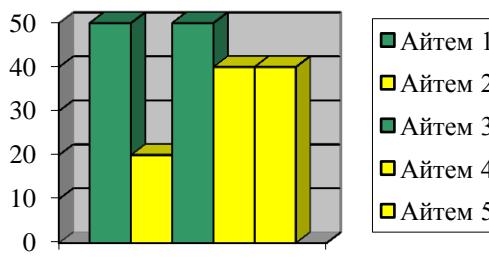


Депрессивност - преди лечение

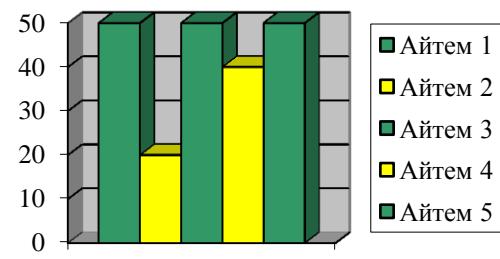


Депрессивност - след лечение

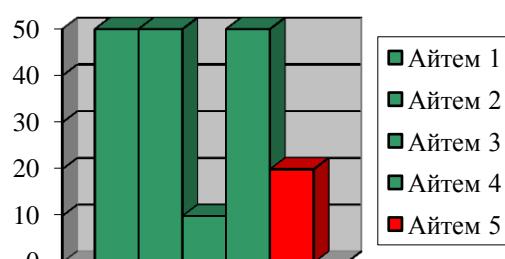
Пациент 6.



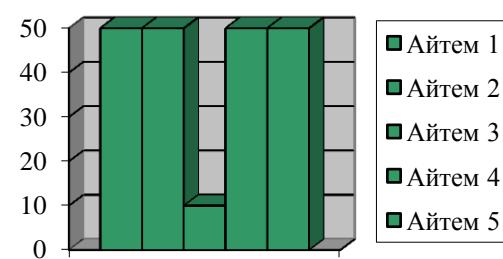
Тревожность - преди лечение



Тревожность - след лечение

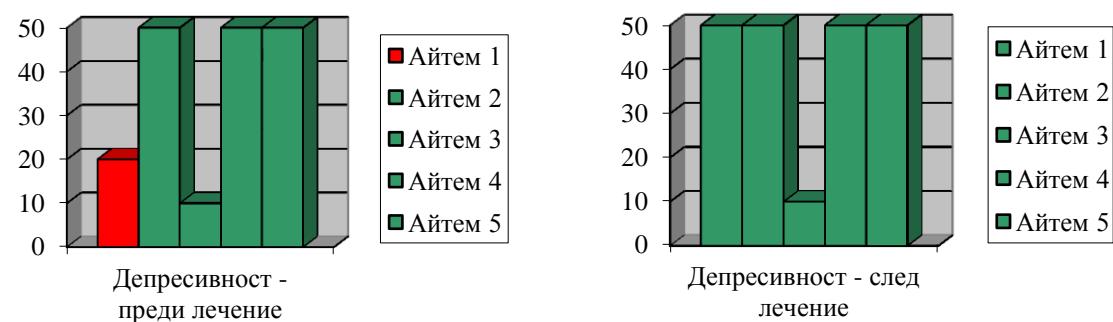
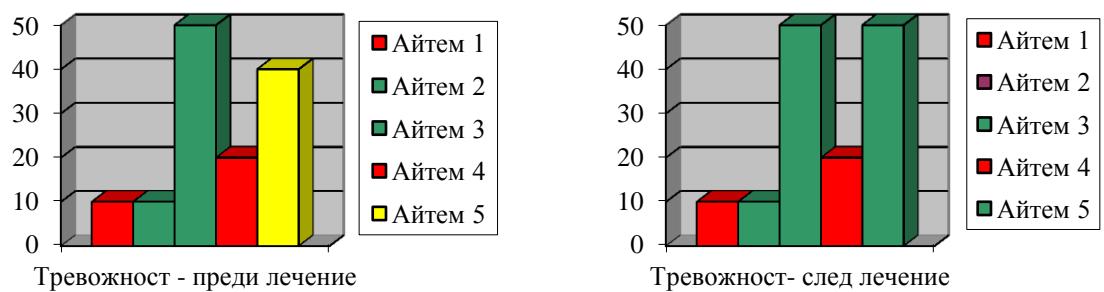


Депрессивност - преди лечение

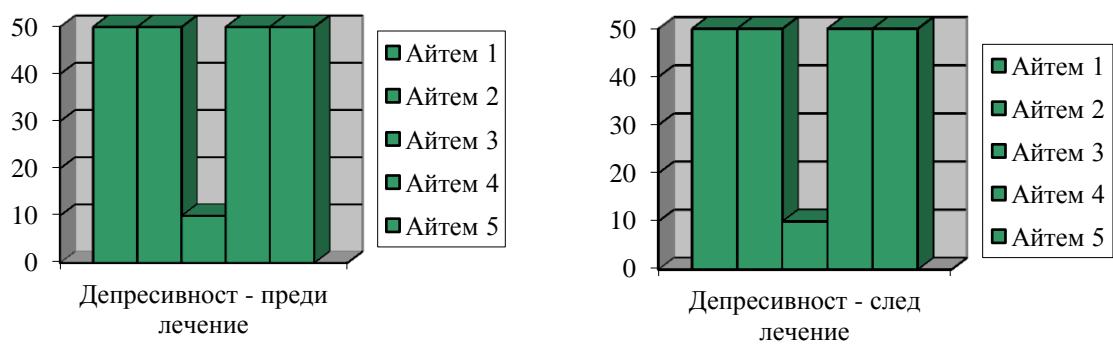
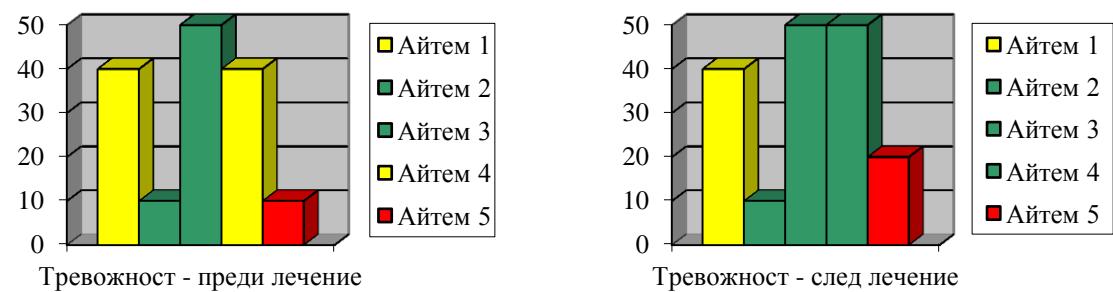


Депрессивност - след лечение

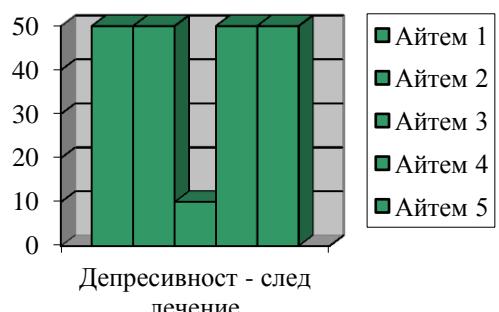
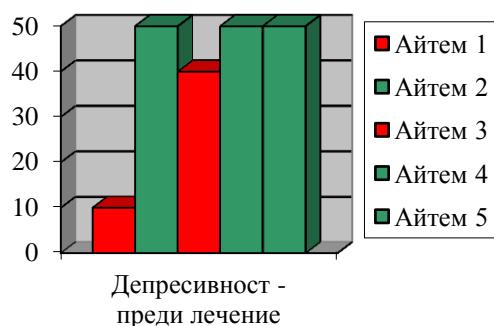
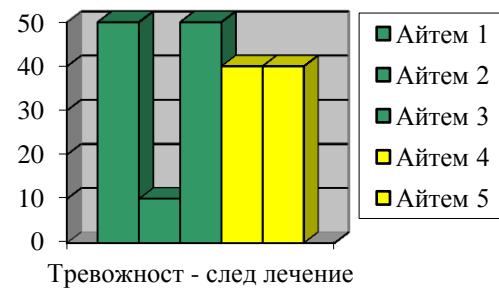
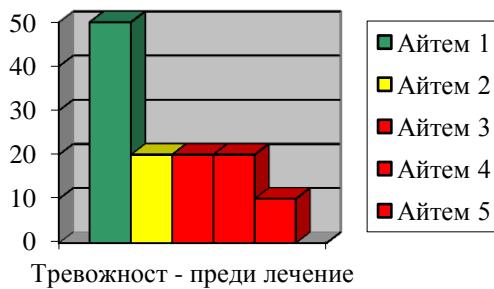
Пациент 7.



Пациент 8.



Пациент 9.



От проведеното изследване стигам до заключението, че при пациентите се наблюдава в различна степен намаление на тревожността и депресивността след лечение. Само при един пациент липсват признания на депресивност, което се запазва и след лечението. При друг се наблюдава увеличение на тревожността и депресивността по един айтем с по един пункт.

Изводи и заключения

Изследванията показват, че на практика, когато се получават позитивни резултати от гледна точка на лечението, те кореспондират с подобрение на психосоматичния статус на пациента. Лекуващият лекар ще получава по-добри резултати и ще има по-реалистични очаквания от пациента, ако предварително е запознат с неговата психологична картина. Ако е получил предварителна информация за нея, това ще съответства на подхода при лечението и съпътстващата терапия – съответно преживяването на

лечебния процес ще протече по-леко от пациента и лекуващия. Тъй като е особено важно да се създаде и запази връзка между лекуващ и пациент, е необходимо да се изследва психологичния статус на подлежащия на лечение. Процесурата на изследването с въпросник от общо десет въпроса се оказа удобен метод, защото е точен, не отнема много време и е подходящ за статистически психофизиологични оценки, които са в полза за цялостния план на лечението. При провеждане на следващо такова изследване, процедурата може да бъде дообогатена с оглед получаване на по-конкретни резултати, удовлетворяващи лечебния процес.

Библиография

1. 'Can a New Smile Make You Look More Intelligent and Successful?' -Anne E. Beall, PhD; PubMed
2. 'Smile attractiveness. Self-perception and influence on personality.' – Van der Geld, Oosterveld P, Van Heck G, Kuijpers-Jagtman AM; PubMed
3. 'Psychological effects of aesthetic dental treatment.' – Davis LG, Ashworth PD, Spriggs LS; PubMed

Неврологични усложнения на инфекциозен ендокардит при интравенозна употреба на наркотици

*Ралица Коджанниколова, Сание Джамбазова, Ясмина Секуловска, Илия Янев,
Калин Кръстев, Димитър Василев, Бистра Добрева-Яцева, Мария Токмакова*

Кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Георги” ЕАД, гр. Пловдив
Секция „Кардиология”, I катедра по вътрешни болести, МУ – Пловдив

e-mail: bistra0806@yahoo.com

Въведение

Първите документирани случаи на инфекциозен ендокардит (ИЕ) са на аутопсионен материал през 1723 г., а през 1885 г. William Osler публикува първото подробно описание на ИЕ като заболяване, което се характеризира с възпаление на ендокарда и сърдечните клапи (1,2). Честотата на заболяването е 2.4-11.9 случая на 100 000 пациента на година, като половината от болните са на възраст 31-60 години, но се среща и при по-млади пациенти – до 30 годишна възраст (1,2). Предразполагащ фактор за ИЕ е наличието на структурно сърдечно заболяване – вроден или придобит сърдечен порок, както и клапни протези, а в последните години – навлизането на различни видове инвазивни процедури и медицински устройства. При 11-16% от болните ИЕ е асоцииран с интравенозна употреба на наркотици (3). Емболиите са чести и животозастрашаващи усложнения при ИЕ. Те се дължат на миграция на вегетации от клапите в големите артериални съдове на мозъка, белите дробове, слезката, миокарда и др. Емболизъмът е свързан с повищена заболяемост и смъртност и се среща в 20-40% от случаите (3).

В представения клиничен случай се

касае за мъж на 28 г. с хероинова наркотическа зависимост, за която е провеждал метадонова терапия в продължение на 18 месеца. Заболяването започва с фебрилитет до 39.2° С, слаби болки в гърлото и предимно челно главоболие. По този повод е консултиран от личния си лекар, който поставя диагноза – остра вирусна инфекция. Започнато е амбулаторно лечение с кларитромицин. Четири дни покъсно е хоспитализиран по спешност в Инфекциозна клиника с персистиращ фебрилитет, повръщане, остро изявени неподвижност в десни крайници, силно главоболие и нарушения на говора.

Обективен статус в Инфекциозна клиника:увредено общо състояние, фебрилен до 39° С, сух и обложен език, катарален назофаринг, кожа – бледа с намален тургор и еластичност. Дихателна система – симетричен гръден кош, ясен перкуторен тон, везикуларно дишане без хрипова находка. ССС – Ритмична сърдечна дейност, ясни сърдечни тонове, честота – 110 уд/мин, АН – 100/60. Корем – мек, без палпаторна болезненост. Черен дроб на 2 см под ребрена дъга, слезка – леко увеличена и мека. Сукусио реналис отр (-) двустранно. ОДА – запазени периферни пулсации, без отоци. Неврологичен статус: обнублиран, без

вратна ригидност; Кернинг (+) в дясното, сухожилно-надкостни рефлекси – деснострранна хипорефлексия; Бабински (+) в дясното, липсващи коремни рефлекси в дясното. Централна пареза на н.фациалис в дясното и деснострранна плегия на ръката и тежка пареза на десен крак. Частична сензо-моторна афазия.

От параклиничните изследвания данни за: анемичен синдром – Хемоглобин – 118 g/l; Еритроцити – 3.99/10¹², Хематокрит – 0,38; Изразена възпалителна консталация – Лев – 17,1x10⁹/l; СУЕ – 76 mm/l; Фибриноген – 5 g/l; CRP-96; Лумбална пункция: Белтък – 0.6 g/l; Захар – 6,7 mmol/l; Клетки – 73x10⁶/l; Седимент: Sg – 60%; Ly – 30%; Mo – 10%.

Микробиологични изследвания: посвика от ликвор и хемокултури – коагулазо негативен стафилокок; гърлен и носен секрет – стерилни; HIV – отр. (-); HBsAg – отр. (-); antiHAV IgM отр. (-);

На фигура 1 е представена рентгенография на бял дроб – без данни за възпалителни промени.

Образното изследване на главен мозък показва данни за исхемична лезия в областта на а. церебри медиа синистра, няма лезии съспектни за абсцедиране, компресия на левия страничен вентикул с контраплатерална дислокация по срединна линия. Свободни субарахноидални пространства (Фиг. 2).

Поставена е диагноза менингоенцефалит и е започнато лечение с: 1) ванкомицин 3x1, 2) цефтриаксон 3x2 гр, 3) сулфаметоксазол/триметоприм 2x960 mg, 4) водно-солеви разтвори, 5) манитол, 6) ноотропни средства.

На петия ден от хоспитализацията по повод на персистиращ фебрилитет до 38,2° C, деснострранна хемиплегия и афазия, и аускулаторно новопоявил се ди-

астолен шум на Ерб, пропагиращ към левия ръб на стернума и сърдечния връх е проведена консултация с кардиолог, ЕКГ и ЕхоКГ.

ЕКГ: синусова тахикардия, неспецифични реполяризационни промени.

ЕхоКГ: ЛП 3.67, Ao 3.4, ТДР 5.64, TCP 3.4, ТДО 93.3, ТСО 29.5; ФИ 69 %. Ao клапа – трикуспидна, наличие на подвижна вегетация с размер 15mm на ляво коронарно платно и високостепенна Ao регургитация (Фиг. 3 и 4).

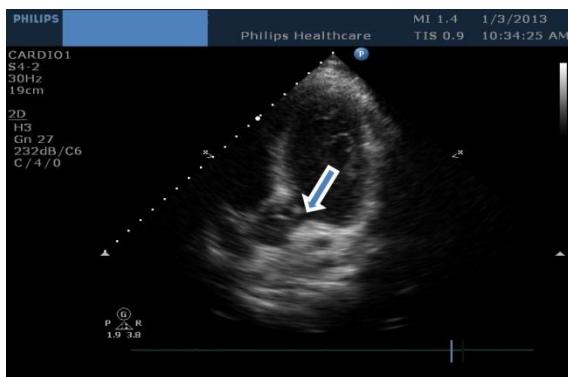
Микробиологични доказателства – трикратно положителни хемокултури с изолиран коагулазо-негативен стафилокок.



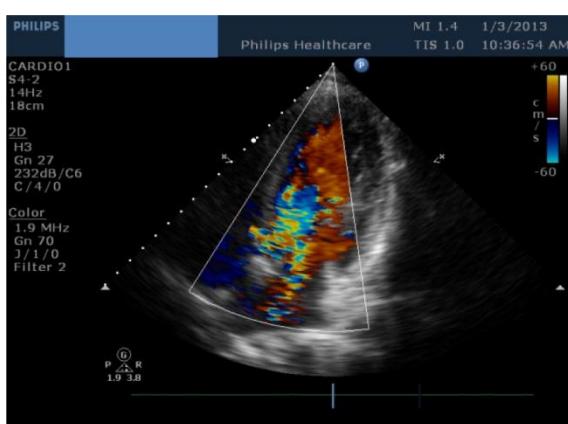
Фиг. 1. Рентгенография на бял дроб.



Фиг. 2. КТ на главен мозък и задна черепно мозъчна ямка.



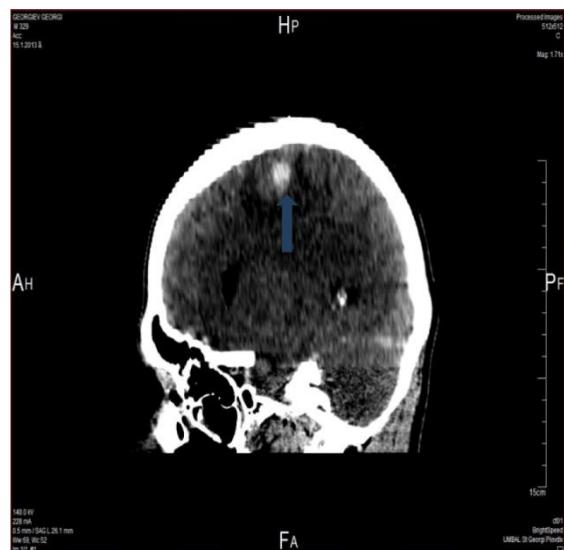
Фиг. 3. Подвижна вегетация на ляво коронарно платно.



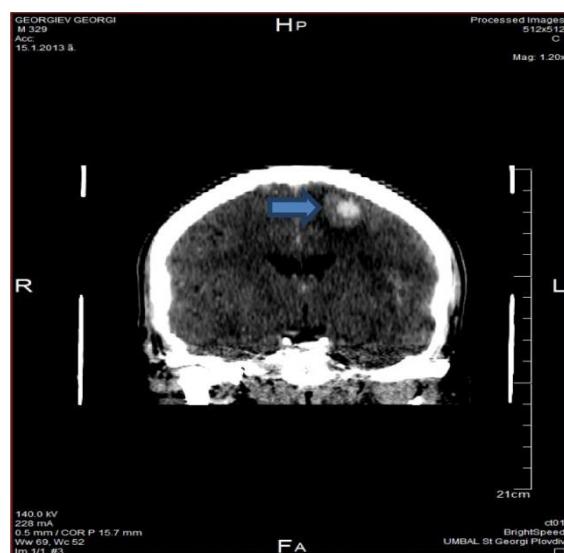
Фиг. 4. Аортна регургитация II+/ III ст. Перикарден излив около 100 мл.

Пациентът е приведен в кардиологична клиника и е започнато лечение според антибиограма с: 1) ванкомицин 3x1 гр; 2) амикацин 3x500 мг; 3) ципрофлоксацин 2x200 мг, заменен след 10 дни със сулфаметоксазол/триметоприм 2x960 мг поради персистиращ фебрилит.

На фигури 5 и 6 е представен контролен КТ на главен мозък и задна черепно мозъчна ямка (10-ти ден) – данни за два фокуса в ляво темпорално 11/13 mm и 15/12 mm. В ляво темпоропариетално – едем на тъканите. Находката в ляво фронтално вероятно се дължи на абсцес в стадий на формиране на кухина с ерозия на съседен кървоносен съд и прясна хеморагия.



Фиг. 5.



Фиг. 6.

Ход на заболяването: поради персистиране на фебрилитет до 38,8° С пациентът е консултиран отново с инфекционист, след което са увеличени дозите на антибиотиците с цел по-ефективно преодоляване на хемато-енцефалната бариера. От страна на ССС – без прогресия в степента на аортната регургитация при ежеседмични контролни ехокардиографии, без хемодинамични нарушения и еквиваленти на сърдечна недостатъчност. От страна на нервна система – оформяне на два мозъчни абсцеси. Еди-

ничен симптоматичен епилептичен гръч (на 15-ти ден) поради което е започнато лечение с Депакин. Контролен КТ на 29-ти ден – без данни за компресионно – дислокационен синдром, данни за бифокусни инфильтративни промени в лява хемисфера.

Обсъждане

Болните с ИЕ усложнени с мозъчни септични емболи имат влошен ход на заболяването до напълно доминираща неврологична симптоматика в началото на заболяването. Литературните данни сочат за намаляване на честотата на емболичните инциднети с 9 – 21% след започване на антибиотичното лечение (3). При представения пациент, както и според други автори, продължителността на антибиотичното лечение е по-дълго от обично – до 3 месеца. Според актуалните европейски препоръки за лечение на ИЕ индикации за ранна хирургична корекция са сърдечна недостатъчност, неконтролирана инфекция, превенция на емболични инциденти, размер на вегетацията над 10 mm. Избора на момента за оперативна интервенция се взима съгласувано от кардиохирург, кардиолог и инфекционист в зависимост от типа на неврологичното усложнение и спешността на оперативната намеса. На контролния КТ на главен мозък (фиг. 5 и 6) е документирано допълнително усложнение – ерозия на съд в рамките на абсцесната кухина, което е още една причина за отлагане на хирургичното лечение с оглед на високия периоперативен рисков.

Изводи

1. Инфекциозният ендокардит в началото може да протече с нормален сърдечен статус и в клиничната картина да доминират неврологичните усложнения.
2. Специфичният рисков фактор е водеща причина за инфекциозен ендокардит при интактен клапен апарат.
3. Лечението на инфекциозен ендокардит с мозъчни усложнения изиска мултидисциплинарен подход.
4. При инфекциозен ендокардит с мозъчни усложнения е необходим по-продължителен период на лечение от традиционно възприетия – в случая поне 3 месеца.

Библиография

1. Habbib G, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). European Heart Journal (2009) 30, 2369–2413.
2. Донова Т. Инфекциозен ендокардит. Кардиология. Под ред. на М. Григоров, 2010 г., С., БКИ, 736-48.
3. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P, Association pour l' Etude et la Prévention de l' Endocardite Infectieuse(AEPEI) Study Group: Neurologic manifestations of infective endocarditis:a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. Arch Intern Med2000, 160:2781-2787.
4. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. Eur Heart J 2007, 28:1155-1161.
5. Томов И. Инфекциозен ендокардит – диагностика и терапевтични принципи. Вътрешни болести, 2, 1995, 233-248
6. H a b i b , G. et al. ESC Committe 7. H a b i b , G. et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. – J. Am. Coll. Cardiol., 33, 1999, 2023-2029.

Метаболитни нарушения и прехипертония при жени със синдром на поликистозни яйчници

Даниела Колева¹, Петър Николов², Мария Орбецова¹, Юлия Николова³

¹Втора катедра по вътрешни болести – Секция по ендокринология и болести на обмяната;

²Първа катедра по вътрешни болести – Секция по кардиология

³Катедра по физиология; Медицински университет, Пловдив, България

Въведение

Синдромът на поликистозни яйчници (PCOS) е едно от най-често срещаните ендокринни заболявания, засягащо до 10% от жените в репродуктивна възраст. PCOS се асоциира с метаболитни нарушения и повишен риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания с напредване на възрастта, включително и повищена честота на хипертония (на база SCORE – десетгодишна прогноза за сърдечно-съдова смъртност според Европейското дружество на Кардиолозите) (1,2). Според различни проучвания в зависимост от естеството им, расовата и етническа принадлежност на обхванатия контингент, при 30-70% от жените с PCOS се установява наднормено тегло, характеризиращо се с централно преразпределение на подкожната мастна тъкан (3-6).

През 2003 г. от JNC-7 (Joint National Committee) – Ръководство за превенция, оценка и лечение на хипертонията в САЩ въвежда терминът прехипертония (ПХ), обхващащ диапазон за систолно артериално налягане (САН): 120-139 mmHg и диастолно артериално налягане (ДАН): 80-89 mmHg. Европейската кардиологична асоциация, Световната Здравна Организация и Британската лига по хипертония продължават да категоризират стойностите на артериалното кръвно налягане (АКН) под 140/90 mmHg като нормално и високо нормално АКН. Ос-

новен рисков фактор за развитието на ПХ е наднорменото тегло. Установено е че, повишаването на АКН с 20 mmHg/10 mmHg съответно за систола и диастола удвоява сърдечно-съдовия риск. За маркер на прехипертонично състояние, корелиращ силно с увреда на таргетните органи при хипертония, се счита и липсата на нормални циркационни ритми на АКН (7-10).

Целта на проучването е да се проследят показатели за метаболитни нарушения и да се характеризират отклоненията в АКН при жени с PCOS с нормално и наднормено телесно тегло.

Материал и методи

Изследвани са 62 жени (средна възраст 24.3 ± 6.0 г.) с BMI $27.95.4 \pm 7.5 \text{ kg/m}^2$) с доказан PCOS съгласно критериите на ESHRE-ASRM (2003, Rotterdam): олиго/ановулация, клиничен и/или биохимичен хиперандрогенизъм и поликистозни яйчници при ехографско изследване. Диагнозата се приема при наличие на 2 от горните 3 критерия. Ултразвукова диагноза (УЗД) на PCOS се потвърждава при наличие на 12 или повече фоликула с диаметър 2–9 mm или увеличен овариален обем ($> 10 \text{ cm}^3$).

Проведени са целенасочени хормонални изследвания за доказване на PCOS и изключване на друга патология, водеща до хиперандрогенно състояние при

жени: общ тестостерон (T), андростендион (Andro), дехидро-епиандростерон сулфат (DHEA-S), естрадиол (E2), фоликуло-стимулиращ хормон (FSH), лутеинизиращ хормон (LH), пролактин, тиреоидни хормони, кортизол. Хормоналните тестове са извършвани с комерсиални китове – AxSYM™ System (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA). Данните са обработени статистически с пакет SPSS, версия 17.0. Резултатите са представени като mean \pm SD с ниво на значимост при $p < 0.05$.

Определяни са антропометричните показатели: ръст, тегло, BMI по формулата $\text{тегло (kg)}/[\text{ръст (m)}]^2$, обиколка на талия, съотношение талия/ханш (T/X). С помощта на професионален анализатор на телесен състав Tanita TBF-300M по биоимпедансен метод са отчитани количество и процент мастна тъкан, количество свободна от масти тъкан (FFT) и тотална телесна вода (TBW).

Извършвано е 24-часово амбулаторно Holter-мониториране на АКН с апарати Oscar (Sun Tech Medical Instruments, USA), паралелно с клинично измерване на АКН. Измерването на АКН е извършено с валидирани апарати за мишица при спазване на необходимите за това

условия – пациентите да не са извършвали физическа активност или да са се хранили 30 минути преди измерването, да не са пушили, да са седнали удобно и спокойно, облегнати без да са кръстосали крака, при нормална стайна температура, като ръката на която се измерва АКН да е удобно подпряна и измерването да е на нивото на сърцето.

Резултати

Двете подгрупи жени с PCOS нормално и наднормено тегло са сходни по възраст, но се различават съзначително по параметрите на теглото – BMI, обиколка на талията, съотношение талия/ханш, количество и процент мастна тъкан, свободна от масти тъкан и тотално количество вода (Табл. 1).

При анализ на хормоналните показатели в подгрупите се отчита тенденция за по-високи стойности на общия тестостерон и съотношението LH/FSH при жените с наднормено тегло в сравнение със слабите жени с PCOS, но разликите не достигат съзначителност поради голямата вътрегрупова хетерогенност на показателите. Данните от основните хормонални показатели са представени в Таблица 2.

Таблица 1. Антропометрични показатели при групите жени с PCOS.

Параметри Групи	Въз- раст (г.)	BMI (kg/m ²)	Талия (cm)	талия/ ханш	FAT-%	FAT- MASS (kg)	FFM (kg)	TBW (kg)
Цяла PCOS група (n = 62)	24.23 ± 6.0	27.95 ± 7.5	85.61 ± 16.98	0.80 ± 0.08	33.37 ± 11.71	28.23 ± 16.04	49.05 ± 6.92	36.00 ± 5.09
Група с нормално тегло (n = 37)	22.52 ± 5.44	20.36 ± 2.29	68.11 ± 4.72	0.75 ± 0.04	20.80 ± 6.30	11.75 ± 4.75	42.86 ± 2.91	31.38 ± 2.13
Група с наднормено тегло (n = 25)	25.38 ± 6.16	33.07* ± 5.00	97.44* ± 10.82	0.84* ± 0.07	41.86* ± 4.68	39.36* ± 10.23	53.23* ± 5.55	39.12* ± 4.00

* $P < 0.05$

Таблица 2. Хормонални показатели при групите жени с PCOS.

Параметри Групи	T (nmol/l)	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	LH/ FSH	E2 (pmol/l)	ANDRO (nmol/l)	DHEA-S (μmol/l)	PRL (IU/ml)
Цяла PCOS група (n = 62)	3.30 ± 3.92	5.55 ± 3.49	3.90 ± 1.72	2.01 ± 2.58	0.30 ± 0.23	12.97 ± 6.31	9.15 ± 4.48	396.0 ± 204.5
Група с нормално тегло (n = 37)	2.61 ± 2.08	5.98 ± 4.11	3.44 ± 1.64	2.63 ± 3.70	0.25 ± 0.22	12.37 ± 4.66	8.94 ± 4.15	386.8 ± 240.7
Група с наднормено тегло (n = 25)	3.76 ± 4.75	5.26 ± 3.02	4.21 ± 1.73	1.60 ± 1.32	0.34 ± 0.24	13.42 ± 7.35	9.30 ± 4.75	402.3 ± 179.6

При измерването на АКН се регистрира хипертония при 18.9% от жените с PCOS с наднормено тегло, а прехипертония – при 21.6%. В групата жени с PCOS и нормално тегло тези проценти са съответно 8% за хипертония и 8% – за прехипертония (Табл. 3). Физиологичният нощен спад („dipper“ профил)

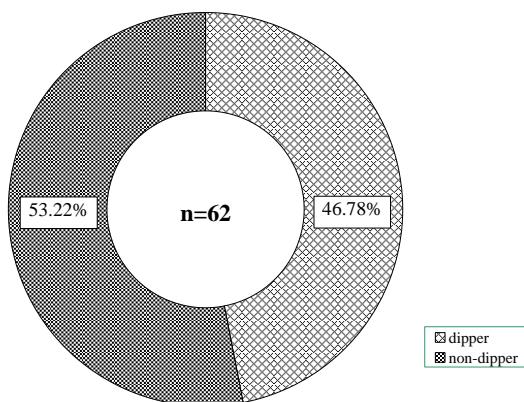
на САН се установява при 46.78% от жените с PCOS и липсва при 53.22 % от тях („non-dipper“ профил).

Нормалният циркадианен ритъм на ДАН с нощен спад е съхранен при 74.2% от носителките на синдрома (Фиг. 1, Фиг. 2).

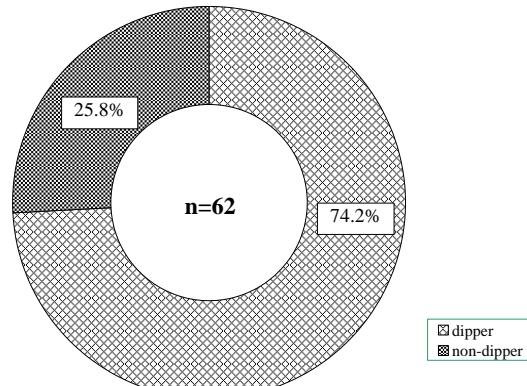
Таблица 3. Стойности на артериалното кръвно налягане при групите жени с PCOS.

Параметри Групи	Систолно АН (mmHg)	Диастолно АН (mmHg)
Цяла PCOS група (n = 62)	117.62 ± 19.23	76.39 ± 12.49
Група с нормално тегло (n = 37)	110.63 ± 16.31	70.63 ± 10.46
Група с наднормено тегло (n = 25)	122.16* ± 19.81	80.14** ± 12.39

* – P < 0.05; ** – P < 0.01 (група с наднормено спрямо група с нормално тегло)



Фиг. 1. Физиологичен нощен спад на систолно артериално налягане (САН) при жени с PCOS.



Фиг. 2. Физиологичен нощен спад на диастолно артериално налягане (ДАН) при жени с PCOS.

Обсъждане

В светлината на комплексните метаболитни и съдови нарушения при PCOS се търси наличие на връзка с хипертонията. Установено е, че жените с PCOS имат по-високи нива на АКН в сравнение със здрави контроли със сходно тегло (1,2,11), освен това в по-ранна възраст и по-често с течение на времето и развиват хипертония (12). Плазмените ренинови нива са по-високи при нормотензивни жени с PCOS в сравнение със здрави контроли, независимо от степента на инсулинова резистентност (13,14). Но, не всички автори откриват повишена честота на хипертония при PCOS. Явно, различията идват от дизайна на проучванията и начините за оценка отклоненията на АКН.

Така, с използване на 24-часово Holter-мониториране е намерена по-висока честота на нестабилно АКН при PCOS, което се счита маркер за прехипертонично състояние при тази сравнително млада възрастова група (15).

Аргументът за въвеждане на категорията прехипертония е фактът, че тя може да повиши риска от инфаркт, инсулт и сърдечна недостатъчност (16). Анализът на различни популационни проучвания показва, че честотата ѝ надвишава 30% при лица в зряла възраст, като основен рисков фактор е наднорменото тегло. Сред урбанизираната популация на развиващите се страни, честотата нараства до 44-47% (17-19). С течение на времето състоянието се влошава: при 1/3 от лица между 35 и 64 г. прехипертонията прогресира в хипертония в рамките на 4 г. Прехипертонията е по-честа при мъже и при лица с метаболитен синдром (МС). В японско проучване МС се открива в 9.9% при нормотония, в 19.2% при пре-

хипертония и в 35.5% при хипертония като честотата му нараства линеарно с покачване на АКН. Прогресията на хипертонията води до увеличаване броя на компонентите на МС и намаляване чувствителността към инсулин (20). Прехипертонията се явява самостоятелен рисков фактор за развитие на диабет тип 2 според San Antonio Heart Study, проследяваща 2767 лица с нормотония и прехипертония за период от средно 7.7 г. (21).

Holte и сътр. съобщават, че в сравнение с контролна група здрави жени, жените с PCOS при амбулаторно мониториране имат по-високо дневно систолно и средно АКН и по-големи колебания на пулсовата честота в нощните, отнесено към дневните часове. Двете групи не се различават по отношение на дневното диастолно АКН и нощните стойности. Отчетените повишени дневни стойности на АКН се запазват след отстраняване влиянието на BMI, преразпределението на подкожната мастна тъкан и инсулиновата резистентност (22).

В проучване на Arslanian и сътр. се съобщава за липса на нощен спад на диастолното АКН при момичета с PCOS, а при тези от тях с намален глюкозен толеранс – липса на спад и на систолното АКН (23). Това е в съответствие с данните от настоящото проучване и потвърждава предишни наши данни за преобладаване на „non-dipper” профил (липса на нощен спад) при момичета и млади жени с PCOS – в 51.43% от 35 мониторирани (24). Липсата на нощен спад на АКН при подрастващи се разглежда като ранен маркер за изява на ССЗ в по-късна възраст.

Holter-мониторирането на АКН е с доказани предимства при отстраняване ефекта на „бялата престишка”. Трябва да

се има пред вид, че повечето млади момичета и жени с PCOS са с лабилна психика и нарушена социална адаптация, дължащи се на клиничните изяви на заболяването (наднормено тегло, хирзутизъм, акне, менструални нарушения, стерилитет и др.). Ето защо, Holter-мониторирането е препоръчително за прецизно диагностициране на промените в АКН при определени психо-соматични заболявания, каквото е PCOS.

Дали заличеният спад на ношното АКН е сигнал за преждевременна поява на ССЗ, специфично за PCOS или е свързано със затлъстяването, инсулиновата резистентност и други метаболитни промени остава да бъде изяснено с провеждане на големи популационни проспективни проучвания. Едно е ясно – младите момичета и жени с PCOS подлежат на активно наблюдение по отношение на макар и леки отклонения в АКН и навременна профилактика на хипертонията. Има данни, че менопаузални жени с PCOS са с 2.5 пъти по-висок риск от развитие на хипертония в сравнение със съответната възрастова група и това само отчасти е свързано с наднорменото тегло при заболяването (25).

Заключение

В заключение, вече е общоприет факт, че жените с PCOS имат повишен метаболитен риск в сравнение със съответните им по възраст здрави жени. Заболяването се характеризира с повищена честота на нестабилно АКН, което е допълнителен рисков фактор за по-нататъшно развитие на сърдечно-съдови заболявания в тази сравнително млада възрастова група. Затлъстяването се явява значим утежняващ фактор. Нашите резултати потвърждават клиничната значимост на

оценката на прехипертоничните състояния и предимствата на прилагането на 24-часово амбулаторно мониториране на АКН като диагностичен и прогностичен метод за оценка отклоненията в АКН дори при липса на хипертония.

Книгопис

1. Коларов Г, М Орбецова. Поликистозен овариален синдром. Издател ИК “Вяра”; София, 2004, ISBN 954-9409-01-5; 232 стр
2. Орбецова М. Синдром на поликистозни яйчници. В „ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ – Актуални проблеми 2012”, Издател «Хавитис» ООД, Ред. М.Власковска, Ц.Танкова, Д.Попова, Б.Георгиев; София 2012; ISBN: 978-954-92936-1-6; стр. 407-434.
3. Орбецова М. Хормони на мастната тъкан при жени с поликистозен овариален синдром: Литературен обзор със собствени данни. *Наука Ендокринология* 2009; 6: 258-261.
4. Martinez-Bermejo E, Luque-Ramirez M, Escobar- Morreale HF: Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2007;32:129–140.
5. Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity Facts* 2009;2:26–35.
6. Garruti G, Depalo R, Vita MG, Lorusso F, Giampetrucci F, DamatoAB, Giorgino F. Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reproductive BioMedicine Online* 2009; 19 (4): 552–563.
7. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 6 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et all. The seventh report of the Joint national Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 6 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
9. O’Brien E, Asmar R, Beilin I et all., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group of Blood Pressure Monitoring, European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003; 21:821-848.
10. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et all. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
11. Орбецова М. Поликистозен овариален синдром (PCOS). Епидемиология, патофизиология, клинична картина, усложнения. *Наука Ендокри-*

иологии 2007; 1:7–10.

12. Dahlgren E, PO Janson, JS Johansson, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:599–604.
13. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302–312.
14. Hacihanefioglu B, H Seyisoglu, K Karsidag, et al. Influence of insulin resistance on total renin level in normotensive women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:261–265.
15. Belsha CW. Ambulatory blood pressure monitoring and hypertensive target-organ damage in children. *Blood Press Monit* 1999; 4:161–4.
16. Liszka HA, AG 3rd Mainous, DE King, et al. Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med* 2005; 3: 294–9.
17. Yadav S, R Boddula, G Genitta, et al. Prevalence & risk factors of pre-hypertension & hypertension in an affluent north Indian population. *Indian J Med Res* 2008; 128; 712–20.
18. Prabhakaran D, P Shah, V Chaturvedi, et al. Cardiovascular risk factor prevalence among men in a large industry of northern India. *Natl Med J India* 2005; 18: 59–65.
19. Shanthirani CS, R Pradeepa, R Deepa, et al. Prevalence and risk factors of hypertension in a selected South Indian population – the Chennai Urban Population Study. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 20–7.
20. Kanauchi M, Kanauchi K, Hashimoto T, Saito Y. Metabolic syndrome and new category 'prehypertension' in a Japanese population. *Curr Med Res Opin*. 2004 Sep; 20 (9):1365–70.
21. Mullican D, C Lorenzo, MP Stern, SM Haffner. Is prehypertension a risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58; Suppl 1; Abstract book ADA 69th Scientific sessions; A65: 245–OR.
22. Holte J, G Gennarelli, C Berne, et al. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a prehypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11, 1: 23–28.
23. Arslanian SA, VD Lewy, K Danadian. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: Roles of insulin resistance and [beta]-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:66–71.
24. Orbetzova MM, RG Shigarminova, GG Genchev, et al. Role of the 24-hour monitoring for assessing the changes of blood pressure in polycystic ovary syndrome. *Folia Medica* 2003; 3:21–25.
25. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, et al. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001; 16:556–560.

Капилярен хемангиом на стомаха

Мария Колева¹, Александър Петров²

¹Катедра „Обща и клинична патология” и секция „Съдебна медицина”,

Медицински университет – Пловдив

²Ендоскопски кабинет на УМБАЛ „Св. Георги” – Пловдив

e-mail: Mariya_Koleva@abv.bg

Въведение

Хемангиомите са доброкачествени туморни (малформативни) разрастания на кръвоносни съдове от зрял тип. Най-честата им локализация е кожата, но могат да възникнат и в редица вътрешни органи. Гастроинтестиналният тракт е рядка локализация с предилекционни места тънките и дебелите черва, апендикса и перианалната кожа [1,2]. Стомашните съдови тумори съставляват едва 0.05% (1/10700) от всички гастроинтестинални неоплазми и 1.6% от бенигнените тумори на стомаха. Gascoyen първи описва детайлно стомашния хемангиом през 1860 г., като от тогава са докладвани едва 45 случая [3,6]. Типично стомашните хемангиоми се развиват субмукозно или субсерзно по малката и голямата кривина, като с еднаква честота се засягат антрума и тялото. Обикновено са солитарни, с размери от няколко микрометра до 11 сантиметра, а понякога участват и в малформативни синдроми – Osler-Weber-Rendu, Maffucci, Klippel-Trenaunay и др. [2].

Възрастта, в която се срещат стомашните хемангиоми е между 30 и 65 г. (63%) и по-често е засегнат женския пол [4]. Клиничната картина се владее от болка в епигастриума и кървене от горните отдели на храносмилателния тракт. При гастрални кръвоизливи доброкачествените съдови неоплазми се оказват

случайна находка, без дори да фигурират в диференциално-диагностичния план. Хирургичното им отстраняване е дефинитивната лечебна манипулация, а биопсичното изследване осигурява езактната диагноза.

Клиничен случай

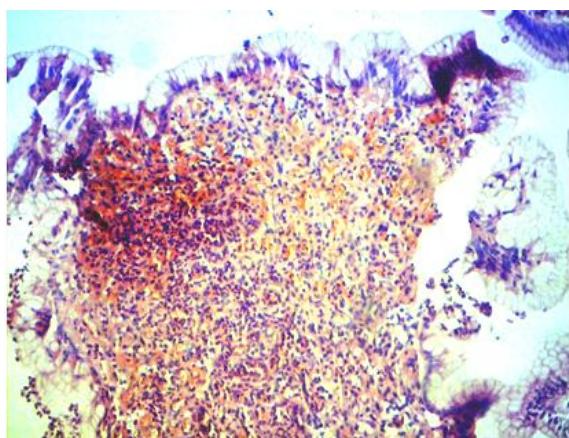
Л.Д., 82 годишна жена, постъпила по спешност в Клиниката по гръденкоремна хирургия с оплаквания от световъртеж, отпадналост и мелена с двудневна давност. Клинико-лабораторните изследвания показват наличие на анемичен синдром (Hb 81g/l, Er 2,84, Hct 0,224). Предприета е езофагогастродуоденоскопия със следната находка: „Стомах – с хиперемирана, атрофична лигавица. Откриват се два полипа на общо краче в дисталната част на корпуса по задната стена към малката кривина, с некротични участъци. Заключение – гастродуоденитис хроника атрофиканс. Полипес вентрикули.” Взет е биопсичен материал.

Патоморфологична находка

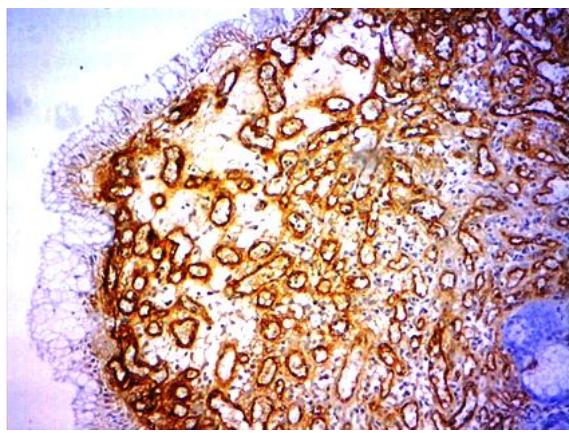
Представения за изследване осъкден ендоскопски биопсичен материал от корпусната част на стомаха е обработен по парафиновата методика и тъканни срези от 5 микрона са оцветени с Хематоксилин-Еозин. Налице са обилно пролифериали тънкостенни кръвоносни съдове от капилярен тип в субмукозата,

ангажиращи и лигавицата непосредствено до тапициращия епител, които съдържат в лumenите си еритроцити. Осъкъдна съединителнотъканна строма ги сепарира отчетливо (фиг. 1). Повърхността на лигавицата е интактна. Липсва възпалителна инфильтрация. Патоморфологичната диагноза е капилярен хемангиом на стомаха.

Тя е подкрепена с имуноhistохимично изследване с Фактор VIII (фиг. 2), кое то визуализира ендотелната тапициров-



Фиг. 1а. Множество капиляри, разположени в съединителнотъканна строма НЕ, ув. 10Х.

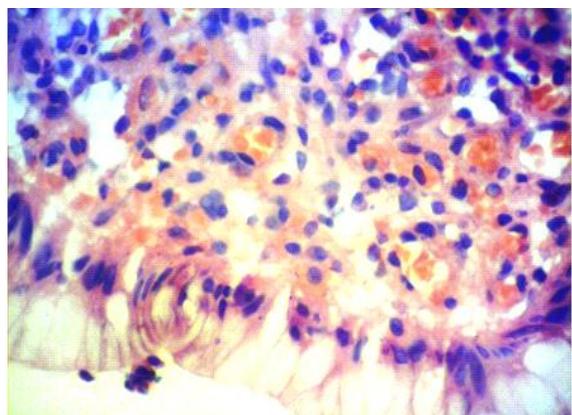


Фиг. 2а. Ендотелните клетки са оцветени в кафяв цвят Factor VIII, ув. 10Х.

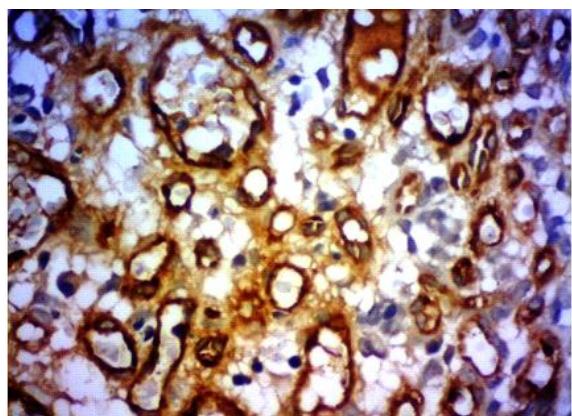
ка на съдовите пространства.

Предприетото повторно ендоскопско изследване за премахване на полипоидната маса е преустановено поради риск от кървене. Пациентката е изписана и насочена към общо практикуващ лекар и гастроентеролог за проследяване на състоянието.

Година по-късно жената не съобщава за възобновяване на симптоматиката. Параклиничните ѝ показатели са в норма.



Фиг. 1б. НЕ, ув. 40Х.



Фиг. 2б. Factor VIII, ув. 40Х.

Обобщение

Ако хемангиомите са налични още при раждане (вродени) те се разглеждат като съдови аномалии, нарастват през целия живот чрез хиперплазия и не показват тенденция за регресия. „Придобитите“ хемангиоми се приемат като истински неоплазми, нарастват чрез хипертрофия и могат да търпят обратно развитие. Реактивните съдови пролиферации (напр. пиогенен гранулом) са в пряка връзка с предшестващ възпалителен процес. Хемангиомите са под формата на единични или множествени лезии като последните често се съчетават с подобни неоплазми в други органи [8,7]. Тяхната най-честа локализация е кожата, с предилекционно място глава и шийна област (60%), гръден дроб (25%) и крайници (15%), но може да се срещне и в редица вътрешни органи като сред тях най-застъпен е черния дроб (0,4-20%). Стомашните хемангиоми са рядка находка и честотата им сред всички гастроинтестинални неоплазми е 0,05%. Въпреки, че няма унифицирана класификация на хемангиомите, те се делят на кавернозни, капилярен и смесени, като типът обикновено се определя от размера на лезията и вида на кръвоносните съдове [5]. Болшинството от гастроинтестиналните хемангиоми са от кавернозен тип и най-често са свързани с флеоболити и кървене [3]. В разглеждания от нас случай се наблюдава капилярен хемангиом, представен като две полиповидни структури с общо краче. Стомашните хемангиоми са най-често срещани у възрастни, въпреки че могат да възникнат във всяка възрастова група. Клиничната картина е представена от болка в епигастрита, диспепсия и кървене от горните отдели на гастроинтестиналния

тракт. Ендоскопското изследване е от изключителна важност при определяне на предоперативната диагноза, въпреки че неговата роля е доста ограничена, поради субмукозната локализация и пътна съдова природа на стомашните хемангиоми. В тези случаи редица образни изследвания, сред които компютърният томограф са средство на избор за установяване на диагнозата. В диференциално диагностичен план трябва да се имат предвид редица стомашни субмукозни маси, особено богато васкуларизирани гастроинтестинални стромални тумори, лейомиоми, липоми, карциноми и съдови ектазии. Цялостното изрязване е най-ефективното лечение на капилярен хемангиом, въпреки че тяхната честа субмукозна локализация, както и пътната васкуларна природа представляват значително предизвикателство пред хирурга. Той трябва много внимателно да прецени лезията и да определи подходящата манипулация в зависимост от локализацията ѝ. Ендоскопската резекция е предпочитаща при субмукозни лезии помалки от 2 см в диаметър, които лесно биха били премахнати от собствения мускулен слой. Паралелно с развиващата се ендоскопска техника тази манипулация добива широка популярност и е предпочитано средство за лечение на стомашен капилярен хемангиом [1].

Заключение

Стомашните хемангиоми са редки и доброкачествени неоплазми. Ендоскопското изследване, последвано от патоморфологичен отговор, заедно с КТ е от съществено значение за поставяне на окончателната диагноза. За съжаление ролята на ендоскопската биопсия в по-голяма част от случаите остава ограни-

чена. Хирургичното отстраняване на изменения, подозрителни за хемангиоми на стомаха, е дефинитивната лечебна манипулация, а биопсичното изследване осигурява езактната диагноза.

Литература

1. Murat Basbug, Ridvan Yavuz, Mahmut Dablan, Birol Baysal, Metehan Gencoglu, Yusuf Yagmur. Isolated cavernous hemangioma: a rare benign lesion of the stomach. *J Clin Med Res* 2012;4(5):354-357.
2. Fenoglio-Preiser, Cecilia M., Noffsinger , Amy E., Stemmermann, Grant N., Lautz, Patrick E., Issackson, Peter G. *Gastrointestinal pathology:An atlas and text 3th edition*, 2008.
3. Lin CH, Hsieh HF, Yu JC, Hsu SD, Chen CW, Liao GS, Hsieh CB. Spontaneous rupture of a large exogastric hemangioma complicated by hemoperitoneum and sepsis. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(12):1027-30.
4. A.Versaci, G.Leonello, M.Terranova, A.C.Scirocco, G.Sfunicia, E.Saladino, D.Oliva, A.Macri. L'emangioma capillare dello stomach: una rara fonte di sanguinamento. *Casa clinic. G Chir Vol26-n 11/12-pp442-424*, 2005.
5. Morsons and Dawson's *gastrointestinal pathology*,4th edition, 2003.
6. Bamanikar AA, Diwan AG, Benoj D. Gastric hemangioma. An unusual cause of upper gastrointestinal bleed. *Indian JGastroenterol* 2004;23:113-4.
7. Angela D. Levy, Robert M. Abbott, Charles A. Rohrmann, Jr., Aletta Ann Frazier and Amir Kende. Imaging findings with pathological correlation in pediatric and adult patients. *American Journal of Roentgenology*. 2001, Vol.177, Number 5, Pictorial Essay.
8. E. Calonje. *Pathology and Genetics of tumours of soft tissue and bone. Vascular tumours*. 2002.

Молекулни механизми на ендоплазмения стрес

К. Костадинов, К. Стефанова, Г. Делчева, А. Манева

Катедра по химия и биохимия, Фармацевтичен факултет, МУ – Пловдив

Ендоплазменият ретикулум (ЕР) е специализиран органел, който изпълнява есенциална роля в клетъчното оцеляване и хомеостаза, които включват липидна биосинтеза, поддържане на баланса на Ca^{2+} и контрол върху окислително-редукционни процеси (*Bravo и съавт.* 2012). ЕР е място за синтез и създаване на правилна, нативна конформация (фолдинг – folding) на белтъци, които са предназначени за секреция, за трансмембранна локализация, за насочване към апарата на Голджи и лизозомите (*Rutkowski и Kaufman 2004; Yusta и съавт. 2006*).

Фактори и условия, предизвикващи ендоплазмен (ЕР) стрес

Фолдингът е влошен при различни физиологични и патологични условия, общо обозначавани като „ендоплазмен стрес” – ЕР-стрес или UPR (unfolded protein response), (*Marciniak и Ron, 2006*). В допълнение на акумулирането на белтъци с неправилна конформация в ЕР, много стимули могат да наручат хомеостазата в този клетъчен компартамент като причиняват нарушения при създаване на нативна конформация. *Tunicamycin* инхибира създаването на N-гликозидни връзки при гликозилиране на белтъците, а *castanospermine* инхибира отстраняването на N-гликозидно-свързани олигозахариди, като по този начин тези антибиотици променят фолдинта и трафика на белтъците. Дефицит на хранителни вещества може да доведе

до понижение на нивата на АТФ, което нарушива шаперон-зависимите реакции на фолдинг (*Harding и съавт. 2003; Kaufman и съавт. 2002*). *Thapsigargin* влошава механизмите за депониране на калциеви иони (Ca^{2+}), необходими за клетъчните функции и фолдинга. *Dithiotreitol* нарушива окислителните етапи от фолдинга и води до неточно нагъване на белтъците. *Blefeldin A* активира UPR (unfolded protein response) чрез инхибиране на транспортни процеси от ЕР към апарата на Голджи. При диабет тип 2 се повишава синтеза на проинсулин водещо до UPR, дължащ се на ефект от излишъци белтък върху механизми на фолдинга (*Liu и съавт. 2007*). При невродегенеративни заболявания, болест на Алцхаймер и болест на Паркинсон, са намерени ненормални белтъчни агрегати, участващи в патогенезата на тези заболявания (*Hoozemans и съавт. 2003*). Свободни мастни киселини и активни кислородни метаболити (ROS) могат да активират UPR (*Tu и Weissman, 2004; Malhotra и съавт. 2008*). Фармакологично инхибиране на протеазомното разграждане на белтъци с нарушен фолдинг е причина за тяхното акумулиране (*Malhi и Kaufman, 2011*).

Профил на отговора към ендоплазмен стрес

За да се преодолее ЕР-стрес, ергастоплазмените мембрани използват специфичен сигнален път, наречен „път на отговора към ЕР-стрес” или *unfolded*

protein response (UPR), който включва най-малко 4 отговора:

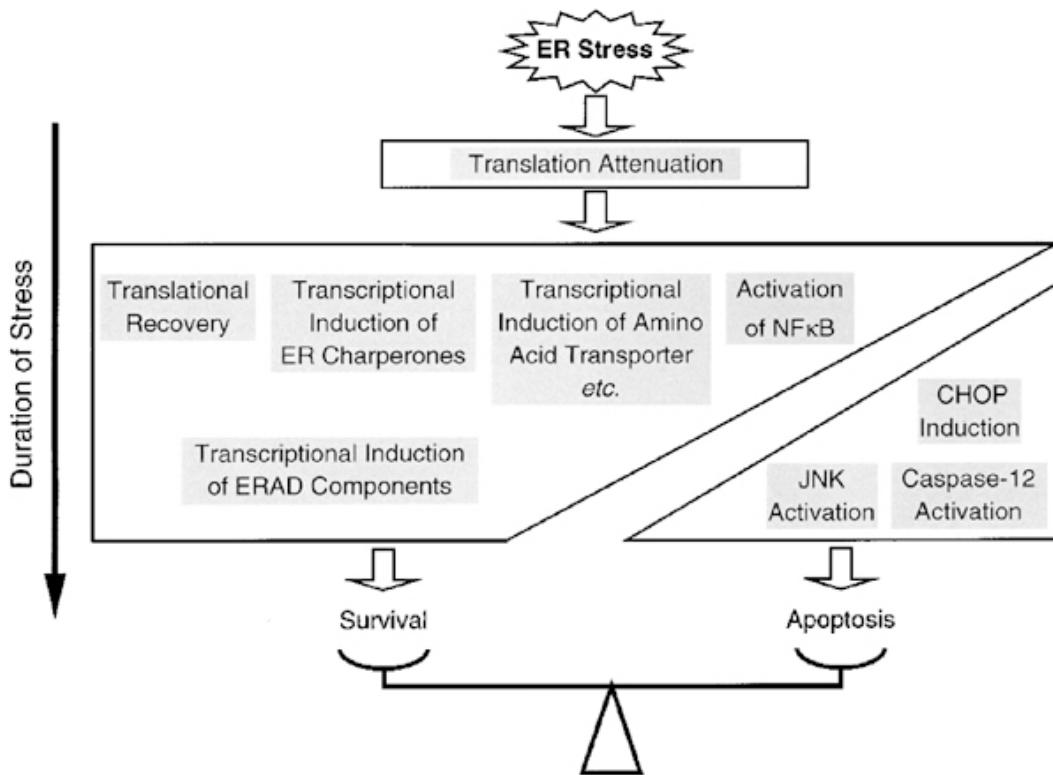
1. Първият отговор е отслабване на трансляцията, понижение на капацитета за синтез на нови белтъци и понататъшно продоврятяване натрупването на белтъци с нарушен фолдинг (unfolded) (*Ron*, 2002).

2. Вторият отговор е стимулиране на гените, кодиращи ЕР-шаперони: белтъци, такива като Bip, GRP78 и GRP94, ензимите протеин дисулфид изомераза (PDI) и пептидил-пролил изомераза и структурни компоненти на ЕР, включващи ендоплазмената Ca^{2+} -ATP-аза 2 (SERCA2), за да се повиши капацитетът за фолдинг в ЕР (*Bertolotti* и съавт. 2000). В допълнение на тези гени се стимулират и други гени, включени във възстановяване на трансляцията, внос на аминокиселини, редуциран глутатион, а също така е повишена и защитата срещу окислителен стрес (*Ron* и *Walter*, 2007; *Harding* и съавт. 2003). В една по-късна фаза се индуцира транскрипцията на компоненти на ЕР-асоциираното деградиране (ERAD), включващи EDEM (ER-degradation-enhancing alpha-mannosidase-like protein), за да се елиминират в ЕР чрез убиквитин-протеазомната система белтъци с погрешно нагъване (misfolded) (*Kaufman*, 2002; *Harding* и съавт. 2000).

3. Третият отговор включва активиране на NF-кВ (nuclear factor kappa B), транскрипционен фактор, известен като медиатор на възпалението, имунния отговор и апоптозата. Този път се обозначава като ЕР-overload response (EOR),

тъй като той се инициира от акумулиране на мембрани белтъци в ЕР. Счита се, че стресът води до освобождаване на Ca^{2+} от ЕР и следващо активиране образуването на кислородни метаболити, които активират NF-кВ чрез разграждане на неговия инхибитор IkB. Неотдавнашно изследване показва, че фосфорилирането на иницииращият фактор eIF2-алфа е необходимо за индуциране на NF-кВ и че EOR е част от споделени с др. отговори на програмата на транскрипция при ЕР-стрес (*Ron* и *Walter*, 2007; *Kaufman*, 2002; *Urano* и съавт. 2000; *Morishima* и съавт. 2002).

4. Четвъртият отговор е апоптоза, която настъпва, когато функциите на ЕР са силно нарушени, за да се протектира организма чрез елиминиране наувредените клетки. Един от компонентите на ЕР-опосредстваната апоптоза е C/EBP хомологният белтък (CHOP), също известен като growth arrest and DNA-damage inducible gene 153 (GADD153). Подобни отговори има напр. при заболявания като диабет, мозъчна исхемия и невродегенеративни заболявания. Известни са най-малко три апоптотични пътя, включени в ЕР-стрес. Първият е транскрипционно активиране на CHOP, вторият – активиране на стрес-киназния JNK-път, а третият е свързан с активиране на каспаза 3. JNK-пътят е свързан с образуване на комплекса IRE1 (inositol requiring 1 белтък) с други 2 белтъка: TNF receptor associated factor 2 (TRAF2) и apoptosis signal regulated kinase 1 (ASK1) (*Tabas* и *Ron*, 2011; *Kaufman*, 2002; *Deniaud* и сътр. 2008).



Фиг. 1. Предполагаем профил на отговора към ендоплазмен стрес (Cell Differentiation 2004, 11, 381-389).

Сензори за отговора

към ендоплазмен стрес

ER стрес е отговор на нарушен folding, който се опосредства от три, намиращи се в ER сензори:

1. Инозитол изискващ белтък (IRE1)

IRE1 (inositol requiring protein-1) е най-консервативен и еволюционно запазен сензор на EP стрес, и при физиологични условия се смята, че се намира в неактивна форма чрез взаимодействие с белтък, свързващ имуноглобулинова тежка верига – immunoglobulin heavy chain-binding protein (BiP) (Kohno, 2007). При натрупване на белтъци, които не са претърпяли folding в лумена, BiP дисоциира от IRE1, което води до активирането му чрез транс-автофосфорилиране (Bertolotti и съавт., 2000). Възможни са,

обаче, и други механизми за активиране, като например директно свързване на IRE1 към белтъци с неправилна конформация.

IRE1 има цитоплазмена област с ендорибонуклеазна активност, която при активиране участва в сплайсинг и позволява експресията на иРНК, кодираща X-Box свързващ протеин-1 (XBP1). Полученият чрез сплайсинг XBP1 (XBP1s) е транскрипционен фактор, който индуцира много важни гени на UPR, които увеличават капацитета на EP-folding и разширяват площта на повърхността на EP-мембрана (Yamamoto и съавт. 2007).

Наскоро е доказано, че IRE1 е необходим като след-транскрипционен механизъм за разцепване и разграждане на mRNAs, различни от XBP1, което може да функционира като друг механизъм за намаляване на белтъчното натоварване

на ЕР. IRE1 също има вътрешна киназна активност, която изглежда е включена в регулацията на неговата ендонуклеазна функция, въпреки че все още не са изяснени точните механизми (*Han и съавт. 2009*).

Други функции на IRE1 могат да касаят задействането на апоптоза. Например, при активиране, IRE1 свързва адапторния белтък TRAF2 (TNF receptor-associated factor-2), който след това стимулира c-Jun N-терминална киназа (JNK) чрез киназата ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase-1), регулираща сигнала за апоптоза. В допълнение към своята ендонуклеазна и киназна активности, в някои клетъчни типове, IRE1-активирането може да доведе до привличане и активиране на ендоплазмена проапоптотична цистеинова протеаза – каспаза 12 (*Han и съавт. 2009*).

2. PERK (protein kinase RNA-like Erkinkase)

PERK е серин- треонинова протеин киназа, която много прилича на IRE1. Тя има един луминален сензорен домейн за ЕР-стрес и се активира чрез трансавтофосфорилиране. Активираната PERK фосфорилира eIF2 α (еукариотен иницииращ транслацията фактор алфа 2), което води до общо отслабване на транслацията и намаляване на натоварването с белтъци на ЕР. Фосфорилираният eIF2 α инициира транслацията на ATF4 (activating transcription factor-4), който индуцира CHOP (C/EBP α -homologous protein), който е ефектор на UPR (*Oyadomari и Mori, 2004*).

При патологични условия, продължителната експресия на CHOP инициира апоптоза чрез няколко механизма (*Marciniak и съавт. 2004*). Единият

включва инхибиране (downregulation) на антиапоптотичния фактор Bcl-2 (*McCullough и съавт. 2001*). Bcl-2 е получил наименованието си като антиапоптотичен фактор при В-клетъчна лимфома – antiapoptotic factor В cell lymphoma-2 (Bcl-2). По друг механизъм CHOP индуцира зависим от калция апоптозисен път, който се инициира от транскрипционната мишена на CHOP – ергастоплазмената оксидаза-1 α (*Harding и съавт. 2000; Brewer и Diehl, 2000*).

3. ATF6 път на ЕР-стрес

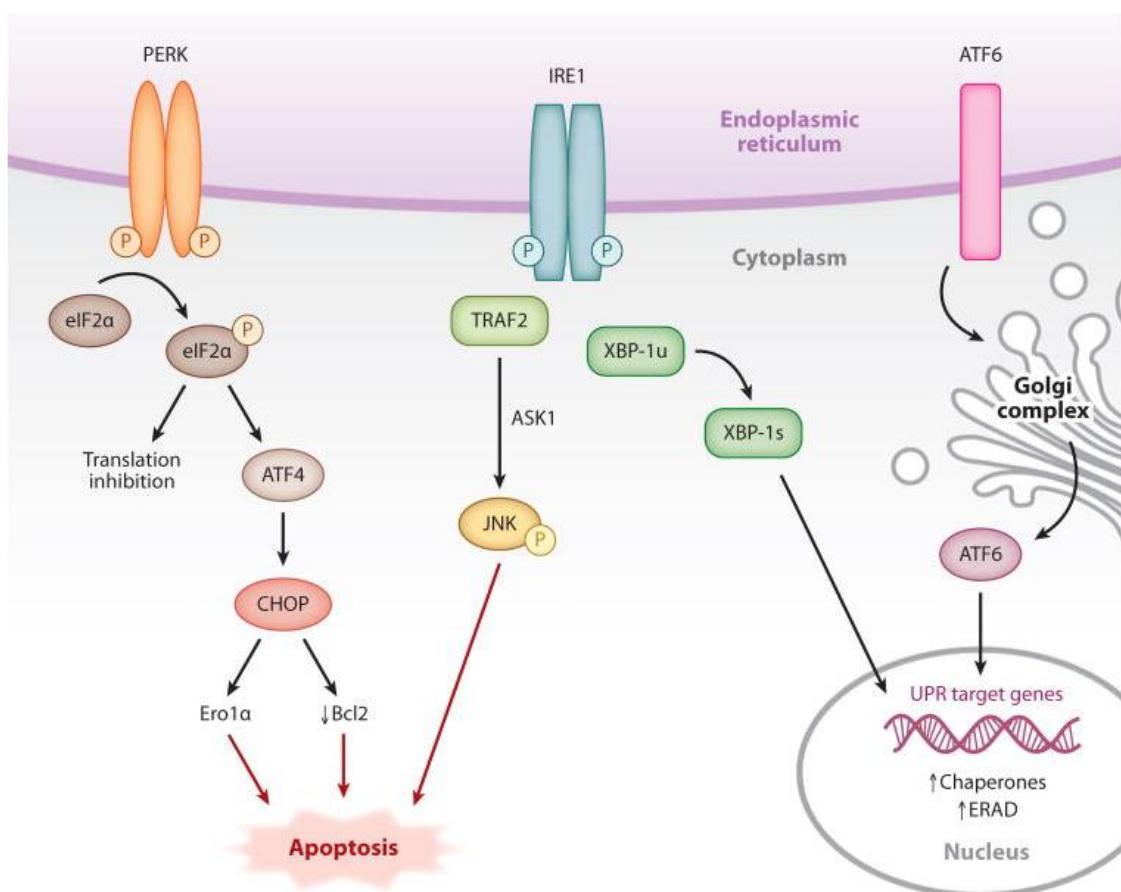
Третият UPR-път се инициира от основен транскрипционния фактор ATF6 (activating transcription factor-6), съдържащ левцинов тип мотив. Когато настъпи ЕР-стрес, ATF6 транслоцира към Golgi-комплекса, където се разцепва на 2 места от 2 протеази. Така се получава транскрипционен фактор, който мигрира към ядрото за да повиши експресията на шаперони в ЕР, такива като Grp78 (*Shen и съавт. 2002; Okada и съавт. 2002; Wu и съавт. 2007*).

Апоптоза, индуцирана от ергастоплазмен стрес

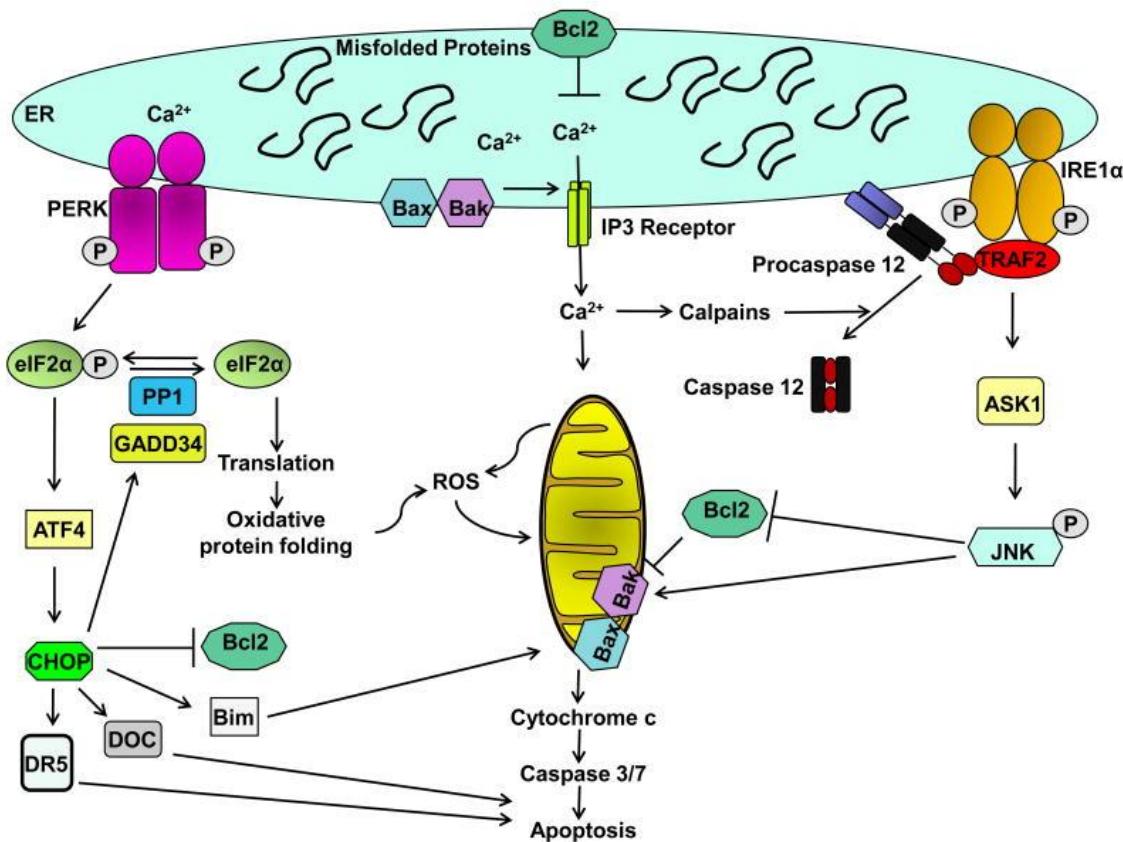
Траен ЕР стрес е свързан с клетъчната смърт. Клетки, които умират при ЕР стрес са доказателство за протичане на UPR, или липсата на корекция след UPR. Известни са някои от пътищата, които могат да доведат до ЕР-стрес индуцирана апоптоза. Проапоптотичните белтъци Bax и Bak, както и анти-апоптотичният белтък Bcl-2, са локализирани на ЕР мембрана и регулират Ca $^{2+}$ -хомеостаза. Калциевото освобождаване от ЕР може да активира Ca $^{2+}$ -зависими протеази калпейни, които да стимулират протеолитичната каспаза 12, опосредстваща апоп-

тоза. Ефектори по посока надолу от caspase 12 във веригата апоптоза не са известни, но се предполага иницииране активация на терминални каспази. Пое-мането на Ca^{2+} от митохондриите води до митохондриална пермеабилизация и освобождаване на цитохром С. CHOP може да предизвика експресия на проапоптотичния белтък Bim, на death-рецептора TRAIL 2 върху клетъчната повърхност, на други надолу по веригата звена – CHOP (DOC) mRNAs и да инхи-

бира транскрипцията на Bcl-2. Оксислителният стрес при фолдинга и митохондриалната дисфункция са свързани с натрупването на реактивни кислородни метаболити (ROS) с окислителни нарушения по посока надолу. JNK се активира от IRE1 α чрез TRAF2. JNK може да фосфорилира и да активира проапоптотични протеини от Bcl-2 семейството и да инактивира анти-апоптотични белтъци (Marciniak и съавт. 2004; Oyadomari и Mori, 2004).



Фиг. 1. При акумулиране на белтъци с нарушен фолдинг (unfolded proteins) в лumena на EP се активират три сензора на стреса – IRE1, PERK, and ATF6, които инициират сигнална трансдукция и събития, които контролират клетъчното преживяване или апоптозата. PERK, protein kinase RNA-like EP kinase; IRE1, inositol requiring protein 1; ATF6, activating transcription factor 6; eIF2 α , eukaryotic translation initiation factor 2 alpha; CHOP, C/EBP α -homologous protein; Bcl-2, B cell lymphoma 2; Ero1 α , EP oxidase 1 alpha; TRAF2, TNF receptor-associated factor 2; JNK, c-Jun N-terminal kinase; ASK1, apoptosis signal-regulating kinase 1; XBP1, X-box binding protein 1; ERAD, endoplasmic reticulum-associated degradation; UPR, unfolded protein response (Annu Rev Med 2012, 63, 317-328).



Фиг. 2. Апоптоза, индуцирана от ергастоплазмен стрес (Ann Rev Med. 2012, 63. 317-328).

Молекулни механизми на ЕР стрес при различни заболявания

1. Болест на Алцхаймер

Болестта на Алцхаймер (БА) е прогресивно неврологично заболяване, което се характеризира със спад в когнитивните процеси като в крайна сметка води до деменция. Отличителните белези на това заболяване са натрупване на извънклетъчните амилоид- β пептиди и вътреклетъчни агрегати на фосфорилирани таубелтъци, заедно с нарушение на калциевата хомеостаза и невронална смърт (Ittner и Gotz, 2011). Генетични изследвания показваха, че мутациите в предшественик на амилоид- β протеина (APP) и презенилини – presenilins PS1 и PS2, са свързани с фамилна форма на болестта. Мутациите в тези протеини може да доведе до промени в преработватата на

APP до амилоид- β пептиди, в резултат на което се образуват по-токсични форми на амилоид- β като плаки. Ин витро проучвания показват, че мутациите в PS1 ген пречат на физиологични функции на UPR и по този начин правят клетките по-податливи на индуцирана от ЕР-стрес смърт (Katayama и съавт. 1999). При мишки с мутантен PS1, има продължителен отговор на ЕР стрес и повишаване на нивото на CHOP, които, както е споменато по-горе, може да предизвика патологична клетъчна смърт (Milhavet и съавт. 2002).

Изследвания върху мозък на болни с болест на Алцхаймер показват повищена експресия ергастоплазмения шаперон Grp78, който се индуцира при активиране на отговора към ергастоплазмен стрес (Hoozemans и съавт. 2005). При аутоп-

сия с имунохимична техника и специфично оцветяване е установена фосфорилирани (активни) PERK, eIF2 α , и IRE1 в мозъка на болни от Алцхаймер като са направени сравнения с преби, взети от индивиди, които не са засегнати от БА. Визуализираният с оцветяване UPR е локализиран в неврони, но не и в глиални клетки (*Unterberger и съавт. 2006*). Все още, обаче, съществува необходимост от допълнителни молекуларно-генетични проучвания върху експериментални модели с животни за изясняване цялостния механизъм на нарушенята.

2. Болест на Паркинсон (БП)

Болестта на Паркинсон (БП) е многофакторно невродегенеративно заболяване, което се характеризира със смъртта на допаминергични неврони и натрупване на протеинови агрегати (Lewy bodies, LBs) в отделен район на мозъка (*Healy и съавт. 2004*). Въпреки че са били предложени няколко хипотези в патогенезата на БП, последните данни показват, че подобно на други невродегенеративни заболявания, БП е „protein misfolding” разстройство. Проучванията показват, че основна роля в патогенезата на това заболяване имат нарушеният контрол на качеството на белтъците и дисфункция на UPR. Проследяване на семейни форми на БП са показвали мутации в гена Паркин, който кодира ензим, участващ в разграждането на unfolded (с нарушена конформация) белтъци (*Shitara и съавт. 2000*). Загубата на функционалната активност на този ензим води до натрупване на субстрат на Паркин, което води до стрес и апоптоза в ЕР. Освен това, експерименти с клетъчни култури показват, че експресия на Паркин се предизвиква

от ЕР стрес, като свръхекспресията на Паркин предпазва клетките от ЕР-стрес индуцирана смърт (*Itai и съавт. 2000*). Изследвания след смъртта от БП са показвали, че фосфорилирания PERK (p-Perk) и фосфорилираната eIF2 α (p-eIF2 α) се увеличават в невроните на болните от PD. Както при БА, точната роля на UPR в патофизиологията БП ще изисква допълнителни молекуларно-генетични изследвания за причинно-следствена връзка.

3. Амиотрофична латерална склероза (Amyotrophic lateral sclerosis (ALS))

Амиотрофична латерална склероза (ALS), известен също като болест на Charcot или болест на Лу Гериг, се характеризира с мускулна слабост, атрофия и парализа. Патологична особеност на ALS е селективна дегенерация на мозъка и мотоневрони в гръбначния мозък. Маркерите на ER стрес са с повишена експресия в гръбначния мозък на пациентите с ALS (*Atkin и съавт. 2008*). Освен това, мутации в гена за супероксид дисмутаза-1 (SOD1) са свързани с фамилна форма на болестта, както и миши модели с тази мутация показват неправилен folding на SOD1 и образуване на SOD1 агрегати, предизвикано от активиране на UPR (*Saxena и съавт. 2009*).

И про това заболяване са необходими допълнителни проучвания за оценка на точните механизми, отговорни за този ефект и патофизиологични последици при ALS.

4. Диабет тип 2

Затлъстяването предизвиква диабет тип 2 (T2D), който се характеризира с комбинация от периферната инсулинова резистентност, нарушена регулация на

производството на глюкоза в черния дроб, както и на недостатъчна секреция на инсулин от β -клетките на панкреаса. На молекулярно ниво водещи са дефекти в сигналната трансдукция инсулина, като намалена функция на инсулиновите рецептори и понижена активност на звена от пътя по посока надолу – след фосфорилиране на инсулиновите рецептори (*Lee и White, 2004*). Направените проучвания показват, че генетично затлъстелите (*ob/ob*) мишки, или затлъстелите мишки чрез диета, имат признаки на повишени параметри на UPR в черния дроб и мастната тъкан (*Ozcan и съавт. 2004*). Освен това е установено, че опосредстваната от EP стрес активация на JNK е свързана с инсулинова резистентност чрез фосфорилиране на Ser307 в инсулиновите рецептори субстрат-1 (IRS1), което води до намаляване на тирозиновото фосфорилиране и активиране на IRS1. Най-важното е, че показателите за EP стрес, включително шаперона Grp78, XBP1s (X-Box свързващ протеин-1 (XBP1), фосфо-eIF2 α и фосфо-JNK, се увеличават в черния дроб и мастната тъкан на затлъстелите инсулин-резистентни хора без диабет (*Boden и съавт. 2008*), и тези параметри са значително намалени след стомашен байпас – индуцирана загуба на тегло (*Gregor и съавт. 2009*). Счита се, че EP стрес на затлъстяването се предизвиква от увеличена синтеза на белтъци при прием на храна в излишък, а също така и чрез повишенияте нива на наситени свободни мастни киселини, като палмитат, за които е доказано, че причиняват EP стрес и активират UPR *in vitro* и в експериментални животински модели. Увеличението в производството на глюкоза от черния дроб, дължащо се на засилена глю-

конеогенеза, е важен компонент на инсулинова резистентност в T2D. Интересното е, че последните изследвания показват участие на UPR с корегиращ ефект. ATF6-опосредстваното взаимодействие на CREB и CRTC2 (CREB регулиран транскрипция coactivator 2) инхибира CRTC2-индуцирана транскрипция на гени на глюконеогенезата. Свръхекспресията на ATF6 подобрява глюкозния баланс чрез преодоляване ефекта на CRTC2 върху програмата на глюконеогенезата и води до намаляване на нивата на кръвната захар в *ob/ob* мишки (*Wang и съавт. 2009*).

По време на прогресията на T2D, е увеличено изискването към β -клетките за производство на инсулин, за да се компенсира инсулиновата резистентност. Тъй като узряването на проинсулин в инсулин изисква преработването му в EP, се смята, че тази нарастваща потребност, заедно със засилената циркулация на свободни мастни киселини и хипергликемия, води до EP стрес в β -клетките на Лангерхансовите острови (*Spor и съавт. 2005*). Хроничният EP стрес в крайна сметка води до β -клетъчна смърт, което изостря още повече хипергликемията. В този контекст, последните проучвания са документирали повишени нива на eIF2 α фосфорилиране, увеличаване на сплайсинга на иРНК за XBP1 и увеличаване на нивата на белтъците CHOP и Grp78 в островчетата на мишки с модели на инсулинова резистентност и β -клетъчна недостатъчност (*Laybutt и съавт. 2007*). Освен това, островните клетки на пациенти с T2D са с повишени нива на Grp78 и CHOP. В съответствие с обичайната защитна роля на XBP1, при мишки без XBP1 има загуба на β -клетки (*Lee и съавт. 2011*). Дан-

ните за механизми и причинно-следствените връзки от животински модели и съответстващите проучвания при хора показват, че UPR може да има физиологична роля при нормална глюкозна хомеостаза, но когато е удължен при свръхприем на хранителни вещества, може да допринесе за патофизиологията на инсулинова резистентност и хипергликемия при затлъстяване и T2D. (*Marciniak и Ron, 2006*).

5. Атеросклероза

Атеросклерозата включва комплексно взаимодействие между липопротеини, артериални съдови клетки, и клетки на възпалителния отговор. Ключовото събитие за иницииране на атеросклерозата е субендотелно задържане на аполипопротеин В-съдържащи липопротеини, което е последвано от привличане на првъзпалителни моноцити и превръщането им в макрофаги (*Williams и Tabas, 1998*). Макрофагите, погърнали липопротеини, се превръщат в натоварени с липиди „пенести“-клетки и заедно с др. имунни клетки и гладко мускулни клетки от интимата съдействат за прогресивно повишение на възпалителния процес и експанзия на етеросклеротични лезии. При прогресия на лезиите, умрелите и загиващи макрофаги, съчетано с намален клирънс на мъртвите клетки, участва в развитието на т.н. некротична сърцевина, която е ключов компонент на комплексна, податлива на руптура плака, водещо до остръ инфаркт на миокарда и внезапна смърт (*Tabas, 2010*). Некротичната сърцевина се асоциира с нестабилност на плаката вероятно, защото плаките са резервоар за матриксни протеази, медиатори на възпалението и протромботични молекули. По такъв начин

макрофагиалната апоптоза може да бъде ключов фактор в превръщане на лезиите от такива с доброкачествен към такива от нестабилен тип посредством образуване на некротична сърцевина. Една причина за апоптозата на макрофагите при напреднала атеросклероза е хроничното активиране на пътищата на ЕР стрес, които инициират клетъчна смърт (*Moore и Tabas, 2011; Kedi и съавт. 2009*). Значението на ЕР стрес в други клетки от лезията е по-малко изследвано, но по-нови изследвания подкрепят ролята на ЕР стрес в регулацията на клетъчното оцеляване нагладко-мускулните и ендотелни клетки в съдовата стена (*Nakano и съавт. 2006; Kedi и съавт. 2009*).

Последни данни *in vitro* и молекулярно-генетичните данни *in vivo*, са показвали силна причинно-следствена връзка между прогресията на атеросклерозата, особено формирането на некротични лезии и ЕР стрес в макрофагите. Например, напредналите лезии, смъртта на макрофагите и некрозата на плаката са намалели в атеросклеротични аполипопротеин Е дефицитни (Аре/-) мишки в условия на дефицит на CHOP (*Tsukano и съавт. 2009; Thorp и съавт. 2009*). Освен това е документирана тясна корелация между експресията на CHOP, апоптозата и уязвимостта плака в човешките лезии на коронарните артерии (*Myoishi и съавт. 2007*). В съответствие с ролята на ЕР стрес при атеросклероза са установени намалени ЕР стрес параметри и размер на лезии при мишки с дефицит за свързващ мастни киселини протеин-4 (AP2), който е необходим за липид-индуциран ЕР-стрес и апоптоза на макрофагите (*Erbay и съавт. 2009*).

Ендотелните клетки, които експресират моноцитни атерогенни адхезионни молекули като VCAM1, инициират ЕР отговор на стрес при контакт с окислени фосфолипиди (*Sanson и съавт. 2009*). Атеросклеротичните лезии при човек, маркери на ЕР стрес, се увеличават в области на ендотела, съдържащи окислените фосфолипиди (*Civelek и съавт. 2009*). В допълнение е предположено, че смъртта на съдовите гладко-мускулни клетки (СОС) компрометира целостта на плака като отслабва защитната фиброзна запушалка в напреднала плака (*Geng и Libby, 2002*). *In vitro* доказателства внушиват, че ЕР стресови фактори, като например холестеролово натоварване, хиперхомоцистеинемията и висока концентрация на глюкоза и глюказамин, индуцират свръхексесия на ЕР-стрес маркери като CHOP в гладко-мускулни съдови клетки (SMCs), което може да стимулира смъртта на тези клетки (*Werstuck и съавт. 2006*).

Освен това, 7-кетохолестерол, един оксистерол, който се повишава в плазмата и в напреднали лезии на пациенти с висок сърдечно-съдов рисък, активира UPR и предизвиква апоптоза на култивирани човешки SMCs (*Pedruzzi и съавт. 2004*). Въпреки това, за разлика от случая с макрофагите, молекуларно-генетична причинно-следствената връзка, доказваща ролята на UPR в SMCs при атеросклероза, все още липсва.

sRAGE като потенциален нов маркер за оценка на риск от възникване на UPR в ендоплазмения ретикулум

ЕР стрес е асоцииран с намаляване на нивата на транспортния белтък ABCA-1 (ATP-binding cassette transporter A1) в

макрофаги, третирани с гликиран албумин – advanced glycated albumin (AGE-alb), като ефектът е обратим при взаимодействие с химически шаперон (*Castilho и съавт. 2012*). ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA-1) участва в експорта на холестерол от макрофагите като по този механизъм е участник в предодвратяване на атеросклерозата (*Oram и Heinecke, 2005*). Гликираните белтъци са с повишени нива при diabetes mellitus и са свързани с развитието на атеросклероза (*Ohgami и съавт. 2003*). Адаптивен механизъм на клетките е да отстраняват гликираните белтъци като експресират мембрани белтъци, които ги свързват и елиминират – RAGE (Receptors for Advanced Glycation End products). RAGE имат и разтворима форма – sRAGE, за която се предполага, че има протективни функции (*Geroldi и съавт. 2006*). Съдържанието на sRAGE се променя обратно пропорционално на експресията на мембрания рецептор RAGE (*Tam и съавт. 2011*). Тип 2 диабет е асоцииран с намалена генна експресия на транспортния белтък ABCA-1, както и с влошаване на функциите му (*Patel и съавт. 2011*). sRAGE намалява претоварването на клетките с липиди като блокира scavenger рецептора CD36, чрез който постъпват в клетката окислени и модифицирани LDL (*Marsche и съавт. 2007*).

Наши проучвания показват достоверно понижение в серумното съдържание на sRAGE при сравняване на групи болни от диабет, с добър метаболитен контрол и съдържание на гликиран хемоглобин – HbA1c < 8.5, с група с напреднало гликиране и повишени стойности на гликирания хемоглобин – HbA1c > 8.5 (*Maneva и съавт. 2012*). По горе бяха посочени доказателствата за пряка връз-

ка между степента на гликиране, влошаване на адаптивния механизъм на изнасяне на холестерол чрез транспортната система ATP-binding cassette transporter и развитието на UPR. Във връзка с тези констатации ние предполагаме, че успоредното изследване на гликиран хемоглобин и серумно ниво на sRAGE би подпомогнало прогнозирането развитието на ендоплазмен стрес и риск от атеросклероза при болни от диабет тип 2.

Табл. 1. Стойностите на sRAGE са понижени при високи нива на HbA1C.

Стойности на HbA1c	sRAGE ($x \pm SD$)
HbA1c < 8.5 (n = 30)	1040 ± 479*
HbA1c > 8.5 (n = 51)	795 ± 377

* - $p < 0.01$; n – брой болни с диабет

Серумното съдържание на sRAGE е с 24% ($p < 0.01$) по-високо при болни с добър метаболитен контрол и по-ниско съдържание на гликиран хемоглобин (Maneva и съавт. 2012). По-високото серумно съдържание на sRAGE отразява по-високи адаптивни възможности на клетката да експресира този вид scavenger рецептори, които отстраняват гликирани белтъци от серума и намаляват риска от претоварване на клетките с липиди и развитие на ергастоплазмен стрес.

6. Неалкохолна мастна чернодробна болест

Черният дроб е един от основните секреторни органи и има основна роля в метаболизма на въглехидратите и липидите. Чернодробната липогенезата се активира при поглъщане на излишък от въглехидрати и се контролира на транскрипционно ниво от SREBP-1c (стерол регуляторен елемент-свързващ протеин-

1c), който се активира при затъстването (Diraison и съавт. 2002). Неалкохолното мастно чернодробно заболяване (NAFLD) е прогресиращо заболяване, което се характеризира с нетипично съхранение на липидите в хепатоцитите. Проучванията при хора показват участие на *de novo* липогенезата в прекомерно натрупване на липиди в черния дроб на пациенти с NAFLD. SREBP-1c е транскрипционен фактор, локализиран в ЕР, който изисква преработка в Golgi, подобно на ATF6, за да стане активен. Но-ви изследвания показваха, че ЕР стрес, чрез индуциране на SREBP-1c, активира липогенезата (Kattouf и съавт. 2009). В миши модели на затъстване, когато ЕР стрес се развива прекомерно чрез свръхекспресия на Grp78, индукцията на SREBP-1c се потиска и чернодробна стено-тоза намалява. Освен това е доказана връзка между ЕР стрес и липогенезата в генетични изследвания с абляция на гени, участващи в UPR. В един от моделите, специално при мишки с XBP1 дефицит в черния дроб, са инхибиирани ключови липогенни ензими (Lee и съавт. 2008). Промени в PERK-eIF2α пътя на UPR също са свързани с липогенезата и по този начин могат да допринесат за NAFLD (Oyadomari и съавт. 2008).

7. Вирусен хепатит

Вирусни инфекции водят до активиране на UPR, който вероятно е предизвикан от високото ниво на синтеза на вирусни структурни протеини и монтажа на вирусните частици в ЕР. Като цяло, UPR може да има защитна роля по отношение на засегнатия организъм, като например ограничаване на производството на вирусен протеин чрез отслабване трансляцията или апоптоза в клетката-

гостоприемник, или вредна роля, като позволява производство на вирусен протеин чрез образуване на шаперон. Натрупани доказателства показват, че вирусът на хепатит С (HCV) и вирусът на хепатит В (HBV) инфекция водят до активиране на UPR в хепатоцитите. Компоненти на комплекса HCV модулират UPR, което в този случай води до повишена вирусна репликация. Например, HCV може да стимулира собственото възпроизвеждане чрез потискане на IRE1-XBP1 пътя (*Tardif и съавт. 2004*). Освен това е доказано, че голям протеин на повърхността на HBV индуцира Grp78 и Grp94, които са шаперони, които стимулират транслацията и фолдинга (*Xi и съавт. 1997*). Едно по-скорошно проучване показва активиране на трите EP-стрес сензори – ATF6, IRE1 и PERK в черния дроб, от нелекувани пациенти с хроничен хепатит, въпреки че пълна индукция на UPR-отговарящи гени не е намерена (*Asselah и съавт. 2010*). По този начин, регулиране на хепатоцитния UPR от HCV и HBV може да бъде важен патофизиологични процес, използван от вирусите.

8. Алкохолна чернодробна болест

Основната причина за заболяване на черния дроб в западните общества е предизвикано от употреба на алкохол чернодробно заболяване (ALD), която включва стеатоза, фиброза и цироза на черния дроб, поради дълбоки чернодробни нарушения. Последните проучвания показват EP стрес в прогресията на болестта. Гени, свързани с EP-стрес, като тези, кодиращи Grp78, Grp94 и CHOP, са стимулирани при мишки, хранени с етанол (*Ji и Kaplowitz, 2006*). Въпреки, че мишките с дефицит на CHOP не показват промяна на маркерите на EP стрес

или формирането на мазнини от черния дроб след хранене на етанол, CHOP – нокаут мишки показват минимална хепатоцитна апоптоза, което допълнително подкрепя ролята на ER стрес в ALD (*Ji и съавт. 2005*).

Един източник на EP стрес в ALD може да бъде повишен хомоцистеин, за който е доказано, че наруши образуването на дисулфидни мостове и по този начин може да доведе до натрупване на протеини с неправилна конформация в EP. Когато мишки са хранени с бетаин, което увеличава превръщането на хомоцистеин в метионин, се блокира ефектът на етанола, предизвикващ натрупване на мазнини в черния дроб и са намалени mRNAs за CHOP и Grp78, което също потвърждава ролята на хомоцистеинемията във връзката EP-стрес – ALD (*Ji и Kaplowitz, 2003*).

9. Рак

Поради високите си темпове на растеж и пролиферация, раковите клетки изискват повишен процент на белтъчен фолдинг и монтаж в EP. В допълнение, някои ракови клетки експресират мутирани белтъци, които не могат да получат правилна конформация и по този начин активират UPR. След започване на злокачествените заболявания, слабата васкуларизация на туморна маса води до глад за хранителни вещества, хипоксия, и промени в редокс средата, като тези процеси също са силни индуктори на активиране на определени пътища на UPR.

Натрупването на доказателства предполага, че UPR действа като важен път за оцеляване на раковите клетки. Повишенна експресия на маркерите на UPR се съобщава в редица ракови заболявания, а много EP шаперони показват повищена експресия в човешки туморни образци.

Например, доказана е повищена експресия на Grp78 при рак на гърдата, на дебелото черво, раковите клетки на аденокарциномни линии и в хепатокарциноми (*Fernandez и съавт. 2000*).

Счита се, че висока експресия на Grp78 осигурява сигнали за оцеляване на раковите клетки по време на онкогенезата и осигурува лекарствена резистентност. Освен това повишените нива на Grp78 корелират добре добре с патологична степен, честота на рецидиви, понижена преживяемост при пациенти с рак на гърдата, на черния дроб, на простатата, на дебелото черво и на стомаха (*Lee, 2007*). По същия начин е доказано в най-различни човешките ракови заболявания, включително рак на гърдата и хепатоцелуларен карцином, прекомерна експресия на XBP1s. Трансгенен модел на мишки, свръхекспресиращи XBP1s, са в състояние на неопластична трансформация на плазмени клетки и развитие на мултиплен миелом (*Carrasco и съавт. 2007*).

За разлика от много проучвания, които показват, че UPR е активиран в човешки тумори и животински туморни модели, неотдавнашен доклад показва, че UPR е downregulated в модели на мишка с рак на простатата (*So и съавт. 2009*). Това наблюдение показва, че ролята на ER стрес при рак може да бъде по-сложна от първоначално очакваната.

Литература

1. Saxena S, Cabuy E, Caroni P. A role for motoneuron subtype-selective ER stress in disease manifestations of FALS mice. *Nat Neurosci*. 2009;12:627–36.
2. Shen J, Chen X, Hendershot L, Prywes R. ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals. *Dev Cell*. 2002;3:99–111.
3. Shimura H, Hattori N, Kubo S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet*. 2000;25:302–5.
4. So AY, de la FE, Walter P, et al. The unfolded protein response during prostate cancer development. *Cancer Metastasis Rev*. 2009;28:219–23.
5. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:36–46.
6. Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol*. 2011;13:184–90.
7. Tardif KD, Mori K, Kaufman RJ, et al. Hepatitis C virus suppresses the IRE1-XBP1 pathway of the unfolded protein response. *J Biol Chem*. 2004;279:17158–64.
8. Thorp E, Li G, Seimon TA, et al. Reduced apoptosis and plaque necrosis in advanced atherosclerotic lesions of Apoe^{−/−} and Ldlr^{−/−} mice lacking CHOP. *Cell Metab*. 2009;9:474–81.
9. Tsukano H, Gotoh T, Endo M, et al. The endoplasmic reticulum stress-CHOP pathway-mediated apoptosis in macrophages contributes to the instability of atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1925–32.
10. Tu BP, Weissman JS. Oxidative protein folding in eukaryotes: mechanisms and consequences. *J Cell Biol*. 2004;164:341–346.
11. Unterberger U, Hoftberger R, Gelpi E, et al. Endoplasmic reticulum stress features are prominent in Alzheimer disease but not in prion diseases in vivo. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:348–57.
12. Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*. 2000;287:664–66.
13. Wang Y, Vera L, Fischer WH, et al. The CREB coactivator CRTC2 links hepatic ER stress and fasting gluconeogenesis. *Nature*. 2009;460:534–37.
14. Werstuck GH, Khan MI, Femia G, et al. Glucosamine-induced endoplasmic reticulum dysfunction is associated with accelerated atherosclerosis in a hyperglycemic mouse model. *Diabetes*. 2006;55:93–101.
15. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:471–74.
16. Wu J, Rutkowski DT, Dubois M, et al. ATF6alpha optimizes long-term endoplasmic reticulum function to protect cells from chronic stress. *Dev Cell*. 2007;13:351–364.
17. Yamamoto K, Sato T, Matsui T, et al. Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6alpha and XBP1. *Dev Cell*. 2007;13:365–376.
18. Yusta B, Baggio LL, Estall JL, et al. GLP-1 receptor activation improves β-cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab*. 2006;4:391–406.
19. Xu Z, Jensen G, Yen TS. Activation of hepatitis B virus S promoter by the viral large surface protein via induction of stress in the endoplasmic reticulum. *J Virol*. 1997;71:7387–92.

Клинична изява и терапевтично поведение при случай на белодробна саркоидоза

Даниела Красимирова¹, Марияна Ангелова¹, Ваня Костадинова²

¹Медицински университет – Варна, студенти 4 курс

²Медицински университет – Варна, УНС по белодробни болести и алергология

Още от първите данни за това заболяване (E. Besnier, 1889 г.) до днес саркоидозата представлява диагностично и терапевтично предизвикателство за общопрактикуващия лекар или пулмолога. Трудно е да се изгради единен клиничен подход и ефективно лечение предвид несигурността, която съществува по отношение на етиологията, патогенеза, имуноаллергичните особености и прогнозата.⁽¹⁾

Саркоидозата е многосистемно заболяване с неизвестна етиология. В 90% от случаите се ангажират белите дробове. Екстракоракалните форми са по-редки. Диагнозата се установява, когато клинико-радиологичните находки са подкрепени от хистологични данни за неказеин-фициращи епителоидноклетъчни грануломи и локални саркоидни реакции.⁽²⁾ Саркоидният гранулом е изграден от епителоидни клетки тип Лангханс и необично количество лимфоцити, както и телца на Шауман (Schaumann), представляващи калциеви включения. Грануломите се установяват най-често в лимфни възли, бели дробове и кожа.⁽³⁾

Клиничните прояви са: астения, субфебрилитет, слаба непостоянна кашлица с оскъдна експекторация, задух при усилие и други по-редки и неспецифични симптоми. Физикалната находка е нормална или неспецифична.⁽¹⁾ При кожното ангажиране най-характерни прояви са erythema nodosum и lupus pernio.⁽⁴⁾

Табл. 1. Честота на симптоми при саркоидоза⁽⁵⁾

Симптоми	Честота (%)
Кашлица	43
Торакален дискомфорт	41
Диспнея	38
Артраптит	36
Еритема нодозум	24
Мускулни болки	22
Отслабване на тегло	18
Очни прояви	18
Температура	15

Диференциална диагноза трябва да се прави със други грануломатозни заболявания като туберкулоза, метастази, малгнени лимфоми, идиопатична фиброза и други.⁽⁶⁾

Според изразеността и характера на рентгенологичните промени белодробната саркоидоза се класифицира в 4 стадия:

I – Хилусна лимфаденопатия

II – Хилусна лимфаденопатия и паренхимни инфильтрати

III – Самостоятелни паренхимни инфильтрати

IV – Белодробна фиброза.⁽¹⁾

Тежестта на органното въвличане определя необходимостта от лечение. Рентгенологичен стадий I (със или без еритема нодозум) с нормална белодробна функция не налага терапия. На практика целта е да се инхибира грануломатозната реакция, да не се допусне или да се редуцира функционалното увреждане на

засегнатите органи и да се попречи на развитието на фиброза. Това налага индивидуалния подход към всеки отделен пациент.⁽⁷⁾

„Златен стандарт” в лечението на саркоидозата е системно приложение на глюкокортикоиди. Други терапии се използват само при контраиндикации или при недостатъчен ефект.⁽⁸⁾

Естественият ход на саркоидозата е

високовариабилен – от спонтанно обратно развитието до прогресираща белодробна недостатъчност и ангажиране на ЦНС или сърце. По-малко от 5% от пациентите умират вследствие на белодробна фиброза и сърдечни или неврологични усложнения. В някои случаи болестта съществува дълги години без да показва тенденция за оздравяване или агравиране – стабилни форми.⁽¹⁾

Табл. 2. Показания за лечение⁽⁷⁾ – ATS/ERS/WASOG критерии.

Абсолютни	Относителни
Неврологично засягане	Симптоматична белодробна болест
Сърдечно засягане	Артрит
Хиперкалциемия	Хепатит
Очни форми (когато локалната терапия не е ефективна)	Отговарящо на лечение системно възпаление
Други живот- или органзастрашаващи състояния	

Табл. 3. Медикаменти за лечение на саркоидоза /Updated Guidelines for the Treatment of Pulmonary Sarcoidosis/⁽⁸⁾.

Инхалаторни кортикоиди	
Орални кортикоиди	
Имуносупресивни медикаменти	a. Methotrexate b. Azathioprine c. Cyclophosphamide d. Chlorambucil e. Cyclosporine f. Leflunomide
Имуномодулиращи лекарства	a. Tumour necrosis factor (TNF) antagonists <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept b. Monoclonal antibodies <ul style="list-style-type: none"> • Infliximab • Adalimumab c. Thalidomide d. Pentoxifylline
Антималариини лекарства	a. Chloroquine and hydroxychloroquine

Клиничен случай

Касае се за мъж на 59 години с белодробна саркоидоза, доказана чрез торакотомия и биопсия на медиастинален лимфен възел (2008 г.). Проследен е в рамките на пет години, през които е хоспи-

тализиран многоократно по различни поводи.

Субективните оплаквания на пациентата при диагностициране на саркоидозата са бавно прогресиращ задух при обичайни физически усилия, слаба гръд-

на болка и непостоянна суха кашлица с давност около един месец. При физикалния преглед и спирометрията няма патологични отклонения.

Компютърната томография (КТ) на гръден клетка установява перивазално и субплеврално разположени микронодулерни сенки, както и хилусна и медиастинална лимфаденомегалия – характерен образ на белодробна саркоидоза.

Кръвната картина, кръвно-газовите показатели, чернодробните ензими, урея и креатинин са в референтни граници.

След поставяне на диагнозата е започнато лечение с перорален метилпреднизолон с начална доза 32 мг и постепена редукция. Поради добър клиничен и КТ ефект лечението е спряно след десет месеца.

Два месеца по-късно (юни 2009) настъпва рецидив на саркоидозата – отново появява задух, кашлица, КТ данни за възвличане на белодробния паренхим и интрапулмарните лимфни възли (Фиг. 3). Морфологично чрез фиброронхоскопия (ФБС) и биопсия в бронхиалната стена се доказват саркоидни грануломи, някои от които в стадий на хиалинизация. Възстановено е лечението с 40 мг. преднизолон в намаляваща доза.

След 14 месеца е отчетена прогресия на КТ на бял дроб (Фиг. 4), потвърдена е с ендоскопска белодробна биопсия и към ГКС е добавен азатиоприн 100 мг/дн за още 16 месеца. През януари 2012 година се установява ремисия – клинична и рентгенологична (дискретни огнищни фиброзни промени в белодробния паренхим). Лечението е спряно, но след четири месеца пациентът постъпва в клини-

ката с възстановяване на кашлицата и задуха и появява на възловидни подкожни образувания на предмишниците – пътни, неболезнени, с големина 1 до 2 сантиметра. Биопсията на тези лезии установи наличие на саркоидни грануломи в подкожието. Рецидивът на белодробното засягане (доказан компютъртомографски) и екстрапулмарните прояви наложиха възстановяване на лечението с пренизолон 30 мг и азатиоприн 100 мг дневно.

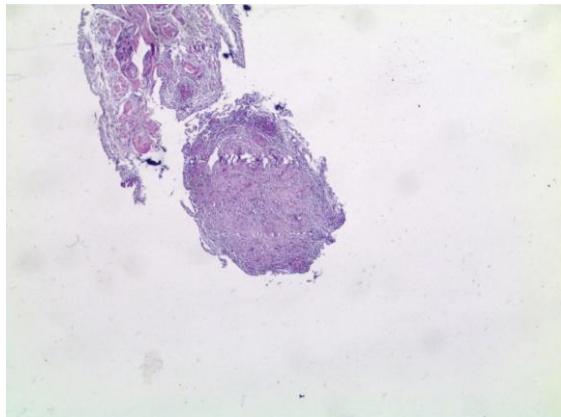
На петия месец (октомври 2012) наблюдавахме липса на респираторни симптоми, нормален белодробен рентгенографски образ, пълно обратно развитие на подкожните образувания. Към момента пациентът продължава да приема назначените медикаменти.

По време на първия рецидив и прогресията на заболяването се установи лек рестриктивен синдром на вентилаторна недостатъчност. При последващите спирометрии показателите са нормални.

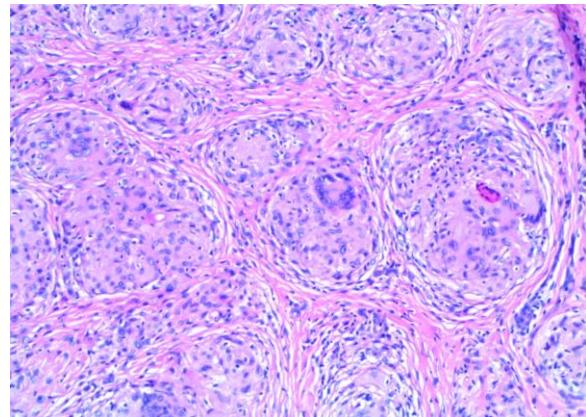
Трикратно изследваните нива на калций в кръв и урина са в референтни граници. Въпреки липсата на калциурия пациентът разви бъбречно-каменна болест (БКБ), която наложи извършване на уретеролитотомия. БКБ едно от възможните усложнения на саркоидозата и се свързва с повишенната продукция на витамин Д от епителоидните клетки на грануломите.

В хода на петгодишното проследяване се диагностицираха хипертонична болест, захарен диабет тип 2, хроничен гастрит и язвена болест на дванадесетопърстника, които могат да бъдат свързани със странични ефекти на продължителната кортикостероидна терапия.

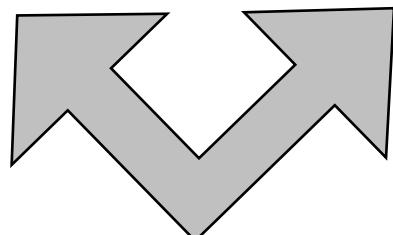
Изследвания



Фиг. 1. Саркоиден гранулом в бронхиална стена.

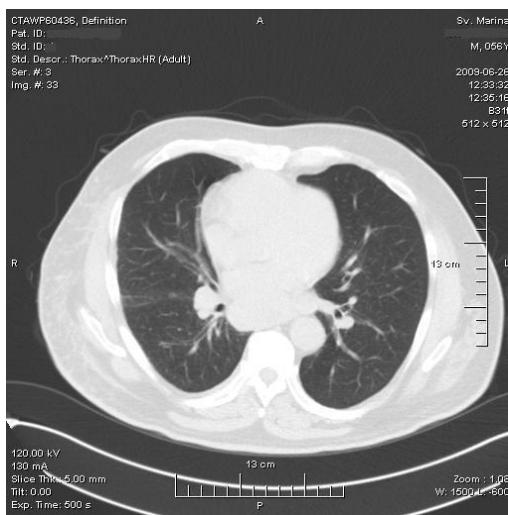


Фиг. 2. Морфологична картина на кожната форма на саркоидоза.

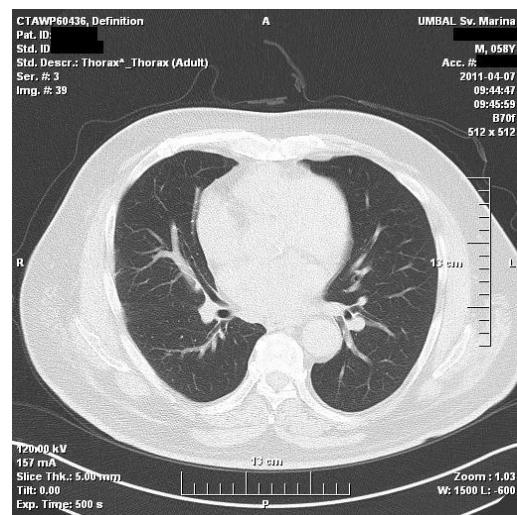


Патохистологични изследвания

Образни изследвания



Фиг. 3. Първи рецидив – уголемени лимфни възли и дискретни пневмофиброзни изменения.



Фиг. 4. Прогресия – В паренхима пръснати и конфлуиращи ретикулонодулерни структури с вид на уплътнен интерстициум и множество нодули.

Обсъждане

Представеният случай е на пациент с белодробна саркоидоза и последващо екстракоракално засягане. През периода на наблюдение от пет години регистрирахме два рецидива като при втория се установиха и подкожни грануломи. Те възникват въпреки първоначално ефективното лечение с пълно обратно развитие на симптомите и рентгеновия образ. Изявяват се в кратки срокове след спиране на медикаментите (2–4 месеца), които са прилагани в достатъчно дълъг срок (8–30 месеца). Наблюдаваха се състояния, които могат да се дължат на нежелани лекарствени ефекти.

В заключение можем да кажем, че наличните медикаменти за лечение на сар-

коидоза не винаги са ефективни. Освен това притежават значими странични ефекти, което е предпоставка за търсене на нови лечебни средства. Липсват критерии за определяне на риска от рецидив. Не е ясна оптimalната продължителност на терапията.

Литература

1. Раданов, Р. Пневмология. София 1976.
2. Кърстев, З. Вътрешни болести том 1. София.
3. Велев, Г. Обща патология. София 1999.
4. Пенев, З. Справочник по дерматология и венерология. София 1994.
5. <http://media.franar.bg2>
6. Раданов, Р. Белодробна туберкулоза в съчетание с други заболявания. София 1972.
7. <http://inspiro-bg.com/osobenosti-v-letchenieto-na-sarkoidoza/>
8. Jara-Palomares, L. Updated Guidelines for the Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. Spain 2011.

Микроструктурни характеристики на пингвекулата – пилотно проучване с конфокална микроскопия на живо

Теодора Маринова

Научен ръководител: Професор Христина Групчева д.м.н., FEBO, FICO (Hon)
Катедра по очни болести и зрителни науки, Медицински университет – Варна
СБОБАЛ – Варна

e-mail: marinova.teodora@yahoo.fr

Въведение

Пингвекулата е едно от най-често срещаните дегенеративни заболявания на конюнктивата [1]. Неговата етиология е все още неизвестна. Появата и впоследствие разрастването им върху очната повърхност причиняват дразнене, смущение на зрението и козметичен дефект, който е и най-честата причина пациентът да потърси лекарска консултация. Хирургичното премахване не винаги е достатъчно ефективно, а днес все още няма открито медикаментозно лечение. Различни съобщения посочват вариабилност в успеваемостта на хирургичната интервенция.

В патогенеза на пингвекулата ключова роля има излагането на слънчева светлина. Кумулативното излагане на слънчева светлина се приема за основен рисков фактор за развитието на това конюнктивално новообразувание. От най-голямо значение са лъчите от късия вълнов спектър, ултравиолетовите лъчи. Съществуват три вида ултравиолетови лъчи: UVA, UVB и UVC. Дългите вълни (UVA) имат вълнов обхват от 400 nm до 320 nm. Средните вълни (UVB) имат вълнов обхват от 320 nm до 280 nm. Късите вълни (UVC) имат вълнов обхват под 280 nm [2].

Продължителното излагане на УВ радиация може да доведе до както очни увреждания така и до остри и хронични кожни лезии и проблеми с имунната система [3]. Очните увреждания са обект на интензивни проучвания. Те включват две основни групи: остри и хронични. В последните години се обръща особено внимание на хроничните очни увреждания като резултат от кумулативното действие на УВ лъчите. Проучване на Минас Коронео демонстрира, че УВ промените настъпват много рано през живота [4].

Пингвекулата е често срещано, повърхностно и по-често билатерално разрастване на конюнктивата. В зависимост от площта, което заема и засягането на роговицата се подразделя на различни типове и съответно клничната проява е с различна тежест.

Цел

Да се опишат и анализират динамичните микроструктурни промени на очната повърхност при пациенти с пингвекула и да се демонстрира лазерната конфокална микроскопия на живо като метод за точна диагностика и наблюдение на очната повърхност.

Материали и методи

С помощта на лазерна конфокална микроскопия на живо (HRTII Rostock corneal module) са направени оптични срезове на седем очи на седем пациента с пингвекула и осем очи на четири пациента без патологични изменения в очната повърхност. Анализирани са получените изображения от двете групи пациенти. Анализът включва морфометрична и хистологична оценка на получените роговични срезове.

Всеки пациент, включен в настоящото проследяване е прегледан със светлинен биомиокроскоп с цел поставяне на първоначалната предположение и диагноза. Лазерната конфокална микроскопия на живо е извършена на всички пациенти от контролната група, пациенти без патологични изменения в предна очна повърхност и всички очи на пациенти с диагностицирана пингвекула. Използван е ново поколение лазерен конфокален микроскоп, Rostock Corneal Software Version 1.2, HRTII-RCM (Heidelberg Retina Tomograph II – Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Germany). Работата на микроскопа се базира на диоден лазер с дължина на вълната 670 nm. При изследването се прилага гел (Cornergel, Bausch&Lomb GmbH, Berlin, Germany) като свързващ агент между аплантационната шапка и лещата на обектива.

След като роговицата е анестезирана с една капка анестетик (Alcain, 0,5% collyr, Alcon), въвежда се Tomo-Cap към роговицата или към новообразуванията на конюнктивата. Лазерна конфокална микроскопия е извършена на всяко око без патологични изменения и на всички очи с пингвекула, като се изследва в центъра на тялото на пингвекулата. Пациентът се

поставя срещу апарата така, че брадата и челото да са поставени в съответните им позиции на апарата. Камерата се ориентира към пациента с помощта на компютърната настройка. Обективът на микроскопа се доближава до окото, докато постигне контакт с очната повърхност, позицията на окото се наблюдава чрез поставената камера отстрани на обектива.

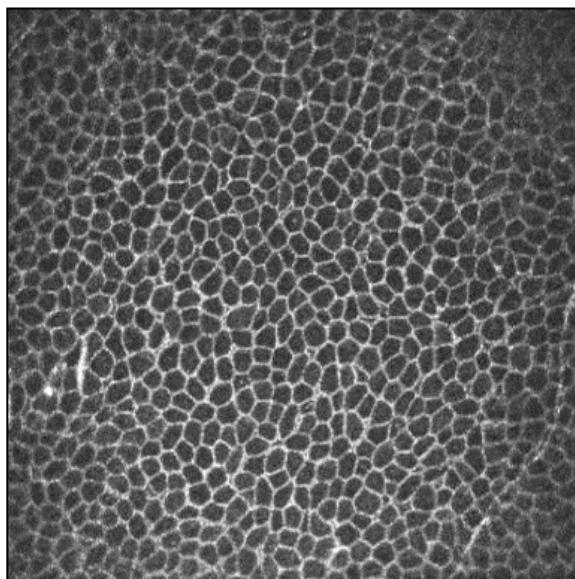
Лазерната конфокална микроскопия на живо е извършена на всеки пациент с пингвекула в две полета: на чиста роговица в близост до новообразуванието и върху полето с пингвекула. Снимките са направени в двете точки в една и съща последователност за всеки пациент. Централна роговица и назалната булбарна конюнктиви (на разстояние 2 mm от лимба) са изследвани при здрави очи. Чистите снимки от различни точки на наблюдение са селектирани за последващия качествен и количествен анализ.

Резултати

В изследването са проследени и седем очи на седем пациента с пингвекула и осем очи на четири пациента без патологични изменения в очната повърхност пациенти. Микроструктурните характеристики на клинично нормална конюнктиви и лимб служат за сравнение с находката от групата пациенти с пингвекула. Чистата роговица е характеризирана чрез определяне на някои нейни количествените и качествени характеристика: изчислени са гъстотата и формата на клетките. Роговицата е наблюдавана на ниво базален епител, суббазален нервен плексус, предна и средна строма.

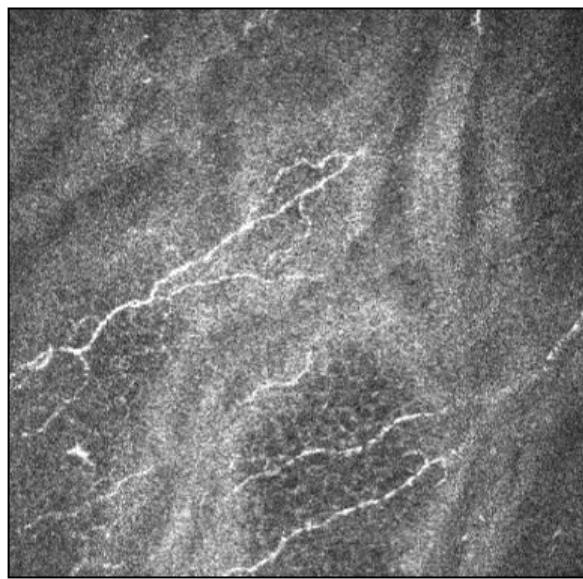
В базалния епител на нормална роговица са изброени 4231 ± 52 клетки/mm² (Фигура 1А). Не са установени възпали-

телни прояви както при началния преглед. На получените оптични срезове на епителния слой не се наблюдават възпалителни клетки. При здравите роговици на ниво суббазален нервен плексус (Фигура 1Б) ясно се отличават нервните

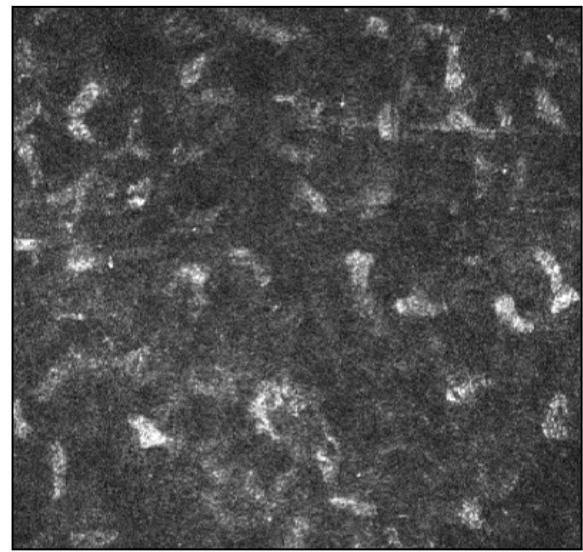
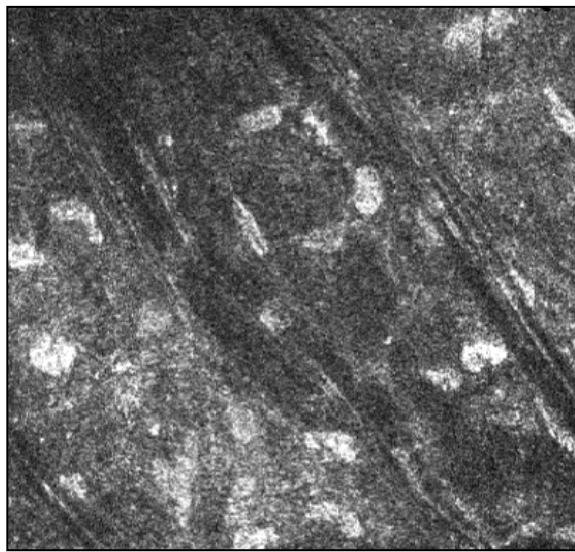


Фиг. 1А. Епител на нормална строма, липсват следи от възпалителни клетки, клетките са със запазен строеж, форма и гъстота.

влакна, без да се открояват патологични микроструктурни промени. Стромата се характеризира с правилно подредени, приблизително еднакви по големина кератоцити. Честотата на кератоцитите в предна строма (Фигура 1В) е изчислена.

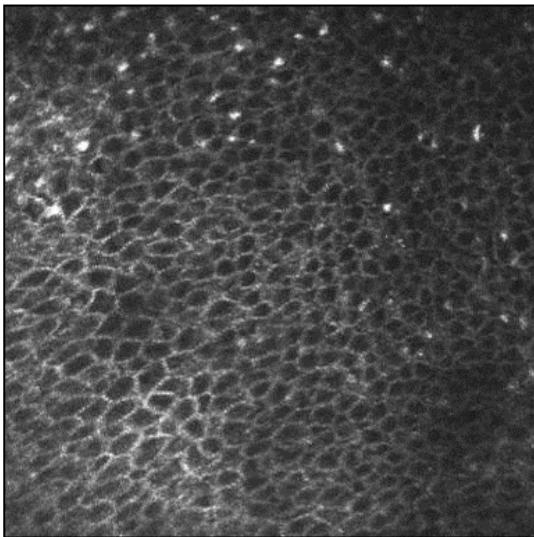


Фиг. 1Б. Нормална микроструктурна снимка на базален нервен плексус на чиста роговица.



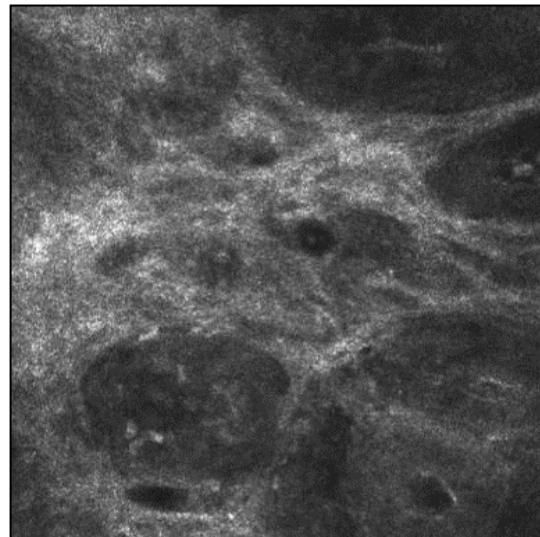
Фиг. 1В и 1Г. Нормална предна строма на нормална централна роговица.

Групата на пациентите с пингвекула включва седем пациента със седем изследвани очи. По епитела се наблюдава изразена инфильтрация на възпалителни клетки (Фигура 2А) и подлежаща активна съдова мрежа. При пациенти с пингвекула се наблюдават гнезда от фиброзна тъкан в зоната на пингвекула (Фигура

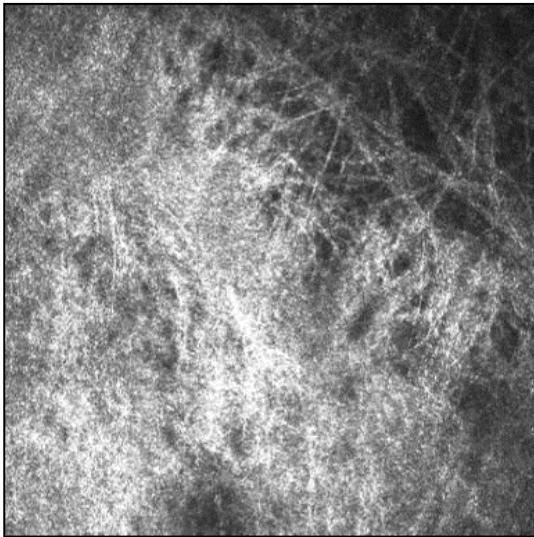


Фиг. 2А. Пингвекула – виждат се множество възпалителни клетки по епителния слой на пингвекула.

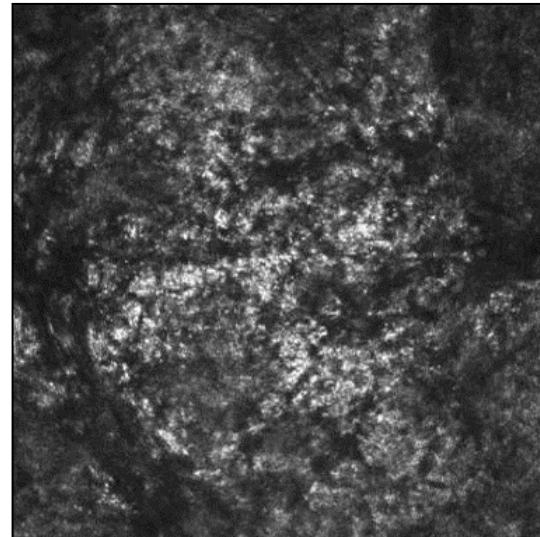
2Б). Съединителнотъканните клетки оформят повлекла (Фигура 2В). Често картина на пингвекулата се допълва с ясно изразена възпалителна реакция. В съседство стромата се представя със стририран строеж. Броят на стволовите клетки е намален (Фигура 2Г), което е най-видимо на ниво лимб.



Фиг. 2Б. Пингвекула – на снимката са изобразени влакна фиброзна тъкан, оформящи структурни форми, приличавани на гнезда.



Фиг. 2В. Пингвекула – повлекла от фиброзна тъкан.



Фиг. 2Г. Пингвекула – наблюдава се на микроструктурно ниво липса на стволови клетки на ниво строма.

Обсъждане

Продължителното излагане на интензивна слънчева светлина уврежда както кожата, така и очите. Това се дължи на ултравиолетовите лъчи (UVA, UVB, UVC), които са невидими за човешкото око. Част от тях се филтрират от озоновия слой в стратосферата. Нивата на УВ радиация се влияят от различни географски и природни особености. Колкото по-високо се намира слънцето, толкова по-силна е радиацията. От друга страна силана на УВ лъченията има сезонност и деноночно разпределение. Извън тропиците максимални са нивата, когато слънцето достига най-високото си положение – обедните часове през лятото. С приближаване от полюса към екватора нивото на ултравиолеова радиацията се повишава [5]. Тези факти са обект на проследяване в различни клинични и епидемиологични изследвания.

Проучване на Минас Коронео демонстрира, че УВ промените настъпват много рано през живота. Изследване на деца в ученическа възраст в Австралия със специално създадена УВ камера (патентована в Австралия), Коронео открива, че едно от три (29%) деца на възраст 9-11 години и повече от 8 от 10 (81%) на възраст 12-15 години има флуоресцентни точки по лимба на очи с нормално зрение и вид [4]. Децата са почувствителни на влиянието на УВ радиацията, тъй като те прекарват повече време на открито и под пряка слънчева светлина. Дълготрайното излагане на слънце увеличава риска от очни заболявания и особено тези, при които УВ радиацията има роля [3]. Хората, чието ежедневие, навици и работа са свързани с по-дълга експозиция на слънчева светлина и на УВ лъчи, са с повишен риск от

развитие на различни патологични промени.

Проучвания проведени на остров Норфолк в Тихия океан демонстрират повищени нива на флуоресцентно светене на конюнктивата, при изследване на Минас Конорео. Това състояние се свързва и с наличието на новообразувание на конюнктивата, птеригиум или пингвекула, при един от десет изследвани пациента [4]. Птеригиумът може да засегне роговицата и по този начин да повлияе зрителната острота.

Пингвекулата е образование на булбарната конюнктура, свързана с назалния лимб [6]. Пингвекулата може да предизвика очно дразнене, парене и сълзене. Тези симптоми често се засилват на фон на леко възпаление, но се купират чрез провеждане лечение с изкуствени сълзи и/или с локални кортикоステроиди. Това лечение обаче не води до решаване на проблема, а единствено до временно отшумяване на симптомите [7].

На хистологично ниво промени при пингвекула са аналогични на еластоза на кожата, причинена от слънчева светлина. Съставена е от абнормни колагенови гнезда и съединителна тъкан. В литературата се споменава за заместване на еластичните влакна с еластозни фибри [6]. Процеси, които водят до еластоидни промени в конюнктивата, се наблюдават при увреждане от УВ радиация [6,8,9]. Промените се изразяват в свръхпродукция на абнормална еластоидна материя чрез активиране на фибробластите [7,10].

Конюнктивата най-повърхностния и най-външния слой на окото. Ежедневно е в контакт с външната среда и е подложена на ното и въздействие на околните фактори. Тя е тънка, некератинизирана

тъкан и няма пигментен епител, тези особености я правят особено ранима от УВ лъчения. Следователно, образуването на пингвекула изисква по-кратко време и по-малко интензивно излагане на ултравиолетови лъчи, отколкото развитието на слънчева еластоза на кожата. В пингвекулата също така са установени умерени до високи нива на крайни продукти на гликирането, процес, който до голяма степен се дължи на хипергликемия [11].

Заключение

На базата на микроструктурния анализ чрез лазерна конфокална микроскопия на живо бяха установени и описани микроскопски белези на пингвекулата. Променената структура на роговичната архитектоника на клетъчно ниво може да бъда описана, наблюдавана и анализирана. Лазерната конфокална микроскопия на живо може да се използва при проследване на хистопатологични изменения в прогресията на заболявания на очната повърхност, каквото е пингвекулата. Микроскопското наблюдение на живо чрез лазер-скенираща конфокална мик-

роскопия е модерен и неинвазивен начин за динамично проследяване на очната патология от преден очен сегмент. Също така бъдеща клинико-патологична корелация би изяснила допълнително етиопатогенезата на пингвекулата на структурно ниво.

Библиография

1. E Viso, F Gude and MT Rodriguez-Ares, Prevalence of pinguecula and pterygium in a general population in Spain, *Eye* (2011) 25, 350–357.
2. Understanding UVA and UVB, retrieved 2012-04-30.
3. "Reference Solar Spectral Irradiance: Air Mass 1.5". Retrieved 2009-11-12.
4. Coroneo Minas, The canary in the coalmine, UV&the eye, 2012-07-27, 6-8.
5. Ozone layer, retrieved 2007-09-23.
6. Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989;3:218-26.
7. Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto T. Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology* 1983;90:96-109.
8. Ledoux-Corbusier M, Danis P. Pinguecula and actinic elastosis. *J Cutan Pathol* 1979;6:404-13.
9. Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989;3:218-26.
10. Perkins ES. The association between pinguecula, sunlight, and cataract. *Ophthalmic Res* 1985;17:325-30.
11. Kaji Y, Oshika T, Amano S, Okamoto F, Koito W, Horiuchi S. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products in pinguecula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:104-8.

A Fetus with Meckel–Gruber Syndrome Associated with Isomerism

Denis Milkov¹, Tanya Kitova², Kristina Kilova¹, Aida Masmoudi³, Soumeya Gaigi³

¹Medical University – Plovdiv, Bulgaria

²Department of Anatomy, Histology and Embryology, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

³Department of Fetopathology and Embryology, Center of Maternity and Neonatology – Tunis, Tunisia

e-mail: tanyakitova@yahoo.com

Introduction

The Meckel-Gruber syndrome is an autosomal recessive lethal malformation. While not precisely known, the general rate of incidence for the syndrome is estimated to be 0.02 per 10,000 births¹. According to one study, the rate varies from 0.07 to 0.7 per 10,000 births². The Meckel-Gruber syndrome is considered to be a Finnish heritage disease as its frequency is much higher in Finland, where the incidence is as high as 1.1 per 10,000 births. The syndrome is estimated to account for 5% of all neural tube defects in Finland³. Meckel-Gruber syndrome belongs to a group of diseases known as ciliopathologies and is caused by a mutation in the meckelin transmembrane receptor located in the ciliary transition zone, in the main cells and in the interior of the cell. Some studies emphasize the importance of the functional complex meckelin-filamin A for the occurrence of defects associated with an abnormal neuronal migration and Wnt signaling. Filamin A plays an important role in the normal ciliogenesis and in the positioning of the basal body⁴.

The Meckel-Gruber syndrome is characterized by three pathognomonic indicators: large polycystic kidneys, brain abnormalities expressed in varying degrees of which, occipital encephalocele is the

most common, anencephaly or Dandy-Walker syndrome and hexadactyly, most often postaxial.

Objective

The aim of this study is to present a fetus with Meckel-Gruber syndrome associated with a complete isomerism to the right.

Method

The fetus was the result of an interrupted pregnancy for medical reasons during the fifteenth gestational week, carried by a mother of 36 years of age, with consanguinity. The antenatal ultrasound examination suspects a polymalformative syndrome. After the medical abortion, a fetopathological study was performed on the fetus by the methods of the classical autopsy for fetuses at the Center for Maternity and Neonatology, Tunis, Tunisia, during the year of 2008.

Results

The biometric evaluation indicates a weight less than the weight considered normal for the specific stage of development (45 g) according to the reference values of Guilhard-Costa⁵.

• **External examination:** A female fetus with a short chest and a very deformed ballooning belly.

– **Head:** A brain herniation located at the occipital region with a size of one centimeter is found. The hernial sac is formed from modified meninges and the contents are modified brain tissue. The finding is diagnosed as occipital encephalocele (Figure 1).

– **Face:** The fetus has a distinguishable Potter syndrome related to early and chronic oligoamnios. A study of the palate found complete posterior palatoschisis.

– **Limbs:** The presence of pes equinovarus bilateralis is found during the study of the lower extremities. In the upper limbs, a flexion of the wrists is present.

• Internal examination of the cavities and organs:

The examination of the cranial cavity and its contents found occipital encephalocele, cystic dilatation of the fourth ventricle, agenesis of the corpus callosum and hydrocephalus. Upon opening the thoracic cavity, an unusual positioning of the elements was discovered. The heart is located on the right side of the thoracic cavity and also, the cardiac apex is directed to the right and forward – dextrocardia. The lungs are very small in size and weight and do not fill the chest cavity. They also have irregular lobulation. The right lung has one oblique fissure (two lobes) and the left lung had two fissures – one horizontal and one oblique (three lobes). In the left lung, the principal bronchus is the highest located in relation to the other elements of the hilus while in the right lung, the pulmonary artery is the highest. The esophagus is located to the right of the spine. The diagnosis is complete situs inversus thoracis. The diaphragmal domes appear to be without abnormalities.

The study of the abdominal cavity found the stomach to be located in the supracolic compartment, under the right ribs. The spleen, along with a few additional spleens, is located under the right dome of the diaphragm. The diagnosis is polysplenia and isomerism. The study of the retroperitoneal organs found abnormally large kidneys, giving a ballooning belly configuration of the fetus. Very thin and filiform ureters begin from each kidney. The right lobe of the liver is located under the left dome of the diaphragm. The diagnosis here is situs inversus abdominis (Figure 2).

The study of the pelvic cavity found the bladder located between the two umbilical arteries and with a tubular form. Both filiform ureters open in the bladder wall. The internal reproductive organs (ovaries, fallopian tubes and uterus) correspond to the external genitalia.

The study of the brain was carried out in a second stage – after conservation with formaldehyde for several months. An absence of a corpus callosum was found along with: an agenesis of the cerebellar vermis, cystic dilatation of the fourth ventricle, encephalocele occipitalis with a large bone defect, prolapse of brain tissue, abnormal gyration and macrogryria, and hydrocephalus.

Microscopic examination: The microscopic examination found bilateral cystic dilation of the kidneys (cysts located throughout the parenchyma; no glomerulus). In the cortical part of the kidney, the cysts have a smaller size while in the medulla, they are larger (Figure 3). The liver parenchyma has a fibrous proliferation affecting the biliary vessel, artery, and vein. An ectatic dilatation of the biliary ductus is present (Figure 4).

The dextrocardy, hypoplasia of the lungs, polyspleniya, right isomerism, polycystic kidneys, biliary proliferation and fibrosis, occipital encephalocele, and cleft



Fig. 1. Encephalocele occipitalis.

palate placed the fetopathological diagnosis: Meckel-Gruber syndrome associated with situs inversus, cleft palate and Dandy-Walker malformation.



Fig. 2. Dextrocardy, huge kidneys, bladder tubulose, (ovaries, fallopian tubes and uterus).

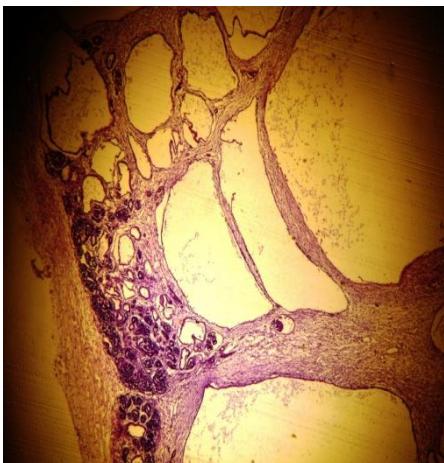


Fig. 3. Polycystic kidneys.

Discussion

In 1882, Meckel first described the Meckel-Gruber syndrome on two newborn babies. Later, in 1934, Gruber described the syndrome of encephalocele, cystic kidneys and polydactyly as “dysencephalia splanchnocystica”. In 2006, Opitz detailed the pathogenetic mechanism of the syndrome. Six different mutations causing

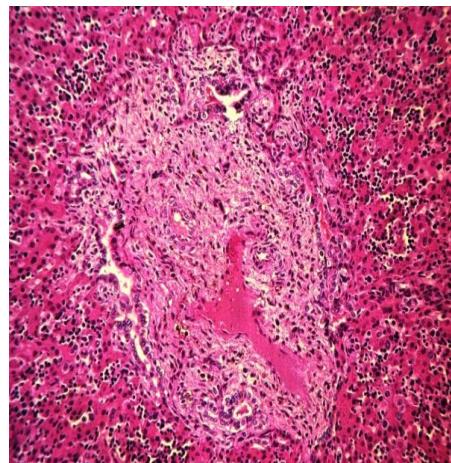


Fig. 4. Liver fibrose.

the syndrome are known today: MKS1-17q21-q24, FlJ 20345/MKS1, MKS2-11q13, MKS3-8q24, MKS4-12q21, MKS5-16q12⁶.

Unfortunately, a karyotype was not performed on our case, so the differential diagnosis is based on the clinical and autopsy results. The clinical picture of hexadactyly, pancreatic and polycystic

kidney disease, cleft palate could be diagnosed as Trisomy 13. In the 1960s, the Meckel-Gruber syndrome was described as Trisomy 13 but with normal chromosomes. Now, it is known that a more common brain abnormality in Trisomy 13 is holoprosencephaly than occipital encephalocele. Also, Trisomy 13 is often associated with cyclopia or probosis. A karyotype can easily distinguish the two⁷.

Trisomy 18 is another possible diagnosis. The syndrome is often accompanied by curved feet and pes planus, cardiac abnormalities (often septal defects), anomalies of the ear and encephalocele. It is important to note that Trisomy 18 is not characterized by polycystic kidneys and a liver fibrosis.

Another possible diagnosis – the Bardet-Biedl syndrome is an autosomal recessive disease expressed with polycystic kidneys, postaxial polydactyly, hypogonadism, obesity and liver abnormalities. In this syndrome however, no encephalocele is present. Encephalocele is also not present in the Smith-Lemli-Opitz syndrome which is an autosomal recessive syndrome associated polydactyly, anomalies affecting the gender, central nervous system, liver and kidneys.

The diagnosed Meckel-Gruber syndrome with Dandy-Walker malformation is different from the Jubert syndrome, which is an autosomal recessive syndrome characterized by meningocele, hypoplasia of the vermis, polydactyly, low placed earlobes, polycystic kidney disease, abnormalities of the liver and tumor of the tongue.

Conclusion

Ultrasonographic examination by a vaginal transducer during the 11-12 weeks

of gestation is very important because it is possible to diagnose the Meckel-Gruber syndrome in such a way, especially in families at risk⁸. An examination of the skull base and measurement of head circumference are essential. The study of the amniotic fluid for the presence of oligoamnios, dextrocardy, and a kidney that fills the whole abdomen should direct research towards the diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome. When the Meckel-Gruber syndrome is suspected, genetic testing and DNA analysis are recommended, especially for the exclusion of Trisomy 13. The ultrasound examination can diagnose the Meckel-Gruber syndrome, but only a fetopathological autopsy can completely characterize all of the associated anomalies.

Bibliography

1. Bergsma, D. Birth Defects. Atlas and Compendium. Macmillan Press. London. 1979.
2. Alexiev BA, Lin X, Sun CC, Brenner DS. Meckel-Gruber syndrome: pathologic manifestations, minimal diagnostic criteria and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 1236-8.
3. Nyberg DA, et al. Meckel-Gruber syndrome; Importance of Prenatal Diagnosis. Journal of Ultrasound Medicine 1990; 9: 691–696.
4. Adams M, Simms RJ, Abdelhamed Z, Dawe HR, Szymanska K, et al. A meckelin-filamin A interaction mediates ciliogenesis. Hum Mol Genet. 2012. 15; 21(6):1272-86.
5. Guilhard-Costa, A.M., A.M., J.C Larroche. Fetal biometry: charts for practical use in fetopathology and antenatal ultrasonography. Fetal Diagn Ther. 1995. 10 :211-78.
6. Szymanska K, Berry I, Logan CV, Cousins SR, Lindsay H, et al. Founder mutations and genotype-phenotype correlations in Meckel-Gruber syndrome and associated ciliopathies. Cilia <http://www.ciliajournal.com/content/1/1/18>
7. Chen CP. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2007; 46 (1):9-14.
8. Tanriverdi HA, Hendrik HJ, Ertan K, Schmidt W. Meckel Gruber syndrome: a first trimester diagnosis of a recurrent case. Eur J Ultrasound. 2002; 15(1-2):69-72.

Тренировъчен модел за усвояване на микрохирургична техника на арахноидна дисекция при транссулкален достъп в неврохирургията

Петър Мирианов¹, Тома Спириев²

¹Студент, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Специализант по неврохирургия, Отделение по неврохирургия, Токуда Болница София

e-mail: petio_mirianov@abv.bg; neurosurgerybg@gmail.com

Въведение

Работата върху микрохирургични модели^[1-6] представлява своеобразен „мост“ между лабораторната и клинична микрохирургия. Необходимостта от тренировки за усвояване на микрохирургични умения е неоспорим факт, който е път към високата квалификация на микрохирурга, основни елементи на което се явяват намаляване на тремора и подобряване координацията под увеличението на операционен микроскоп.

Разработени са няколко модела за симулиране на реални оперативни условия, използвайки човешки перфузирани кадаври, модели от животински или синтетичен произход^[2-8].

В настоящата работа разглеждаме възможността за използване на модел от агнешка и телешка глава при тренировъчни упражнения за усвояване на микрохирургична техника за арахноидна дисекция, поради съществуващото известно сходство в някои повърхностни мозъчни гънки и арахноидеята с анатомичните структури при хората.

Трансарахноидният интергирусен достъп до дълбоки мозъчни лезии е значително атравматичен и щадящ нервната тъкан, и същевременно осигурява сравнително безкръвно оперативно поле. За

осъществяването му е необходимо да се извърши арахноидна дисекция, която позволява интергирусен транссулкусен достъп в дълбочина без да се нарушават нервните структури.

Цел

Целта на настоящата разработка е да анализира потенциалните предимства и недостатъци на микрохирургичната арахноидна дисекция и транссулкусен достъп при тренировъчни модели на агнешки и телешки мозъци, прясно замразени и фиксирали с формалин.

Задачи

Задачите на работата се свеждат до усвояване на някои основни микрохирургични умения като арахноидната дисекция; използване на микрохирургичен инструментариум под операционен микроскоп; подобряване на фината координация при извършване на симулантните микрооперативни техники. Бе обърнато специално внимание на ергономичността при микрохирургичната работа с цел намаляване на физиологичния трепер и умората.

Материал и методи

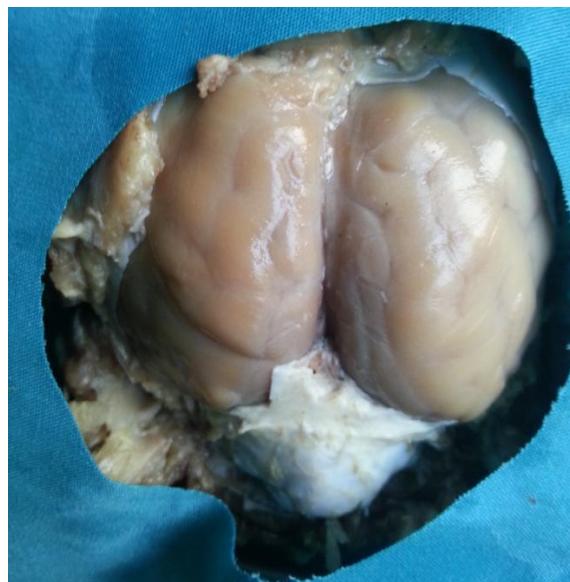
Бяха използвани 5 замразени и размразявани в продължение на 6 часа до

$4^{\circ}\text{C}^{[2]}$ преди микрохирургичните процедури, и 5 фиксирани във 10%-ен формалинов разтвор агнешки и телешки глави (фиг. 1 и 2). Преди извършване на краниотомията бяха премахнати totally кожата, подкожните тъкани, мускули и фасции. На всяка глава се извърши краниотомия в различни области (фронтална, орбитофронтална, окципитална) чрез пробиване на отвори с диаметър 1 см чрез трепан и последващо срязване с триона на Giggli, както и остеокластично с костотом на Luer. След премахване на костното ламбо се представи *dura mater cerebri*, която се инцизира под операционен микроскоп и увеличение $\times 20$ под формата на дъговидно ламбо, отметнато в страни и фиксирано с хирургични конци (4-0 копринени конци). След експони-

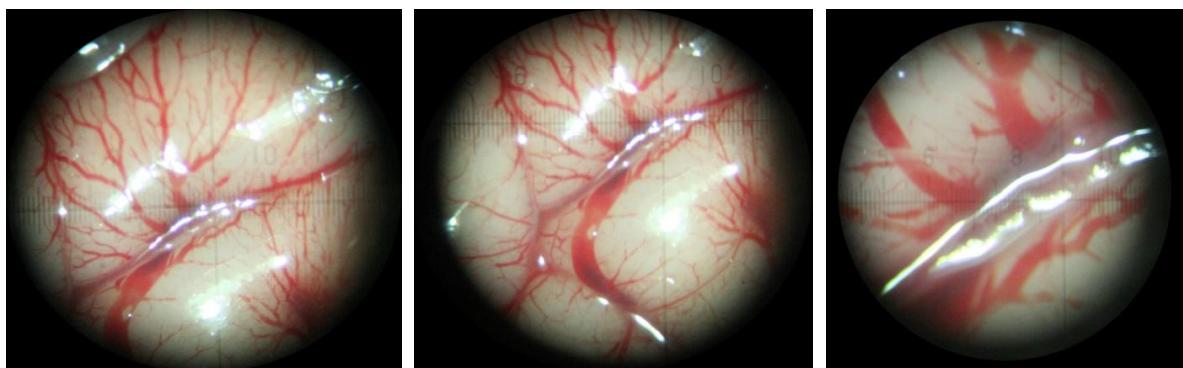
ране на подлежащия мозък се избира повърхностна широка бразда, и *arachnoidea mater cerebri* се инцизира посредством арахноиден нож, а в отделни случаи и с микроножица в областта на по-широки мозъчни бразди. Разединяването на арахноидните трабекули се постигна чрез използване на микрофорцепси и микроножица. По този начин се прониква в субарахноидното пространство и сulkusите стават достъпни в дълбочина за налагане на церебрални ретрактори, и последваща интервенция. В част от случаите се инжектира, посредством спринцовка със субкутанна игла (27 G), физиологичен serum в субарахноидното пространство, което допълнително го разширява и последващата инцизия на *arachnoidea mater cerebri* е улеснена.



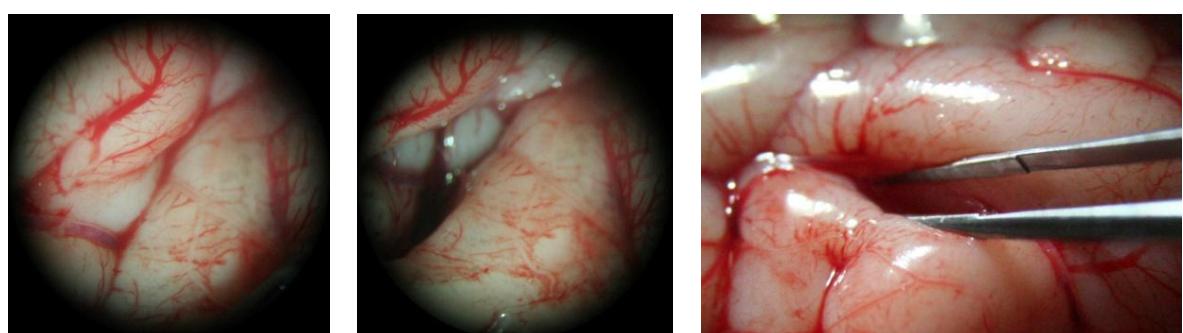
Фиг. 1. Краниотомия на прясно замразена телешка глава. Експонирана е латералната част на голямомозъчната хемисфера. Арахноидеята е ясно изразена върху церебралните бразди.



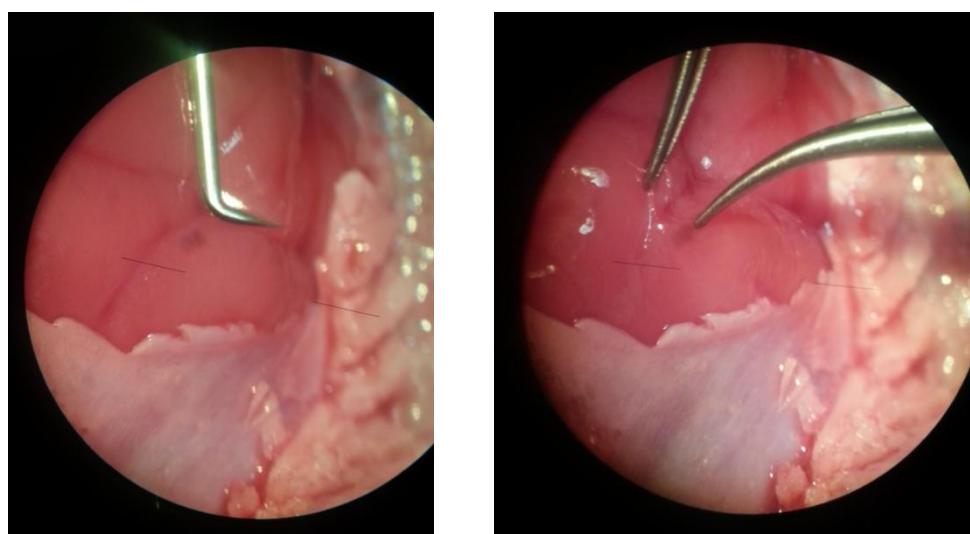
Фиг. 2. Краниотомия на фиксирана с формалин агнешка глава. Представени са двата окципитални дяла, както и твърдата мозъчна обвивка на задна черепна ямка.



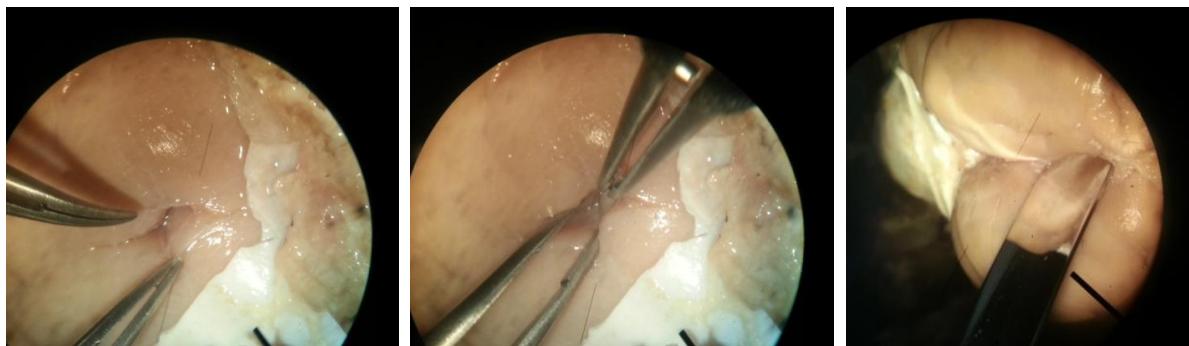
Фиг. 3. Микроскопски изглед на мозъчните гънки, съдове, и арахноидея (прясно замразена телешка глава; увеличение x20 и x40).



Фиг. 4. Транссулкусен, интергираден достъп (прясно замразена телешка глава).



Фиг. 5. Транссулкусен, интергираден достъп – техника с микрокукичка и микропинсети (прясно замразена агнешка глава, увеличение x20).



Фиг. 6. Техника на транссулкусен, интергирален достъп с микропинсети. Арахноидна дисекция в дълбочина и налагане на мозъчен ретрактор (фиксирана във формалин агнешка глава; увеличение x20).

Резултати и обсъждане

Придобиването на микрохирургични умения в неврохирургията се нуждае от многогодишно развитие на всеки лекар, изbral тази специалност. В основата на това стои работата с микрохирургичен инструментариум под операционен микроскоп в лабораторни условия, използвайки тренировъчни модели, много от които могат да бъдат от кадаври на животни, какъвто е и представеният в разработката модел. Важно е да се отбележи, че този тип тренировки не са с цел анатомично изучаване на мозъчните структури, а се използват само за придобиване на определени микрохирургични технически умения.

Предложеният от нас модел е лесно достъпен, избягва се използването на живи животни от етични съображения^[3], сходството на структурите е относително близко с човешката анатомия, като пример за това е съдържимото на задна черепна ямка и консистенцията на отделните анатомични елементи. Освен това други предимства, които могат се споменат са ниската цена и лесната достъпност на модела, липсата на специфична установка за отглеждане и подържане на живи животни, както и необходимостта от анестезия.

При извършване на отделните микрохирургични манипулатии се установи, че работата под микроскоп се доближава до реалните интраоперативни условия при извършване на дисекция на арахноидните мембрани и трабекули, налагане на мозъчни ретрактори и проникване в дълбочина в мозъчните бразди, които са в основата на микроневрохирургията.

Недостатъците на модела са липсата на кръвоток в мозъчните съдове^[3], което е налично при реална операция, непълната съразмерност, непълната аналогия между отделните структури с тези на човека (липса на фронтален лоб, липса на Силвиева бразда). Въпреки това, тези недостатъци в обема и структурата са пренебрежими в контекста на микрохирургията, особено когато се работи само около отделни мозъчни гънки и се дисектират арахноидеята между тях.

При използването на фиксирани във формалин модели се установи, че се повишава ригидността на анатомичните структури, променя се цветът, но се подобрява трайността на модела и времето за активна работа върху него, което при прясно замразената глава е ограничено поради мацерация на мозъчния паренхим.

Изводи

Моделът за микрохирургична дисекция върху агнешки и телешки мозък симулира стандартни микроневрохирургични стъпки при арахноидна дисекция и транссулкусен достъп в дълбочина и е полезен при началните етапи за усвояване на тези основни микрохирургични техники.

Библиография

1. Yasargil MG: Microneurosurgery: In 4 Volumes. New York: Thieme Stratton, 1984, Vol IVB, p. 74-76
2. British Journal of Neurosurgery, December 2008; 22(6): 769–771; A laboratory training model in fresh cadaveric sheep brain for microneurosurgical dissection of cranial nerves in posterior fossa; Mustafa Kemal Hamamcioglu, Tufan Hicdonmez, Mehmet Tiriyaki; Sebahattin Cobanoglu; Department of Neurosurgery, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey
3. J Neurosurg 97:1367–1372, 2002; New laboratory model for neurosurgical training that simulates live surgery; Emad Aboud, M.D., Ossama al-Mefty, M.D., M. G. Yasargil, M.D.
- Department of Neurosurgery, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas
4. Galeano M, Zarabini AG (2001) The usefulness of a fresh chicken leg as an experimental model during the intermediate stages of microsurgical training. Ann Plast Surg 47(1):96–97
5. Hino A (2003) Training in microvascular surgery using a chicken wing artery. Neurosurgery 52(6):1495–1498
6. Kalayci M, Cagavi F, Gul S, Cagavi Z, Acikgoz B (2005) A training model for lumbar discectomy. J Clin Neurosci 12(6): 673–675
7. Hicdonmez T, Hamamcioglu MK, Parsak T, Cukur Z, Cobanoglu S. A laboratory training model for interhemispheric-transcallosal approach to the lateral ventricle. Neurosurg Rev. 2006 Apr; 29(2):159-62. Epub 2005 Dec 23.
8. Hicdonmez T, Hamamcioglu MK, Tiriyaki M, Cukur Z, Cobanoglu S. Microneurosurgical training model in fresh cadaveric cow brain: a laboratory study simulating the approach to the circle of Willis. Surg Neurol. 2006 Jul;66(1):100-4; discussion 104.

Съвременни методи за лечение на синдром на карпалния канал

Петър Молчовски, Кети Токмакова

Катедра по ортопедия и травматология, Медицински университет – Пловдив

e-mail: ketitoo@yahoo.com

Синдромът на карпалния канал е дефиниран като симптоматична компресивна невропатия на н. medianus в областта на гривнената става, при която има данни за повишено налягане в карпалния тунел и намалена функция на нерва на това ниво.

Заболяването се среща по-често при жени на средна възраст като засяга най-често доминантната ръка (при 10% от пациентите се среща двустранно засягане).

КТС се причинява от много различни заболявания, състояния и обстоятелства. Предразполагащи фактори са: състояния, които увеличават обема на съдържимото на карпалния канал: ганглион, доброкачествен тумор, амилоидна инфильтрация (хемодиализа, мултиплън миелом, амилоидоза); ревматоиден артрит, акромегалия, хипер и хипотиреоидизъм, бременност; и не на последно място – фактори на работната среда.

Клиничните симптоми при синдром на карпалния канал са следните: сензорни оплаквания при 80-100% от пациентите – изтръпване и дразнене във всяка от сензорните зони на медианния нерв, нощна болка и безсъние на пациента; моторни оплаквания – проблеми със захватата, атрофия на тенара.

Диагнозата се поставя посредством следните изследвания:

- Опит за възпроизвеждане на болката и парестезиите в зоната на медианния нерв за 30-60 сек.

- Симптом на Tinel: перкусия върху TCL, сензитивност 80%.

- Тест на Phalen: максимална флексия на китката, сензитивност 80%.

- Тест на Wormser (обратен Phalen): хиперекстензия на китката.

- Турникет: значителна увреда ако парестезиите се появят след 15 сек, сензитивност 83%.

- Тест на Durkan: карпален компресивен тест: налягане от 20 Кпа (150 mmHg) за около 30 сек.

- Електрофизиологично изследване – сензитивност и специфичност: 90%.

Методи за лечение на синдром на карпалния канал:

Консервативното лечение на синдром на карпалния канал се състои в поставяне на ортези на китката при умерена екстензия, физиотерапия, НСПВС и стероидни инжекции при повишено внимание за избягване на интраневрална апликация.

Наличните литературни данни подчертават ефективността на консервативното лечение в сравнение с плацебо. Не са открити данни, които да идентифицират консервативното лечение като единствено възможно или като напълно неефективно и съответно противопоказано. Въпреки че в наличната литература не е посочено минимално време за постигане на ефект от консервативно лечение на синдром на карпалния канал, счита се, че

оптималният срок е 2 до 7 седмици от началото на лечението, като при липса на повлияване е необходимо да се премине към други методи на лечение (1,2).

Оперативно лечение се прилага се при пациенти с продължителни или инвалидизиращи симптоми и отклонения в ЕМГ, мускулна слабост или атрофия и увеличен двуточков дискриминационен тест. Оценката в литературата на хирургичното срещу консервативното лечение на синдром на карпалния канал демонстрира категорично по-голямата ефективност на оперативното лечение (3).

Съвременни методи за оперативно лечение на синдром на карпалния канал:

Открыто оперативно освобождаване на карпален канал: Извършва се прерязване на палмарната апоневроза и открито идентифициране и прерязване на трансверзалния карпален лигамент. Недостатъци: хипертрофичен чувствителен белег и болка.

Открытото прерязване на флексорния ретинакулум е много ефективно при лечение на пациенти със синдром на карпалния канал, при условие, че налице е обратима механична компресия на н. medianus, доказана според общоприетите диагностични критерии. (1)

Ендоскопско освобождаване на карпален канал: Характеризира се с по-малки, но ограничаващи инцизии, по-малка постоперативна морбидност, по-бързо възстановяване на оперираниите пациенти през първите две постоперативни седмици, както и по-бързо изчезване на болката и по-бързо функционално възстановяване. Най-честото усложнение е непълно освобождаване на н. medianus. Недостатъците на ендоскоп-

ката техника са следните: повече хирургично време; по-скъпо оборудвне за еднократна употреба; специална подготовка на хирурга. Като цяло ендоскопската процедура няма значимо предимство пред откритата техника (1,4).

Насоки за клиничната практика при лечение на синдром на карпалния канал:

1. Консервативното лечение е опция при пациенти с диагноза синдром на карпалния канал. Локално или перорално приложение на кортикоステроид, лечение с ултразвук или ортеза са показани преди преминаване към оперативно лечение.
2. При наличие на клинични и ЕМГ данни за дегенерация на н. medianus и при готовност от страна на пациента е показано ранно оперативно лечение.
3. Освобождаване на карпалния канал е препоръчаният метод на лечение. Хирургично лечение на синдром на карпалния канал с пълно разделяне на флексорния ретинакулум е метод на избор. Не се препоръчва постоперативна имобилизация след рутинно хирургично освобождаване на карпален канал.

4. При наличие на рецидив в рамките на 2 до 7 седмици са показани нов курс консервативно или оперативно лечение.

5. Лечението на синдром на карпалния канал трябва да бъде оценявано на базата на пациент-ориентирани въпросници, наред с конвенционални инструменти, тъй като е доказано, че въпросниците са високо-чувствителни към резултатите от лечението. Трябва да се отбележи, че чрез изследванията за нервна проводимост се оценява функцията на н. medianus, докато пациент-ориентираните въпросници отчитат не само симптомите

на синдром на карпалния канал, но и друга придружаваща патология като например флексорен теносиновит.

6. Задачата на хирурга е да познава всички методи за лечение на синдром на карпалния канал и да направи правилен избор при всеки специфичен пациент (1,5,6,7).

Библиография

1. American Academy of Orthopaedic Surgeons: Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: Evidence Report. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2008. Available at: www.aaos.org/research/guidelines/CTSTreatmentEvidenceReport2.pdf
2. Demirci S, Kurluhan S, Koyuncuoglu HR, et al: Comparison of open carpal tunnel release and local steroid treatment outcomes in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Rheumatol Int* 2002;22:33-37.
3. Keith MW, Masear V, Amadio PC, Andary M, Barth EW, Graham B, Chung K, Maupin K, Watters III WC, Haralson III RH, Turkelson CM, Wies JL, Gowan R: Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. *J Am Acad Ortho Surg* 2009;17:397-405.
4. Reale F, Ginanneschi F, Sicurelli F, Mondelli M: Protocol of outcome evaluation for surgical release of carpal tunnel syndrome. *Neurosurgery* 2003; 53:343-350.
5. Saw NL, Jones S, Shepstone L, Meyer M, Chapman PG, Logan AM: Early outcome and cost-effectiveness of endoscopic versus open carpal tunnel release: A randomized prospective trial. *J Hand Surg (Br)* 2003;28:444-449.
6. Scholten RJ, Gerrisen AA, Uitdehaag BM, van Geldere D, de Vet HC, Bouter LM: Surgical treatment options for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD003905.
7. Wong KC, Hung LK, Ho PC, Wong JM: Carpal tunnel release: A prospective, randomized study of endoscopic versus limited-open methods. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:863-868.

Анализ на заболеваемостта сред домувашите в домове за стари хора в три региона на Южна България

Соня Ненчева¹, Мария Стойкова¹, Мария Семерджиева², Тодор Стоев³

¹Катедра СМОЗ, ФОЗ, МУ – Пловдив,

²Катедра УЗГ, ФОЗ, МУ – Пловдив,

³Катедра ЗМИЗОМ, ФОЗ, МУ – Пловдив

В последните десетилетия във връзка с повишаване средната продължителност на живота и подобрения стандарт на живот, броят на възрастните хора нараства. През 2011 г. относителният дял на лицата над 60 г. в Република България е бил 24.17% срещу 16.7% деца от 0-17 год. [1]

На Втората световна асамблея на ООН по въпросите на застаряването, проведена в Мадрид през април 2002 г., се изготвя дългосрочна международна стратегия за действие по политиките за възрастните в три приоритетни насоки: развитие на застаряващия свят; пренасяне на здравето и благосъстоянието в старостта; осигуряване на достъпна и подкрепяща среда [2].

По данни на НСИ в България делът на хората над 65 г. е 18.8% към 31.12.2011 г. [3] Страната ни се нарежда на девето място в света по относителен дял на лицата в напреднала и старческа възраст [4].

Възрастните са една от проблемните групи сред населението. Поради неспособността да се справят самостоятелно с удовлетворяването на ежедневните нужди и с цел избягване на социалната изолация, една част от тези хора постъпват в домове за стари хора (ДСХ). В дома индивидът влиза с проблемите си, част от които са хроничните заболявания. В редица проучвания е доказано, че въз-

растните хора са носители на повече от 3 хронични заболявания [5], което е валидно и за България [6].

Тъй като хроничните заболявания изискват специални грижи, акумулират големи ресурси – човешки и финансови, целта на настоящото проучване е да се установи нивото на болестността от хронични заболявания сред обитателите на ДСХ.

Материал и методи

По метода на случайния подбор са подбрани 155 души (по двуетапния метод на Щайн), настанени в 4 дома от 3 региона на Южна България – Пловдив, Кърджали и Пазарджик. За проучване на броя и структурата на заболеваемостта са използвани: **социологичен метод** – през 2011 г. е проведено стандартно интервю на домувашите в домовете по специално съставен за целта въпросник; **документален метод** – проучени са медицинските документи на всеки обитател на старчески дом, попаднал в извадката; **статистически метод** – алтернативен анализ; дисперсионен анализ – F критерий. Данните са обработени с помощта на SPSS 19.

Резултати и обсъждане

За да има сравнимост на данните, заболеваемостта на възрастните в домовете е проучена на фона на картина за

най-често срещаните заболявания в България при хората над 65 г. (*Таблица 1*).

Впечатление прави фактът, че най-голям относителен дял сред заболяванията при възрастните през 2009 г. и

2010 г. се пада на болестите на органите на кръвообращението – над 27%, следвани от болести на храносмилателната и дихателната система – съответно над 9% и над 8%.

Табл. 1. Хоспитализирани случаи (изписани и умрели) в стационарите на лечебните заведения на възраст над 65 и повече години по класове.

Класове – МКБ	2009 г.			2010 г.		
	брой	структурна %	На 100 000 души	брой	структурна %	На 100 000 души
Болести на органите на кръвообращението	160259	27.7	12096.3	158453	27.4	11926.0
Болести на храносмилателната система	53466	9.3	4035.6	54705	9.5	4117.4
Болести на дихателната система	51456	8.9	3883.9	49454	8.5	3722.2
Новообразувания	42642	7.4	3218.6	4485	7.8	3375.3
Болести на окото и придатъците му	34472	6.0	2601.9	32664	5.6	2458.5
Болести на пикочополовата система	33455	5.8	2525	33916	5.9	2552.7
Болести на ендокринната система, разстройства на храненето и на обмяната на веществата	26925	4.7	2032.3	26347	4.6	1983
Травми, отравяния и някои други последици от въздействието на външни причини	26777	4.6	2021.1	24584	4.3	1850.3
Болести на нервната система	20772	3.6	1567.9	20246	3.5	1523.8
Болести на костномускулната система и съединителната тъкан	19145	3.3	1445.0	17044	2.9	1282.8
Други		18.7			20.00	

Забележка: Данните са от сборник Здравеопазване 2011.

В проведеното проучване картина е малко по-различна (*Таблица 2*).

По данни от медицинската документация сред изследвания контингент отново на първо място са болестите на органите на кръвообращението (*Таблица 2*) – те заемат внушителният дял от 53.94% от всички заболявания на възрастните в домовете, болестността е

136774.19/00000 – също по-висока от средната за страната – **11926.0/00000** (*Таблица 1*). Съвсем логично, като се има в предвид възрастта, на второ място са болестите на костно-мускулната система – те представляват 9.67% от всички заболявания, при болестност – 24516.12/00000. За България данните са различни – тези заболявания възлизат на около 3% от

всички, при болестност – **1282.8/00000**. При контингента е висока и болестността, касаеща ендокринните заболявания – тук тя е на трето място (представлява 9.41% от всички хронични заболявания; болестност – $23870.96/00000$), докато за цялата страна заема седмо място с относителен дял 4.6% и болестност **1983/00000**. За цялата страна болестите на нервната система заемат едва 3.5%, болестност – **1523.8/00000**, а в ДСХ те са на четвърто място със 8.65% и болестност – $21935.48/00000$. Следват болестите на дихателната система (относителен дял 7.12%,

болестност – $18064.51/00000$), докато за цялата страна те са на второ място (отн. дял 8.5%, болестност – **3722.2/00000**). Болестите на окото и придатъците му: за страната показелите са – (5.6%, болестност – **2458.5/00000**), а за изследвания контингент – (3.82%, болестност – $9677.41/00000$). Учудващ е фактът, че само при двама души е регистрирано злокачествено заболяване – 0.51%, болестност – $1290.32/00000$, докато за България болестността е $3375.3/00000$. Това е единственият показател по-нисък от този за цялата страна.

Табл. 2. Болестност на изследвания контингент по класове на 100 000 души.

Класове по МКБ	брой	%	Болестност
Болести на органите на кръвообращението	212	53.94	136 774.19
Болести на костно-мускулната система	38	9.67	24 516.12
Болести на ендокринната система, разстройства на храненето и на обмяната	37	9.41	23 870.96
Болести на нервната система	34	8.65	21 935.48
Болести на дихателната система	28	7.12	18 064.51
Болести на окото и придатъците му	15	3.82	9 677.41
Психични разстройства	11	2.80	7 096.77
Болести на пикочо-половата система	7	1.78	4 516.12
Болести на храносмилателната система	6	1.53	3 870.96
Болести на кожата и подкожната тъкан	3	0.76	1 935.48
Новообразувания	2	0.51	1 290.32
Общо	393	100	252 258.06

По мнение на пациентите картина се различава от реалната картина на болестността в домовете. Според отговорите в интервюто домувашите имат средно по (2.59 ± 0.10) хронични заболявания. Оказва се, че с най-голяма средна стойност по тяхно мнение се демонстрират ендокринните заболявания (2.90 ± 0.30), следвани от заболяванията на дихателната система (2.80 ± 0.34) и на трето място са заболяванията на ССЗ (2.76 ± 0.12). Между средните величини

съществува статистически значима разлика – ($F = 6.28$), $P < 0.05$.

Независимо от разликата в картина на болестността по отношение на нозологичните единици, което отдаваме на по-слабата компетентност на хората в домовете, изводът, който може да се направи след сравняване на данните е, че при изследвания контингент **болестността е значително по-висока от средната за страната**, което може да се обясни с високата възраст на пациентите.

Табл. 3. Болестност на изследвания контингент по диагнози на 100 000 души.

Клас	Заболяване	%	Болестност на 100 000 души
Болести на органите на кръвообращението	АХ	60.38	82 580.64
	ИБС	22.17	30 322.58
	МСБ	12.26	16 774.19
	Инфаркт	5.19	7 096.77
Болести на костно-мускулната система	Гонартроза	52.63	12 903.22
	Коксартроза	34.21	8 378.09
	Спондилоза	13.16	3 225.8
Болести на ендокринната система, разстройства на храненето и на обмяната на веществата	Диабет	72.97	17 419.35
	Подагра	18.92	4 516.12
	Заболявания на щитовидната жлеза	8.11	1 935.48
Болести на нервната система	Инсулт	55.88	12 258.06
	Заболявания на ПНС	23.53	5 161.29
	Дископатия	14.71	3 225.80
	Паркинсон	5.88	1 290.32
Болести на дихателната система	ХОББ	57.14	10 322.58
	Хроничен бронхит	42.86	7 741.93
Болести на окото и придатъците му	Глаукома	73.33	7 096.77
	Катаракта	26.67	2 580.64
Психични разстройства	Психични разстройства	100	7 096.77
Болести на храносмилателната система	Гастрит	50.00	1 935.48
	Язва	50.00	1 935.48
Болести на пикочо-половата система	Хипертрофия на простатата	57.14	2 580.64
	Нефролитиаза	28.57	1 290.32
	Пиелонефрит	14.28	645.16
	Псориазис	100	1 935.48
Болести на кожата и подкожната тъкан			

По данни от медицинската документация в домовете за стари хора сред изследвания контингент на първо място по разпространение са болестите на органите на кръвообращение (*Таблица 3*). От тях 60.38% са пациенти с артериална хипертония, 22.17% с ИБС, 12.26% с МСБ и най-малко са хората с прекаран инфаркт – 5.19% (*Таблица 3*). Този вид заболявания изискват специфични грижи за пациентите, страдащи от тях – например артериалната хипертония трябва да се следи ежедневно, диетата и стила на живот на хората с такава диагноза са специфични. Като се вземе в съображение, че обитателите на домовете са хора

в напреднала възраст и не могат сами да се справят с ограниченията, налагани от съответното заболяване, персоналът е този, който трябва да следи и подпомага възрастните, при спазването на необходим режим.

На второ място по честота са болестите на костно-мускулната система, сред които водещо място заема гонартрозата, следвана от коксартроза, спондилоза (*Таблица 3*) – заболявания, изискващи специални грижи, физиотерапия, рехабилитация.

Следва групата на пациентите с ендокринни заболявания – с такава диагноза са 37 души, като най-голям е делът на

тези с диабет – 72.97%, болестност – 17419.35/00000 (*Таблица 3*). Диабетът, също като хипертонията, е заболяване, което изисква специални грижи за страдащите от тази диагноза – специфична диета, проследяване нивата на кръвната захар, периодични контролни прегледи на различни системи.

По честота на разпространение следват неврологичните заболявания. При тях се наблюдава висока болестност: при диагнозата инсулт – 12258.06/00000, заболявания на ПНС – 5161.29/00000, дископатия – 3225.80/00000 и Паркинсон – 1290.32/00000 (*Таблица 3*). При тези хора периодично се прави рехабилитация, нарушената двигателна функция при някои изисква непрекъснато лицето да има придружител, което поставя изискването пред персонала да осигури необходимите адекватни грижи.

От домуващите 155-28 души страдат от белодробни заболявания. При тях при възникване на проблеми с дихателната дейност, много често се налага спешна медицинска намеса.

Офталмологични заболявания – при глаукома показателят за болестност е 7096.77/00000, което е напълно обяснимо като се има предвид присъствието в извадката на голям брой страдащи от диабет и катаракта – болестност 2580.64/00000 (*Таблица 3*). Двете заболявания също създават огромни проблеми както на носителите им, така и на хората до тях. Често такива болни не виждат добре и се нуждаят от придружител 24 часа в денонощието, което поставя въпроса – как се справят такива обитатели на ДСХ.

Домуващите с психични разстройства са само 11 – болестност 7096.77/00000 (*Таблица 2*). Независимо от малкия отно-

сителен дял, съществуването в домовете на хора в такова състояние, създават проблеми. Понякога те са неконтролируеми и също изискват специфични грижи и непрекъснато наблюдение от страна на персонала.

Оказва се, че по повод на цялата разнообразна палитра от нозологични единици, които се срещат сред възрастните в дома, техният среден престой в болница за 2010 г. е бил 8,28 дни (минимален престой – 1 ден; максимален престой – 33 дни). Средният болничен престой за страната е бил съответно – 6,1 дни [1].

Във връзка с установения по-висок от този за страната среден престой, възрастните бяха попитани къде предпочитат да се лекуват, когато са болни – в дома или в болница. Установи се, че 84 души (54.19 ± 4.00%) желаят да се лекуват в болница. Това може да означава 2 неща – или домуващите изпитват по-голяма сигурност в лечебното заведение, или не се полагат подобаващи грижи за тях в домовете.

По данни на медицинската документация се установи, че средният брой хоспитализации за една година е – 0,42 броя на едно лице, т.е. независимо, че хората предпочитат да се лекуват в болница, хоспитализациите не се случват често. Вероятно това се дължи на факта, че заболяванията са в компенсиран стадий.

Посредством проведеното интервю сред домуващите беше проучено на колко заболявания е носител 1 обитател на ДСХ. Резултатите от отговорите показват, че половината от интервюираните (50.34 ± 4.12%) са с 3 и повече заболявания; (28.58 ± 3.74%) са с едно заболяване, а всеки пети домуващ е с две хронични заболявания. При наличието на множествена патология, средният брой

заболявания на един домуващ е: по мнение на пациентите – 2.59; по данни от медицинската документация заболяванията на едно лице са 3.02, което съвпада с изнесеното в литературата [5,6].

Заключение

При изследвания контингент болестността е значително по-висока от средната за страната. Патологията е многообразна. Подобно на ситуацията за цялата страна, при домуващите е най-висок относителният дял на болните със ССЗ. Повече от заболяванията са тежки, предизвикващи нарушения в различни функции на възрастния човек, което предполага специфични и адекватни грижи, както и достатъчен и компетентен персонал.

Библиография

1. Сборник Здравеопазване 2011, НСИ, НЦО-ЗАМЗ, София 2012.
2. Международна стратегия за действие по политиката за възрастните 2002. Материали от Втората световна асамблея по проблемите на застаряването, Мадрид, април 2002.
3. Данчева А, Първанова А, Богданов Б. и кол. Статистически справочник 2012, НСИ, София 2012.
4. Балканска П, Томов Л. Здравните и социалните грижи – приоритетни насоки в международната стратегия за действие по политиката за възрастните 2002. Здравен мениджмънт, 2003 (3): 34-37.
5. Aminzadeh F, Dalziel W, Molnar F et al. An examination of the Health Profile, Service Use and Care Needs of Older Adults in Residential Care Facilities. *Canadian Journal on Aging*, 23(3): 281-294.
6. Михова Г, Давидов Б. Европейско изследователско поле по стареене на населението и предизвикателствата пред българските изследователи. Сборник доклади „Стареене на населението – реалности и последици, политики и практики“. София, ЦИН при БАН и др., 2006.

Мъж със синдром на Клайнфелтер, синдром на Кушинг и вродена тромбофилия: представяне на клиничен случай

Пресияна Няголова, Мария Павлова, Мария Орбецова

Втора катедра по вътрешни болести, Секция „Ендокринология и болести на обмяната”,
Медицински факултет, МУ – Пловдив

Въведение

За първи път синдромът на Клайнфелтер е описан през 1942 г. от Клайнфелтер и сътр. при болни с малки тестиси, двустранна гинекомастия, изразен в различна степен евнуходизъм и повишено отделяне на фоликуло-стимулиращ хормон (ФСХ) в урината¹. През 1959 г. е открита допълнителна X-хромозома при такива пациенти и кариотип 47, XXY². Последващи проучвания показват X-хромозомни аберации, включително 48, XXXY и мозаицизъм, при който една клетъчна линия е с нормален XY набор, а друга – XXY или друг вариант. При мозаицизъм телцето на Бар не винаги се позитивира в натривка от букална лигавица, тъй като оралната мукоза може да притежава нормален хаплоиден набор, а X-хромозомата да е налице в тестиси или периферни кръвни клетки³.

Патогенеза

Счита се, че синдромът на Клайнфелтер се дължи на неразделение (nondisjunction) на половите хромозоми, така че в яйцеклетката се задържат две X-хромозоми вместо хаплоидния набор от една. При едно проучване на ДНК пробы се установява, че нарушението може да настъпи в първото патерно мейотично делене (53.2%), в първото майчино мейотично делене (34.4%), във второто майчино мейотично делене (9.3%)

или да бъде в резултат на митотични грешки в ранния ембрионален период (3.2%)⁴.

Възрастта на майката най-често е повисока от средната, но няма данни за фамилност на заболяването.

Синдромът се свързва с първична тестикуларна недостатъчност и повишени нива на гонадотропините поради невъзможност за осъществяване на отрицателната обратна връзка на ниво хипофиза. При препубертетни момчета с допълнителна X-хромозома не се наблюдава разлика в нивата на LH, ФСХ и тестостерон в сравнение със здрави контроли. Едва на 12-14 годишна възраст нивата на гонадотропините започват марканто да се покачват, а тестостеронът остава нисък⁵.

При тестикуларна биопсия преди пубертета се забелязва единствено редуциран брой герминативни клетки. През пубертета герминативните клетки изчезват, Сертолиевите атрофират, туника проприя задебелява. Хистологично е налице неравномерна склероза на семиниферните каналчета, те са атрофични, откриват се всички стадии – от атрофия до цялостно хиалинизиране на каналчетата с изчезнал напълно епител.

Патогенезата на гинекомастията при мъже със синдром на Клайнфелтер не е напълно изяснена. Предполага се, че роля играят повишените нива на естрadiо-

ла в резултат на повищена периферна конверсия от тестостерон. Хистологично се наблюдава характерна хиперплазия на интрадукталната съединителна тъкан и по-слабо пролифериране на епитела⁶.

Разпространение

Синдромът на Клайнфелтер е най-честата полова хромозомна аберация и засяга 1 на всеки 500 живородени момчета. В две трети от случаите кариотипът е класическият 47, XXY, но са възможни и други кариотипни варианти: 48, XXXY; 48, XXYY; 49, XXXXY и 47, XXY/46, XY мозаицизъм⁷.

Клинична картина

Типичният мъж със синдром на Клайнфелтер традиционно се описва като висок, с тесни рамене и широк ханш, разредено окосмяване на тялото, гинекомастия, малки тестиси, андрогенен дефицит и намален интелект⁸. Характерни са евнуходните пропорции с дълги крайници, липсващо или редуцирано лицеvo, аксилярно, телесно и пубисно окосмяване, ниска мускулна маса, женски тип разпределение на мастната тъкан, намалено либидо, малки тестиси и пенотестикуларна дисоциация⁹. Засегнатите мъже обикновено са с азооспермия, причина за инфертилитет. Клиничната експресия е много вариабилна и е свързана със степента на андрогенния дефицит.

Често синдромът се асоциира със захарен диабет, хиперлипидемия и затлъстяване, хипотиреоидизъм и хипопаратиреоидизъм, увеличена е заболеваемостта от карцином, по-голяма е честотата на герминативните тумори и автоимунните процеси¹⁰. Адреналната функция обикновено е нормална.

Честотата на карцинома на гърдата е 20 пъти по-висока в сравнение с общата популация мъже. Предразполагащи фактори най-вероятно са нарушения хормонален баланс, особено съотношението естрогени/андрогени, приемът на екзогенни андрогени, гинекомастията, а също и генетични фактори¹¹. Повищена е честотата и на герминативните тумори¹². Тези неоплазми вероятно се развиват при непълна миграция на примордиалните герминативни клетки от ендодермалния жълтъчен сак към урогениталния гребен. Предполага се, че перманентно повишените гонадотропини също допринасят за малигнената дегенерация на тези клетки.

Увеличената честота на автоимунните нарушения като лупус еритематодес, ревматоиден артрит, синдром на Съогрен, тиреоидит на Хашимото най-вероятно се дължи на по-ниските тестостеронови и по-високите естрадиолови нива, които индуцират автоимунитет¹³.

Тестостеронът регулира мъжкия костен метаболизъм индиректно чрез ароматизация до естрогени и директно като повлиява остеобластите чрез андрогенен рецептор. Андрогенният дефицит е важен рисков фактор за остеопороза при мъже и заместителната терапия с тестостерон подобрява костната минерализация и формирането на остеоида¹⁴.

Засегнатите от синдрома пациенти са предразположени и към варикозни вени. 10 до 20 пъти нараства честотата на варикозните улцерации и се повишава рисъкът от дълбока венозна тромбоза и белодробен тромбоемболизъм. Въпреки наличието на някои редки тромбофилични нарушения при синдрома, досега в литературата са описан четири случая на пациенти с венозен тромбоемболизъм

при синдром на Клайнфелтер^{15,16,17,18}. При три от тях се наблюдава хетерозиготен дефицит на фактора на Лайден.

Представяме клиничен случай на 37-годишен мъж, постъпил в клиниката по повод репродуктивни нарушения, установени през 2007 г., когато след направена спермограма е регистрирана азооспермия и ниски нива на серумен тестостерон. През 2011 г. – фрактура на тибионалния малеол на левия крак, оценена като остеопоротична (T-score – (-) 1.28). Инициирана е терапия с Алфа ДЗ, която е преустановена след 4-месечен прием. От м. декември 2011 г. пациентът съобщава за повишаване стойностите на артериалното налягане, появява на отоци по подбедриците и перималеоларно и увеличаване на телесното тегло с 25 кг при непроменен хранителен и двигателен режим. Инициирана е антихипертензивна терапия с Равел 1.5 мг x 1 тбл. и Бизогама 5 мг x 1 тбл.

От обективния статус е налице задоволително общо състояние, хиперстеничен хабитус, обезитет I степен от андроиден тип (ръст – 185 см, тегло – 105 кг, ИТМ – 31.55 кг/м²); запазен тургор и еластичност на кожата; бледо-розови видими лигавици, без афтоза; правилна конфигурация на главата с разредено лицево окосмяване; симетрична, нормално подвижна шия; неувеличена, неболезнена щитовидна жлеза с меко-эластична консистенция; без периферна лийфаденопатия; кифотичен гръден кош, двете белодробни половини участват еднакво в дишането, чисто везикуларно дишане, без хрипова находка; ритмична нормофреквентна сърдечна дейност, ясни тонове, без допълнителни шумове, артериално налягане – 130/ 80 мм.ж.ст.; коремът е над нивото на ребрена дъга, рес-

пираторно подвижен, неболезнен при палпация, с меко-эластични коремни стени, виолетови стрии по странничните коремни флангове; черен дроб и слезка не се палпират; двустранно отрицателно сукусио реналис; симетрични крайници с набелязани отоци по подбедрици и парамалеоларно.

Лабораторни изследвания: ПКК: Ер – 5,44 (4,6-10,5)/l; Нв – 165 (120-160) г/л; Хт – 0,45 (0,400-0,540) l/l; MCV – 84 fl.; **Левк.** – 14,4 (3,5-10,5) /l; Тромбоцити – 270 (140-400); СУЕ – 14 мм. ДКК: Лимфоцити – 36%; Моноцити – 6%; Сегменти – 54%; Щаб – 2%; Юнг – 2%. Биохимия: Общ белтък – 68 (60-83) г/л; Албумин – 42 (35-55) г/л; **Холестерол** – 7,2 (3,4-5,2) ммол/л; **ТГ** – 2,63 (0,60-1,70) ммол/л; НДЛ-хол – 1,34 (> 0,90) ммол/л; Cl – 102 (96-110) ммол/л; Na – 142 (136-151) ммол/л; K – 3,9 (3,5-5,6) ммол/л; **общ калций** – 2.08 (2.12-2.62) ммол/л; **ионизиран калций** – 0.91 (1.06-1.31) ммол/л; фосфор – 1.06 (0.77-1.36) ммол/л; магнезий – 1.17 (0.70-1.20); urea – 3,8 (3,2-8,9) мкмоль/л; креатинин – 74 (74-134) мкмоль; ник. к-на – 259 (208-387) мкмоль/л; АСАТ – 26 (0-36) U/l; АЛАТ – 63 (0-49) U/l; АФ – 269 (98-279) U/l. Установи се нормална 24 часова екскреция на калций – 3.33 (2.50-4.40) ммол/24 ч и фосфор – 24.81 (11.00-32.00) ммол/24 ч. От проведените оГТТ с ИРИ се регистрира инсулинова резистентност (НОМА – 4.13) с хиперинсулинемия:

	0 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
Кръвна за- хар/ммоль/л	6.4	10.5	7.4	4.6
ИРИ/ mIU/L	14.53	50.43	36.40	-

От хормоналните изследвания се установи еутиреоидно състояние [ТСХ – 0.853 (0.340-5.60) mIU/L; фT4 – 8.38

(7.86-14.4) pmol/l; фT3 – 3.55 (3.60-6.0) pmol/l]; хипергонадотропен хипогонадизъм [ЛХ – **21.37** (2.12-10.89) IU/L; **ФСХ – 39.55** (3.85-8.79); **Тестостерон – 1.55** (1.75-7.81) ng/ml], без данни за хиперпролактинемия [Пролактин – 165.70 (55-280) mIU/l], изравнен кортизолов ритъм, увеличена уринна екскреция на свободен кортизол с данни за АКТХ-независим хиперглюокортицизъм [**АКТХ < 5** (5.0-47.0); **Кортизол 8 ч – 583.37** nmol/l; **Кортизол 23 ч – 550.19** nmol/l; **24 часова уринна екскреция на свободен кортизол – 5118.2** (160-1112) nmol/24h]. Проведе се експресен нощен супресионен тест с **1 мг Дексаметазон**, при което не се установи по-тискане на кортизоловите нива: **Кортизол 8 ч – 598.41** nmol/l. От КТ на надбъбречни жлези в областта на левия надбъбрек се регистрира окръглена мекотъканна лезия с размер 3.6/ 3.5/ 3.6 см с резки и гладки контури и плътност 40 ХЕ. След венозно усилване находката каптира равномерно контрастната материя и достига плътност 80 ХЕ. Описаната лезия беше свързана с аденом. За доточняване генезата на първичната тестискуларна недостатъчност се проведе генетичен анализ, при което се установи 47, XXY кариотип. От УЗ изследване на щитовидна жлеза се установи нормална топика и размери на жлезата, хомогенна, хипоехогенна I-II степен структура. Пациентът беше насочен за аденомектомия и през месец юни 2012 г. е осъществена левостранна адреналектомия. Постоперативно с нормализиране на артериалното налягане, без необходимост от антихипертензивна терапия, ежедневно с фебрилитет, гадене и повръщане, редукция на тегло. На 20 юни хоспитализиран с масивна форма на белодробен тромбо-

емболизъм. Установена е тромбоза на вена кава инфериор и двете илиачни вени, поради което е имплантиран кава-филтър. При допълнителни изследвания се установява хетерозиготен дефицит на фактор V на Лайден и ниски стойности на протеин S. През месец юли – рецидив на белодробния тромбоемболизъм. От тогава на лечение с индиректен перорален антикоагулант (Синтром) по схема. При рехоспитализация в ендокринна клиника за постоперативна оценка на надбъбречна функция обективно се установи редукция на тегло – ИТМ – 28.55 кг/m², изbledняване на стриите по страничните флангове на корема, ниски стойности на артериалното налягане. Регистрира се запазен кортизолов ритъм при долнограницни кортизолови нива и леко завишен АКТХ (кортизол 8 ч – 288.84 nmol/l; кортизол 23 ч – 21.27 nmol/l, АКТХ – 60.2 (5.0-47.0) пкг/ml, свободна 24 часова уринна екскреция на кортизол – 473.6 (160-1112) nmol/l), които в съчетание със склонността към хипотония са съспектни за постоперативен хипокортицизъм. Преценихме, че за момента не е необходима заместителна терапия по отношение на надбъбречната функция. Препоръча се прием на Кортинеф 0.1 mg – по ½ тбл. дневно при нужда. Регистрира се адекватно коригиран коагулационен статус (INR – 3.03). С оглед установения хипергонадотропен хипогонадизъм се инициира заместително лечение с андрогени – Омнадрен 1 амп. месечно.

Обсъждане

Установено е, че пациентите със синдром на Клейнфелтер са предразположени към нарушения в коагулацията, водещи до тромбоемболизъм и улцерации.

Най-честите вродени причини за това са дефицит на антитромбин III, протеин C, протеин S и мутации във фактор V на Лайден, но също и дисфибриногенемия, повишени нива на PAI, дефицит на тъканния плазминогенов активатор или хепарин кофактор II. Подлежащите механизми не са напълно изяснени, но може да се предположи, че участие има повишената тромбоцитна агрегация и нарушената фибринолиза, което се дължи на хормоналния дисбаланс или на съпътстващи генетични мутации. Хетерозиготните мутации във фактора на Лайден и дефицита на протеин S обясняват хиперкоагулитета при нашия пациент. Съпътстващият хиперглюкокортицизъм е допълнителна причина за массивния тромбоемболизъм, защото синдромът на Кушинг също се асоциира с по-голяма частота на тромбофлебити и тромбоемболични инциденти. Това се дължи на повишените плазмени концентрации на факторите на съсирване и намалената фибринолитична активност¹⁹.

Ниска костна плътност е налице при 50-60% от пациентите с глюкокортикоиден ексцес. Загубата на минерално костно вещество е най-тежка в лумбалния отдел на гръбначния стълб и вертебрални компресионни фрактури се откриват при 2 до 30% от пациентите. Загуба на костна маса се развива, тъй като високите нива на глюкокортикоидите нарушаат интестиналната калциева абсорбция, потискат костното формиране и стимулират костното разграждане, откриват се високи нива на остеопротегерин и ниски на RANK-лиганд²⁰.

Хипогонадизъмът, независимо дали е хипер- или хипогонадотропен, също е важен фактор за развитие на остеопороза. Костна биопсия от хипогонадни мъже

с ниски тестостеронови и естрадиолови нива показва висок костен търновер и ниска костна плътност²¹.

В литературата са описани голям брой случаи на асоциация на синдрома на Клейнфелтер със захарен диабет. Епидемиологични проучвания върху болестността и смъртността при такива пациенти потвърждават този повишен рисков. Проспективни проучвания при други популации пациенти показват, че ниските серумни нива на тестостерон (и СХБГ) са предразполагащ фактор за абдоминално затлъстяване, метаболитен синдром и тип 2 захарен диабет.

Въпреки че рисът от тежък захарен диабет не е голям, нарушен глюкозен толеранс има при 50% от пациентите със синдром на Кушинг. Високите кортизолови нива стимулират глюконеогенезата в черния дроб, отежняват периферната инсулинова резистентност, влошават β-клетъчната функция и намаляват инсулинотропните ефекти на GLP-1²².

Ранното иницииране на заместителна терапия с тестостерон при синдром на Клейнфелтер намалява физическите и психологичните промени във връзка с андрогенния дефицит. Познаването на диагнозата е важно не само с оглед адекватно лечение на манифестните нарушения, но също и за да се има предвид възможната изява на голям брой асоциирани със синдрома състояния.

Литература

1. Klinefelter HG Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulation hormone. J Clin Endocrinol Metab 1942; 2:615 – 27.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature 1959; 183: 302 – 3.
3. Paulsen CAGordon DLCarpenter RWGandy

- HMDrucker WD Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. *Recent Prog Horm Res.* 1968;24:321- 363.
4. Jacobs PA Hassold TJ Whittington E et al. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet.* 1988;52:93- 109.
 5. Cynthia M. Smyth, MD; William J. Bremner, MD. Klinefelter Syndrome. *Arch Intern Med.* 1998;158(12):1309-1314.
 6. Лозанов, Б. Ендокринология. 2000; 1:650-653.
 7. Frühmesser A, Kotzot D. Chromosomal variants in klinefelter syndrome. *Sex Dev.* 2011;5(3):109-23.
 8. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol.* 2007 Apr;4(4):192-204.
 9. Yang CY, Lin KC, Chou CW, Lin MB, Chen SY, Cheng HM. Klinefelter's syndrome with seizure, pseudohypoparathyroidism type Ib and multiple endocrine dysfunctions. *J Chin Med Assoc.* 2005 Dec;68(12):585-90.
 10. Visootsak J., Graham J.M. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1: 42.
 11. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011 Jun;100(6):814-8.
 12. Aguirre D, Nieto K, Lazos M, Peña YR, Palma I, Kofman-Alfaro S, Queipo G. Extragonadal germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. *Hum Pathol.* 2006 Apr;37(4):477-80.
 13. Stern, R., Fishman, J., Brusman, H. and Kunkel, H. G. (1977), Systemic lupus erythematosus associated with klinefelter's syndrome. *Arthritis & Rheumatism,* 20: 18–22.
 14. Ferlin A., Schipilliti M., Di Mambro A., Vinanzi C., Foresta C. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Molecular Human Reproduction,* Vol.16, No.6 pp. 402–410, 2010.
 15. Depaire-Duclos F, Gris JC, Dandurand M, Guillot B. Thrombotic Klinefelter syndrome associated with Factor V Leiden mutation. *Arch Dermatol* 133: 1051-1052, 1997.
 16. Ranganath LR, Jones L, Lim AG, Gould SR, Goddard PF. Thrombophilia in a man with longstanding hypogonadism. *Postgrad Med J* 73: 761-763, 1997.
 17. Lapecorella M, Marino R, Pergola G, Scaraggi FA, Speciale V, Mitrio V. Severe venous thromboembolism in a young man with Klinefelter syndrome and heterozygosity for both G20210A prothrombin and factor V Leiden mutations. *Blood Coag Fibri nolysis* 14: 95-98, 2003.
 18. Ayli M., Ertek S. Serious Venous Thromboembolism, Heterozygous Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Mutations in a Patient with Klinefelter Syndrome and Type 2 Diabetes. *Intern Med.* 2009;48(18):1681-5.
 19. Shibli-Rahhal A., Van Beek M. , Schlechte J. A. Cushing's syndrome. *Clinics in Dermatology.* 2006; 24 (4): 260-265.
 20. Galusca B., Lindner B., Germaina N., Hawab G., Frerec D., Estoura B. Osteoprotegerin/rank ligand profile related to decreased bone turnover in cushing syndrome. *Bone.* 2009; 44 (2): S278–S279.
 21. Robert A. Adler. Osteoporosis in Men: Insights for the Clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011 August; 3(4): 191–200.
 22. Gherardo Maziotti, Carmine Gazzaruso and Andrea Giustina. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 ;22 (12):499-506.

Хронична бъбречна заболяемост в стадии 1-4 в Черноморско-Дунавския регион. Анализ на причините

Н. Николова, И. Теодорова, В. Икономов

Клиника по нефрология, спешна и перитонеална диализа с дейности по трансплантиация и афереза

УМБАЛ „Св. Марина”, Медицински университет „Проф. д-р. Параксев Стоянов”
гр. Варна

1. Въведение

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е увреждане на бъбреците, водещо до нарушение на физологичните функции на отделителната система. Една от ранните промени е ограничаването на очистителната функция. Надежден метод за нейното установяване и стадиране е степента на ограничение на гломерулна филтрация (GFR) под долната граница на нормата 60 мл/мин на 1.73 m^2 в продължение на 3 месеца или повече. Гломерулната филтрация се базира на клирънса на креатинина. ХБЗ се класифицира в пет стадия. Тази класификация, въпреки че е полезна за опростяване на категоризацията на ХБЗ, има своите ог-

раничения. В тези ограничения се включват – класифицирането на хората с изолирана микроалбуминурия като страдащи от ХБЗ, класифицирането на леките и устойчиви увреждания на бъбреците като ХБЗ, липсата на оценка при възрастово-зависимото нарушение на бъбречната функция и на прогресивната болестно-индукрирана ХБЗ.

2. Цел на проучването

Анализ на причините водещи до ХБЗ в 1-4 стадий в Черноморско-Дунавския регион на България. Сравняване на получените резултати с подобни анализи на причините за ХБЗ, правени в други райони на света.

ХБЗ стадии	Definitsiya
1	Нормална или увеличена СГФ с данни за нарушена бъбречна функция (микролбуминурия, протеинурия, хематурия или рентгенологични или хистологични промени)
2	Леко намалена СГФ ($89-60 \text{ мл/мин за } 1,73 \text{ m}^2$) с данни за нарушена бъбречна функция (микролбуминурия, протеинурия, хематурия или рентгенологични или хистологични промени)
3	СГФ $59-30 \text{ мл/мин за } 1,73 \text{ m}^2$
3А	СГФ $59-45 \text{ мл/мин за } 1,73 \text{ m}^2$
3Б	СГФ $44-30 \text{ мл/мин за } 1,73 \text{ m}^2$
4	СГФ $29-15 \text{ мл/мин за } 1,73 \text{ m}^2$
5	СГФ под $15 \text{ мл/мин за } 1,73 \text{ m}^2$, когато е необходима заместителна терапия под форма на диализа или трансплантиация за поддържане на жизнените функции на болния

3. За осъществяване на дефинираната цел се поставиха следните задачи:

1. Изследване на болни с ХБЗ в района на Североизточна България между Черноморското крайбрежие и река Дунав.
2. Изготвяне на контролна таблица с причините и динамиката на ХБЗ.
3. Изготвяне на панел от лабораторни параметри, които се включват в стадирането и контрола на ХБЗ.
4. Метаанализ по литературни данни на причините за ХБЗ в Западна Азия, Северна и Южна Америка.

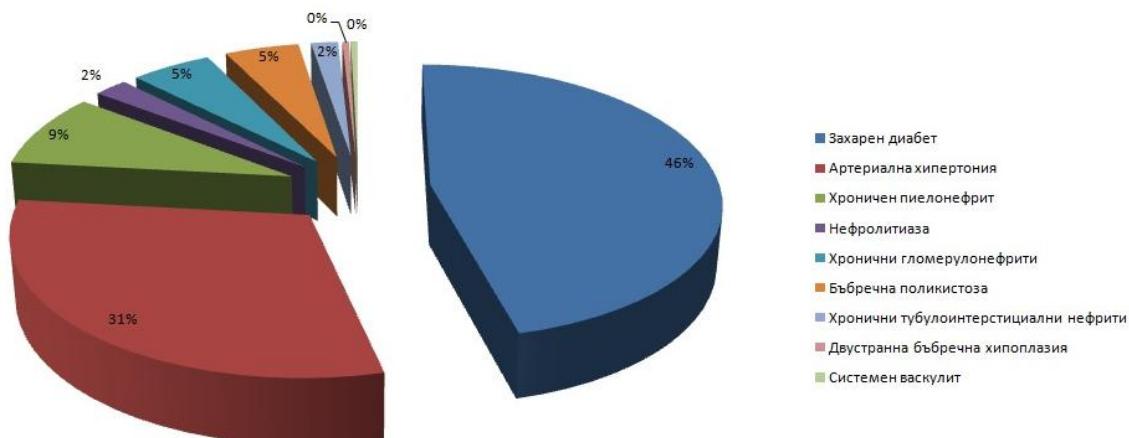
4. Материал и методи

Обект на нашето проучване са 232 пациенти с ХБЗ в стадии 1-4 от Черноморско-Дунавския регион, диагностицирани и наблюдавани в Университетската болница „Св. Марина“. Направена е оценка на причините за ХБЗ и факторите, ускоряващи развитието им. Проучването обхваща периода 2008-2013 г. Данните са събиращи само по време на хоспитализационния престой на пациентите. Възрастовият диапазон на наблюдаваните лица е от 18 до 75 г. Диагнозата за причината, довела до ХБЗ е поставена анамnestично, клинично, с лабораторни

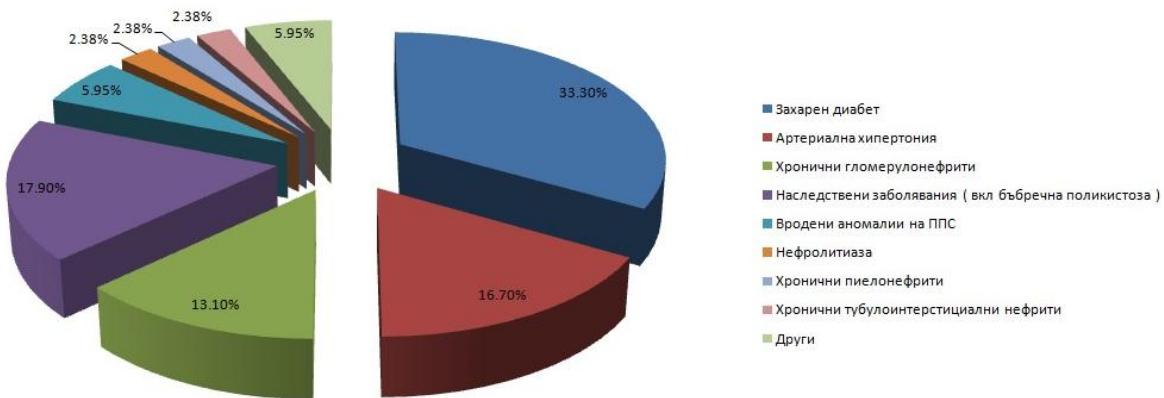
методи и с визуализиращи техники (ехография, компютърна томография, ангиография и ядрено-магнитен резонанс), генеалогични проучвания, и функционална бъбречна биопсия, съчетана с патоморфологично изследване, и имунофлуоресценция. Разработена е индивидуална контролна таблица за всеки наблюдаван пациент.

5. Резултати и дискусия

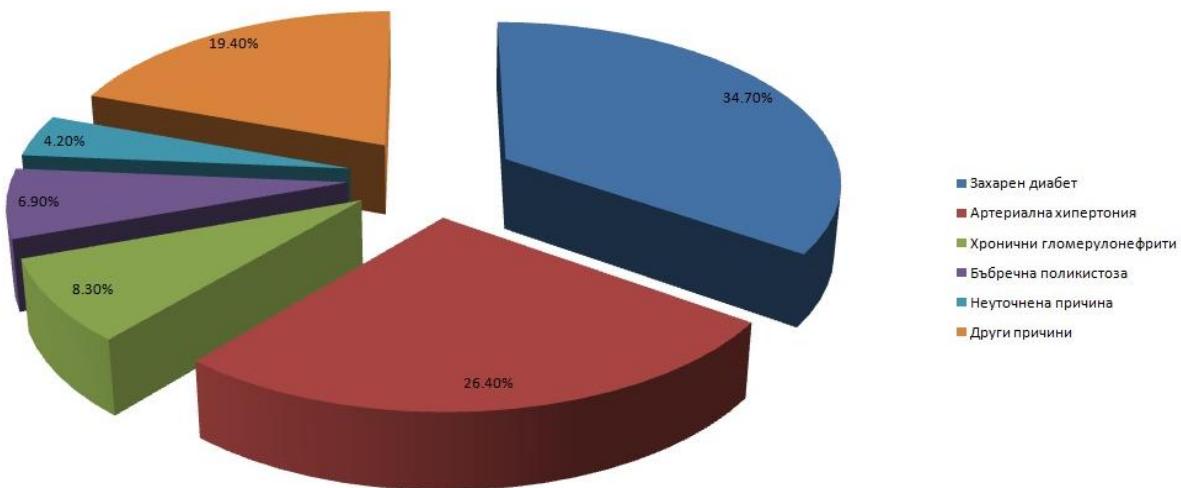
Процентното разпределение на причините за ХБЗ в стадии 1-4 на изследваните пациенти в Клиниката по нефрология, спешна и перitoneална диализа с дейности по трансплантиация и афереза на УМБАЛ „Света Марина“ гр. Варна е представено на диаграма 1. Водещите причини за ХБЗ са захарният диабет и артериалната хипертония, съответно при 46,1% и 30,6% от изследваните болни. Подобна тенденция се наблюдава и в страните от Северна и Южна Америка, и в Западна Азия (диаграми 2-4). Това би могло да се дължи на сходство в начина на живот и храненето по Черноморско-Дунавския регион на България, и на останалите проучвани държави, както и на структурата на вредностите, и на генетични особености.



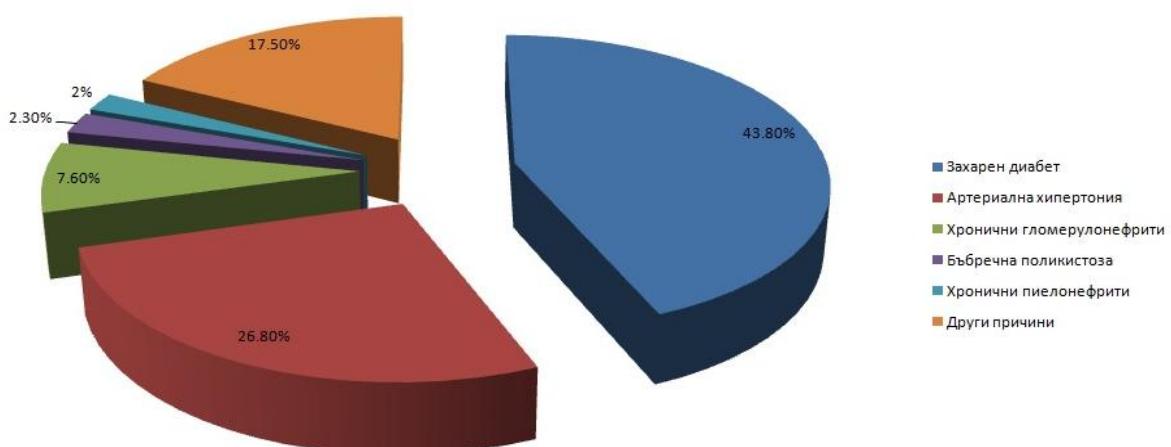
Диагр. 1. Причини за ХБЗ в стадии 1-4 в Черноморско-Дунавския регион на България.



Диагр. 2. Причини за ХБЗ в стадии 1-4 в Палестина.



Диагр. 3. Причини за ХБЗ в стадии 1-4 в Бразилия.



Диагр. 4. Причини за ХБЗ в стадии 1-4 в САЩ.

6. Извод

Първоначалните резултати от направеното проучване показват сходна структура на причините за ХБЗ в Черноморско-Дунавския регион на България и в страните от Северна и Южна Америка, и Западна Азия. За по задълбочени заключения е необходимо да се продължат изследванията и да се направят допълнителни метааналитични студии с по-големи по брой кохортни. Понататъшното сравняване на причините, водещи до ХБЗ може да даде полезна информация за предотвратяването и забавянето на прогресията на ХБЗ в нашата страна.

Ключови думи: хронична бъбречна заболяемост, диабетна нефропатия, хипертензивна нефропатия, тубулоинтерстициален нефрит, аномалии на отделителната система

Литература

1. www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2012;volume=23;issue=1;spage=158;epage=161;aulast=Abumwais#ref6
2. www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002009000800009&script=sci_arttext&tlang=en
3. www.nature.com/ki/journal/v62/n1/full/4493093a.html
4. ESRD Patients 2005 . In : A global perspective . Bad Homburg v.d. H. Fresenius Medical Care, 2006 : 4-9
5. Atlas of the chronic kidney disease and end stage renal disease in the United States . In : 2008 Annual Data Report . Minneapolis . USRDS , 2008
6. Annual report 2006 . In : ERA-EDTA Registry . Amsterdam , 2008
7. Murtagh FEP , Murphy E , Sheerin NS . Illness trajectories: an important concept in the management of kidney failure. Nephrol Dial Transplant 2008 , 23:3746-3448
- 8 Lucks AM , Johnson R , Sweonson ER. Chronic kidney disease at high altitude. J Am Soc Nephrol 2009 , 19:2262-2271
9. McDonald SP, Marshall MP , Johnson DW , Polkinghorn KR. Relationship between dialysis modality and mortality. J Am Soc Nephrol 2009 , 20:155-163
10. www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm

Socio-demographic characteristic of patients with orthodontic problems

Yulia Peeva, Rumen Stefanov, Maria Stoykova

Department of Social Medicine, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

Introduction

Orthodontic treatment depends on the clinical assessment of the dentition and a number of social factors; the most important are health motivation and health education. Family foresight in making a similar decision reflects the right direction in which these factors act [1]. The right time for the first consultation with a specialist of a child is of importance. The problems that arise when the children do not treat their crooked teeth are critical for overall health. They lead to impaired dental status in the young generation and a negative impact on all body systems. Timely prevention is important for the improving of oral health. Alignment teeth are difficult to clean. They are the factor in the development of caries, gingivitis, gingival formation and periodontal changes and consequently to loss of teeth. Irregular occlusion leads to premature deletion of teeth, difficulty chewing, speech disorder, increased pressure on the periodontal structure, and in some cases to changes in the TMJ and chronic headaches, neck pain and more. Early treatment of orthodontic deformity is economically more acceptable to parents than treating complications due to untreated primary problem.

Objective

To make socio-demographic characteristics of children and parents from Plovdiv in defining their awareness and motivation for orthodontic treatment.

Material and methods

The primary sociological information has been collected through direct personal inquiry. Children ($n = 261$) and their parents ($n = 215$) from Plovdiv have participated in the scientific research. The questionnaire aims to provide socio-demographic characteristics of Bulgarian family on one side, and health and hygiene education, as well as awareness and motivation for orthodontic treatment, on the other. Data have been processed with an alternative and graphical analysis using software (SPSS 13).

Results and conclusion

The distribution of parents' residence Chart 1 shows that the majority who participated in the study were from the town of Plovdiv ($92.45 \pm 1.81\%$), only $7.44 \pm 1.79\%$ live in the village. Respondents who did not provide data on place of residence are $1.4 \pm 0.8\%$ of all respondents. The interviewed fathers were $18.87 \pm 2.69\%$, and mothers, respectively – $73.58 \pm 3.03\%$. It has not been found statistically significant differences by gender and place of residence, $P = 0.56$, $\chi^2 = 1.16$.

The decision to participate actively in orthodontic treatment taken by the child [4,8] requires a good level of awareness and consent – motivation and commitment with the physician's efforts to achieve high aesthetic results [2]. The study involved 261 children with a mean age of

12.56 ± 3.14 , respectively 12.38 ± 3.22 on the boys and 12.69 ± 3.07 on the girls, $P > 0.05$ ($u = 1.50$). Socio-demographic characteristics of the children are presented in Table 1 and provide the information on sex and age distribution for each year from 7 to 18-years old. Besides age shows the distribution of relative parts by gender: $53.28 \pm 3.11\%$ for girls and $46.72 \pm 3.11\%$ for boys.

The highest percentage was observed in girls at the age of 10 years ($15.44 \pm 3.1\%$), or 15 years for boys ($16.67 \pm 3.4\%$), $P < 0.05$ ($\chi^2 = 12.22$). This result allows to comment on age and gender as determinants of skeletal growth in children. There are variations in individual development, but the choice of these two partitions based on sexual development, which is related to facial and skeletal growth. At the age of 10 to initiate sexual development in girls and at 15 – the age awaits its finalization in boys. Statistically significant differences in both relative shares, warrants can be concluded that awareness and desire for orthodontic

treatment are time-restricted. It happens at the peak of maxillofacial growth, and what is more important – the chances for optimal patient management related to natural periods of physiological development of facial-jaws region. The results for the sample of children from Plovdiv confirmed data from foreign literature that age is positively influenced success in orthodontic treatment [6].

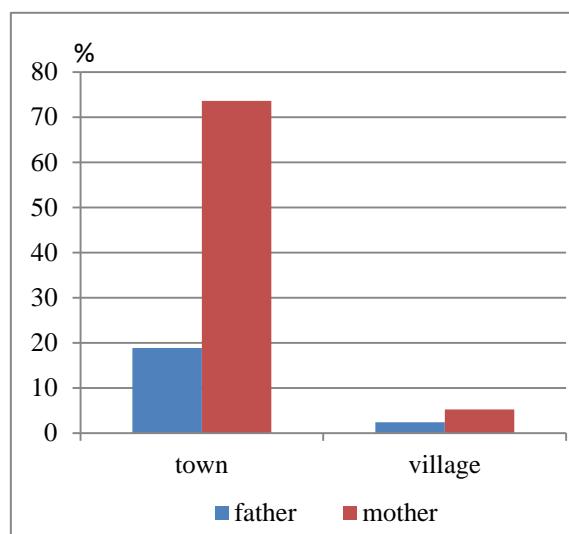


Chart 1. Distribution of parents' by gender and place of residence.

Table 1. Age and gender distribution of children.

Age (years)	Gender						Total	%	Sp
	Boys (n)	%	Sp	Girls (n)	%	Sp			
7	6	5.00	1.99	5	3.68	1.61	11	4.26	1.26
8	7	5.83	2.14	5	3.68	1.61	12	4.65	1.31
9	18	15.00	3.26	14	10.29	2.61	32	12.40	2.05
10	17	14.17	3.18	21	15.44	3.10	38	14.73	2.21
11	7	5.30	2.14	13	9.56	2.52	20	7.75	1.66
12	1	0.83	0.83	9	6.52	2.10	10	3.88	1.20
13	7	5.83	2.14	4	2.90	1.43	12	4.26	1.26
14	17	14.17	3.18	19	13.97	2.97	36	13.95	2.16
15	20	16.67	3.40	20	13.97	2.97	40	15.12	2.23
16	8	6.67	2.28	14	10.29	2.61	22	8.53	1.74
17	6	5.00	1.99	8	5.88	2.02	14	5.43	1.41
18	6	5.00	1.99	7	4.41	1.76	13	4.65	1.31
Total	121	46.72	3.11	138	53.28	3.11	259	100.00	-

The parents' example is perceived by the child unconditionally but the preliminary conversation in the family is crucial when considering the child's consent for the upcoming treatment. However, there is an understanding that is required of the child than the parent can show as a positive example. Perceived negative attitude has outlined long time trend, as it is still high enough percentage of children who do not like going to the dentist. Results obtained in response to the question "Do you like going to the dentist?" Are shown in Chart 2:

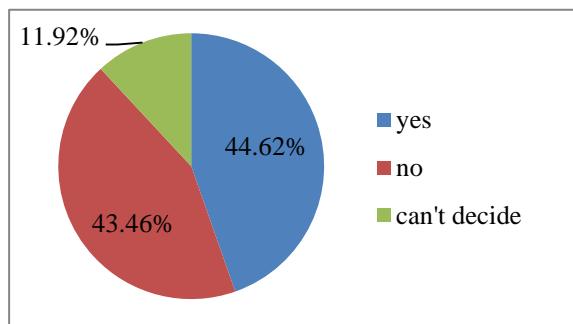


Chart 2. Distribution of children in relation to the attitude of visiting the dentist.

An intention to dentist's visit is related to fear shown and discussed by the parent in front of the child, which further exacerbates the problem of fear and pain

experienced by the little patient. On the other hand, the family's approach for educating behavioural habits on the child for the visit in the dental office remains hidden for the dentist. Therefore, the objective of this study of particular interest is the response of the child to the question "Do you love your dentist?" (also the dentist is chosen by the parents). Graphically data are presented for children by age (Chart 3) regarding willingness with which children attend their dentist.

The warm patient – physician relationships are shown at 9-10 years of children before timing changes associated with puberty. This is the group with the greatest confidence in the dentist. There is a positive attitude in 14-15 year olds too. Opportunity to explain the positive thinking of children with accelerated changes, especially in association with the word "pain" gives the reason to accept their negative attitude when pain is dominant. Such is the group of 12-13-year-olds. It is obvious that the instructive role weakens them and the family began to lose ground – the child (through the pain) is able to make its own assessment [3,7].

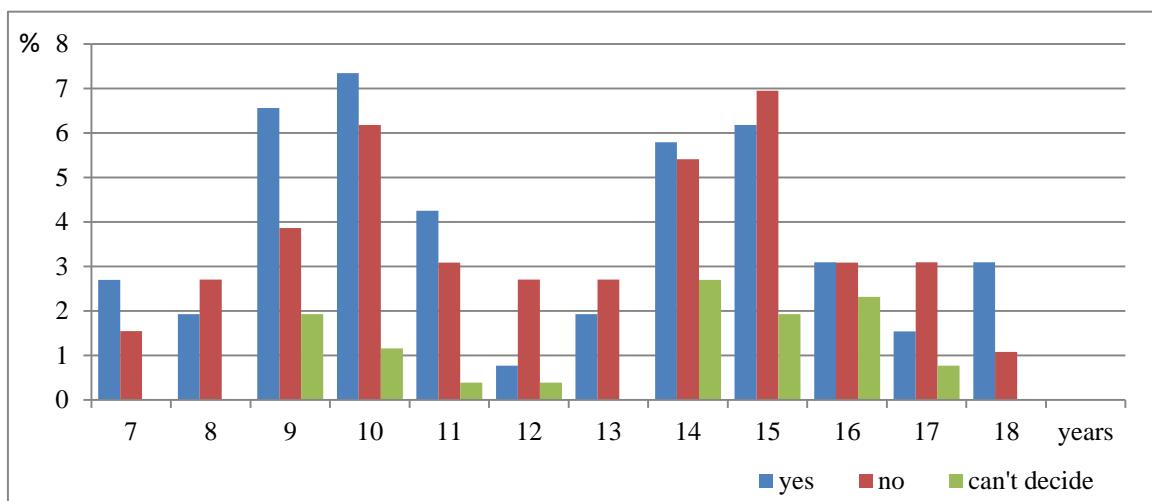


Chart 3. Distribution of children by age, answered with "yes", "no", "I can't decide" to the question "Do you love your dentist?"

Children who wish to visit their dentist are $44.62 \pm 3.08\%$. The research data confirmed known from scientific literature and these are the children whose parents are receiving calmly and with confidence dental treatment in their childhood. In addition, however, other researchers in oral health have sought specific link between the choice to treat malfunctions with orthodontic appliances and orthodontic history of parents. Some authors even emphasize the maintenance of children's motivation, not only for the initiation of orthodontic treatment [99]. This concept has been represented for the first time in 1968 by Lewit & Virolinen [5].

The growth of relative part of children, who said they did not love their dentist, is disturbing – $43.46 \pm 3.07\%$. Children who cannot decide whether love their dentist or not are $11.97 \pm 2.02\%$ of all answered to this question.

A statistically significant difference in the attitude of children in different age groups to dentist is established – $P = 0.015$, $df = 2$ ($\chi^2 = 8.38$). Highest relative part of 14-15 year olds, answered "I do not know", respectively – $2.7 \pm 1.01\%$ and $1.93 \pm 0.5\%$. We look for the dependence of children by gender, answered "yes", "no" and "I do not know" about the desire, with which they go to the dental examination. The data are represented at Chart 3.

Boys are those who answered "yes" to the question "Do you like your dentist?" in $25.19 \pm 2.70\%$ of cases. Only $19.77 \pm 2.48\%$ of the girls respond positively to the same question. Girls who do not like visits to the dentist are $27.13 \pm 2.77\%$ and almost double the boys – $15.89 \pm 2.28\%$. Children who can not judge their attitude for review, broken down by gender, are respectively $5.81 \pm 1.46\%$ for boys and $6.20 \pm 1.50\%$ –

for girls. Despite the popular perception that boys are more afraid in the dental office, and contrary to the data in this study, the sex of the child is not a factor in their positive attitude towards their dentist $P > 0.05$ ($u = 1.48$).

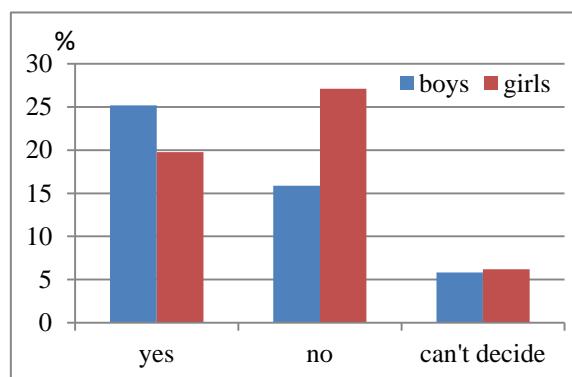


Chart 4. Distribution of children by gender answered "yes", "no", "I can't decide" about the desire, which go to the dentist.

Conclusions

1. It has been found statistically significant difference in the children of different age groups to the dentist, with $P = 0.015$, $df = 2$ ($\chi^2 = 8.38$).

2. The gender of the children is not a factor for their positive attitude towards their dentist $P > 0.05$ ($u = 1.48$). The popular perception that boys are more afraid in the dental office has not been supported by the results from the questionnaire.

3. Mothers are a factor of awareness and motivation of their children at the beginning of orthodontic treatment. Fathers are a factor for treatment through its vocational training and better pay for their labor.

Bibliography

1. Beckwith FR., Ackerman Jr., et al. An evaluation of factors affecting duration of orthodontic treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1999; 115:439-47.

2. Borzabadi-Farahania A., Borzabadi-Farahaniib A. Agreement between the index of complexity, outcome, and need and the dental and aesthetic components of the index of orthodontic treatment need. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011; 140:233-8.
3. Bos An. Expectations of treatment and satisfaction with dentofacial appearance in orthodontic patients. Am J Orthod 2003; 123:127-32.
4. Daniels A. Seacat J. et al. Orthodontic treatment motivation and cooperation: A cross-sectional analysis of adolescent patients' and parents' responses. Am J of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. Volume 136, Issue 6, December 2009, pages 780–787.
5. Lewit D., Virolainen K. Conformity and Independence in Adolescents' Motivation for Orthodontic Treatment, Jornal *Child Development*, 1968; 39, (4) , 1189-1200.
6. Marques LS., Barbosa CC., Ramos-Jorge ML et al. Malocclusion prevalence and orthodontic treatment need in 10-14-year-old schoolchildren in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: a psychosocial focus. *Cad. Saúde Pública* 2005; vol.21 (4).
7. M. Al-Sarheed, R. Bedi, Hunt. Orthodontic treatment need and self-perceptions of 11-years old Saudi-Arabian children with a sensory impairment attending special schools J Orthod 2003 Vol 30, 39-44.
8. Sergl H., Klages Ul., Zentner. Functional and social discomfort during orthodontic treatment – effects on compliance and prediction of patient's adaption by personality variables, Eu J Orthod 22(2000), 307-315.

Сравнително изследване на противовъзпалително и аналгетично действие на Propolin®[®], Diclofenac sodium и Metamizole при плъхове

Стела Пейчева¹, Елисавета Апостолова², Весела Кокова², Р. Стоилова¹

¹ Катедра по детска дентална медицина – МУ Пловдив

² Катедра по фармакология и лекарствена токсикология – МУ Пловдив

Въведение

Прополисът, известен още с името пчелен клей, е смолист продукт от жизнената дейност на медоносната пчела *Apis mellifera*. Той съдържа над 300 химични съединения. От тях около 55% са смоли, етерични масла и балсами, 30% – восъци и мастни киселини, 5% – полени, 5% – захари, 2% – микроелементи, и 3% – други вещества [1]. Неговият състав варира в зависимост от географската широта, флората, сезона и вида на пчелата. В прополиса от умерените пояси на Азия, Европа, Южна и Северна Америка преобладават фенолни съединения – flavonoids, ароматни киселини и техните естери, докато пчелният клей от тропическите зони е по-богат наベンзофенони, дитерпени и естери на фенолните киселини [1]. Разнообразният химичен състав е причина за редица фармакологични ефекти – антимикробен, противовъзпалителен, болкоуспокояващ, капиляроукрепващ, регенераторен, имуномодулаторен, антипролиферативен и др. В научната литература нарастват публикациите за неговите противогъбилен, противовирусен и антиоксидантен ефекти, а в последните години се засилва интересът на учените към натуралния пчелен продукт като противотуморен агент. Прополисът като цяло има по-

сilen антимикробен и противовъзпалителен ефект от отделни негови химични съединения, които са носители на тези ефекти. Това дава основание да се приеме, че многобройните му съставки взаимно усилват фармакологичните си действия [2].

Антимикробната активност на прополиса върху устните патогени, която се дължи на съдържащите се flavonoids, определя използването му в локалното лечение на инфекциозни заболявания в устната кухина и включването му в различни пасти за дентална профилактика и орална хигиена. Противовъзпалителното и аналгетичното действие разкриват възможност за приложението на прополиса в нови лекарствени форми за местно приложение в областта на денталната медицина.

Цел

Цел на настоящото експериментално проучване върху плъхове е да се сравни противовъзпалителното и аналгетично действие на прополис с това на Diclofenac sodium и Metamizole.

Материал и методи

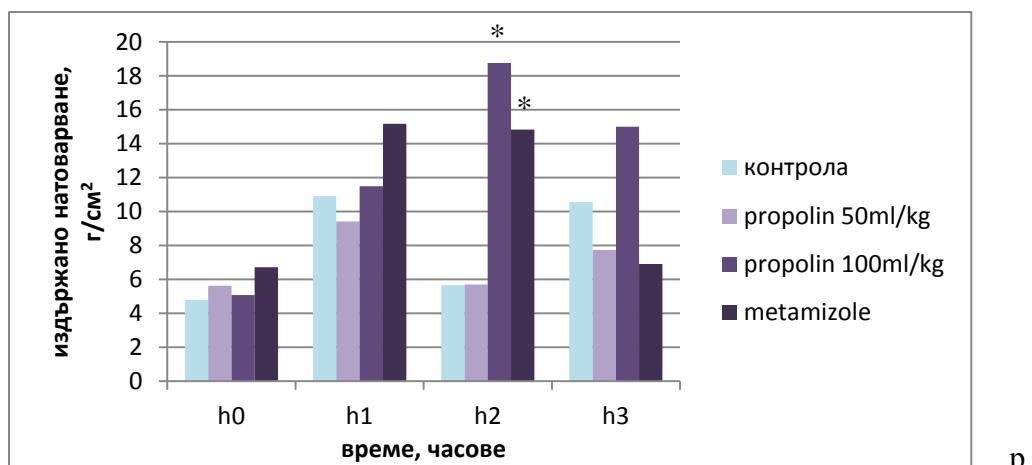
Проучването се осъществи с 24 плъха порода Wistar, разделени на 5 групи по 6 животни. Животните бяха поставени

при стандартни лабораторни условия 45% относителна влажност на въздуха, температура $26.5 \pm 1^\circ\text{C}$ и свободен достъп до храна и вода. I-ва група – контрола, беше третирана с физиологичен разтвор, II-ра група – третирана с Metamizole (150 mg/kg), III-та гр. – с Diclofenac sodium (25 mg/kg), IV-та група – с прополисовия препарат Propolin® (50 mg/kg) и V-та гр. – с Propolin® (100 mg/kg). Аналгетичното действие беше изследвано с аналгезиметър (Ugo Basile, Italy) и апарат с гореща плоча (Ugo Basile, Italy) на 1^{-ви}, 2^{-ри} и 3^{-ти} час след третирането. Противовъзпалителното действие беше проучено с плетизмометър (Ugo Basile, Italy) на 2^{-ри}, 3^{-ти}, 4^{-ти} и 24^{-ти} час след третирането. Всички експерименти бяха извършени без да предизвикват болка и страдание на животните, съгласно правилата на GLP.

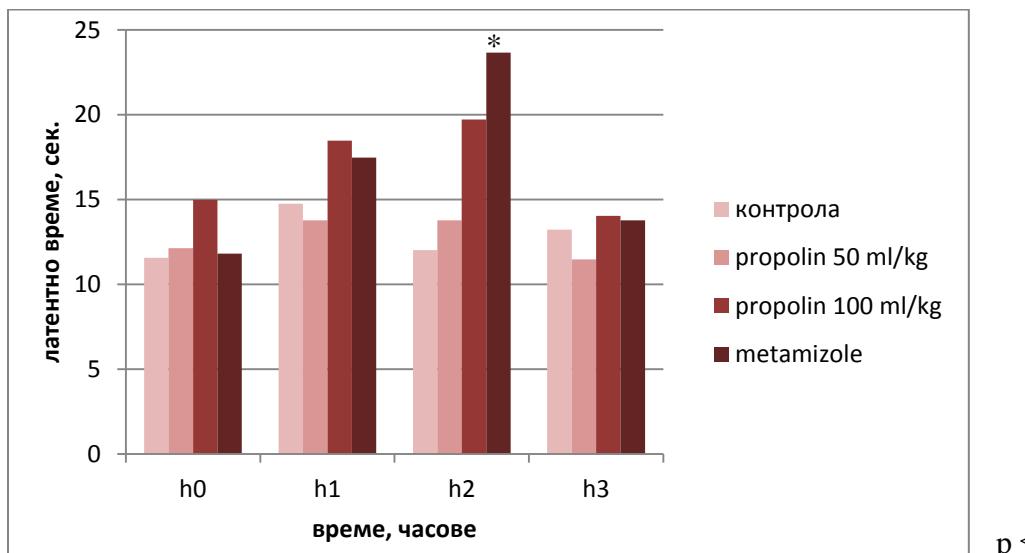
Резултати и обсъждане

Получените резултати (Диагр. 1) за аналгетичното действие показват, че то е най-силно изразено при Metamizole ($14,83 \pm 1,99$ cm) и Propolin® 100 mg/kg 2 часа след третирането ($18,75 \pm 3,24$ cm).

При сравнителното разглеждане на данните се установява сигнификантно увеличаване на максималното издържано натоварване, приложено върху лапата на пълъх в сравнение с контролата при приложението на Methamizole ($9,12 \pm 2,98$ cm), $p \leq 0,05$ и Propolin® 100 mg/kg ($13,08 \pm 2,98$) 2 часа след третирането. Сигнификантно увеличение се наблюдава и при приложението на Propolin® 100 mg/kg в сравнение с Propolin® 50 mg/kg отново на 2^{-ри} час след третирането ($11,25 \pm 2,98$). Получените резултати показват, че Propolin® 100 mg/kg проявява аналгетично действие, съизмеримо с Methamizole 2 часа след третирането. Propolin® 50 mg/kg не проявява аналгетично действие и неговото максимално натоварване е близко до това на контролата. Това се поръждава и от резултатите, получени с опитната постановка „гореща плоча“ (Диагр. 2). Сигнификантно удължаване на латентното време се наблюдава при сравнение контролата и групата, третирана с Methamizole на 2^{-ри} час след третирането ($11,62 \pm 3,07$) и Propolin® 50 mg/kg с Methamizole в същия момент ($9,87 \pm 3,07$).

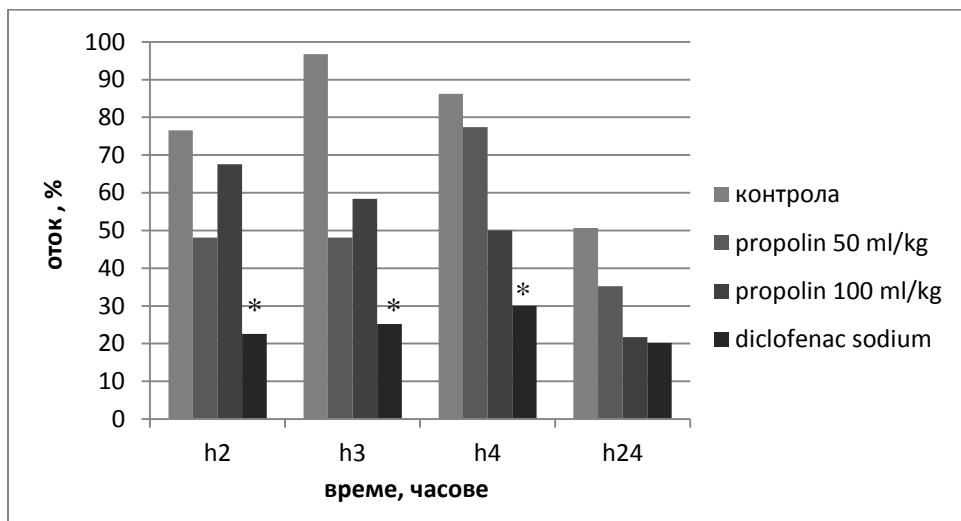


Диагр. 1. Промени в максималното издържано натоварване приложено върху лапа на пълъх при въздействие с физиологичен разтвор, Propolin® 50 mg/kg, Propolin® 100 mg/kg и Methamizole, измерено преди въвеждането (h0), на 1^{-ви}, 2^{-ри} и 3^{-ти} час след третирането.



$p \leq 0,05$

Диагр. 2. Промени в латентното време на плъх при въздействие с физиологичен разтвор, Propolin® 50 mg/kg, Propolin® 100 mg/kg и Methamizole, измерено преди въвеждането (h0), на 1^{-ви}, 2^{-ри} и 3^{-ти} час след третирането.



$p \leq 0,05$

Диагр. 3. Промени в степента на повлияване на отока на лапа на плъх в % при въздействие с физиологичен разтвор, Propolin® 50 mg/kg, Propolin® 100 mg/kg и Diclofenac sodium, измерено два, три, четири и 24 часа след третирането.

Данните за противовъзпалителното действие (Диагр. 3) показват най-силно повлияване на отока при приложението на Diclofenac sodium. При Propolin® 100 mg/kg се установява постепенно засилване на противовъзпалителния ефект, като на 24-ти час той е съизмерим с този на Diclofenac sodium, но без сигнификантна разлика с контролата. Противовъзпалителното действие на Propolin®

50 mg/kg е много слабо изразено, близко до това на контролата на 4-ти час от третирането, отново без сигнификантност.

Болкоуспокояващото действие на прополиса е резултат от два взаимодопълващи се ефекта – местноанестезиращ и противовъзпалителен. Първият се дължи на естерните производни на параминобензоената киселина и пиноцембринена, а вторият ефект се осъществява от

фенетиловия естер на кафеената киселина – CAPE, който блокира синтеза на медиаторите на възпалението [3]. CAPE намалява нивото на ядрения транскрипционен фактор NF-кappa-B, предизвиквайки редукция на проинфламаторните цитокини и потискане апопотозата на макрофагите [4]. Противовъзпалителното действие в устната кухина се определя от добрата резорбция на CAPE през оралната мукоза.

Получените от нас резултати доказват наличието на аналгетичен ефект при приложение на Propolin® в доза 100 mg/kg, като той е най-силно изразен 2 часа след третирането. Propolin® в доза 100 mg/kg проявява и противовъзпалително действие, което 24 часа след третирането е съизмеримо с това на Diclofenac sodium. Приложението на по-ниска доза – 50 mg/kg не проявява аналгетичен и противовъзпалителен ефект.

Изводи

Получените експериментални данни показват, че Propolin® в доза 100 mg/kg притежава аналгетичен и противовъзпалителен ефект, сравним с утвърдени в практиката НСПВ, което разкрива възможности за неговото приложение в денталната медицина.

Библиография

1. М. Драганова-Филипова, В. Сарафян и Л. Пейчев. Влияние на прополис върху клетъчната пролиферация и имунния отговор. Фармация, том LIV, кн. 3-4, 2007, 42-46.
2. Banskota, A., Y. Tezuka et S. Kadota. Recent progress in pharmacological research of propolis. – Phytoter. Res., 15, 2001, 561-571.
3. Bankova, V. et al. Chemical composition of European propolis: expected and unexpected results. – Z. Natur-forsch., 57, 2002, 530-533.
4. Fitzpatrick, L. R., J. Wang et T. Le. Caffeic acid phe-nethyl ester, an inhibitor of nuclear factor-kappaB, attenuates bacterial peptidoglycan polysaccharide-induced colitis in rats. – J. Pharmacol. Exp. Ther., 299, 2001, 915-920.

Рисков профил на болни с колоректален карцином

Димитър Пенчев¹, Лиляна Владова¹, Георги Добрев¹, Радосвет Горнев²

¹Медицински факултет, Медицински университет – София

²Клиника по обща хирургия/Катедра по обща хирургия, Медицински факултет, Софийски университет

e-mail: epsmusic@abv.bg

Въведение

Колоректалният карцином (КРК) е най-често срещаната неоплазма на храносмилателната система и третото по честота раково заболяване в световен и национален мащаб [1,2]. Той представлява значителен социално-икономически проблем, поради което е обект на обстойно разглеждане и дискусия в редица проучвания [3,4].

Цел

Целта на нашето проучване е да анализираме рисковите фактори и да създадем рисков профил на болните с КРК.

Задачи

Да се определят и анализират специфичните и неспецифичните рискови фактори, свързани с КРК.

Материал и методи

Проучихме 363 случая на КРК лекувани в клиниката по обща хирургия на УБ „Лозенец“ за периода 2002-2012 г. Болните бяха категоризирани според основните демографски показатели, общите и специфични за заболяването рискови фактори, както и според топографската характеристика на КРК. За целта бяха използвани честотни, описателни и сравнителни статистически методи, посредством SPSS 19.

Резултати

Основните характеристики на изследваната група са представени в таблица 1. В настоящото проучване ние разглеждаме отделно общи и специфични рискови фактори за КРК. Неспецифичните рискови фактори са: наднормено тегло, вредни навици (алкохол и/или тютюнопушене) и придружаващи заболявания. Разпределението им сред изследваната популация е представено на таблица 2. Сред придружаващите заболявания найшироко са застъпени заболяванията на сърдечно-съдовата система (54%), следвани от хирургични заболявания (13%), метаболитни заболявания (5%) и болести на дихателната система (3%). Разпределението на специфичните рискови фактори за КРК е представено в таблица 3.

Табл. 1. Основни демографски показатели.

Основни демографски показатели N = 363	Стойности
Възраст (години), mean ± SD	67 ± 11
Пол, N (%)	
Мъже	208 (57,3)
Жени	155 (42,7)
BMI, (kg/m ²), mean ± SD	25 ± 5

Топографската локализация има ключово значение за оперативното поведение и адекватното лечение при колорек-

талния карцном. Най-често срещаната локализация в национален и световен мащаб, както и при нашите пациенти е ректум-сигма (39,1%-16,6%) [1,9]. Топографската локализация (фигура 1) е необходима за клиничното стадиране, оперативното планиране и терапевтичния подход при болните с КРК.

Клиничното (предоперативно) стадиране, базирано предимно на физикалната и образна диагностика има решаващо значение за оперативния подход. Патологичното (следоперативно) стадиране играе основна роля в определянето на терапевтичния лечебен план на болните с КРК. Поради по-голямата точност на патологичното стадиране се наблюдава известно разминаване между него и клиничното, което се изразява в занижаване на предоперативния стадий. Сред изследваните лица ($N = 363$) най-често клинично се диагностицират в IIa (29,6%), IIb (13,1%), IIIa (13,6%) стадии, докато патологично се наблюдава равномерно разпределение между II, III, IV стадии

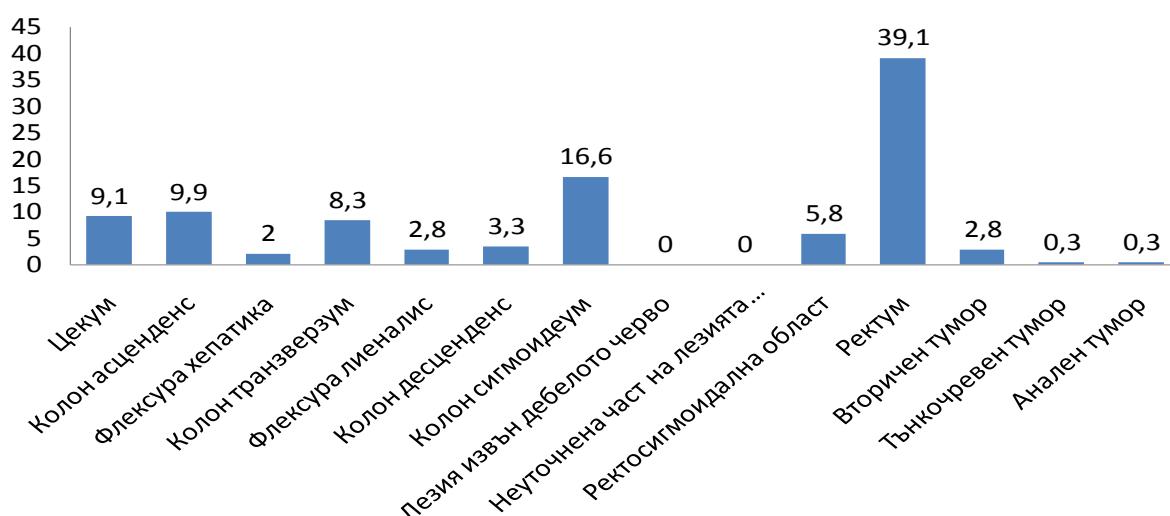
(фигура 2). От гледна точка на диференциацията на туморите сред нашата популация се срещат най-често умерено-диференцираните образувания G3 – 58,3%.

Табл. 2. Характеристика на неспецифичните рискови фактори за КРК в изследваната група.

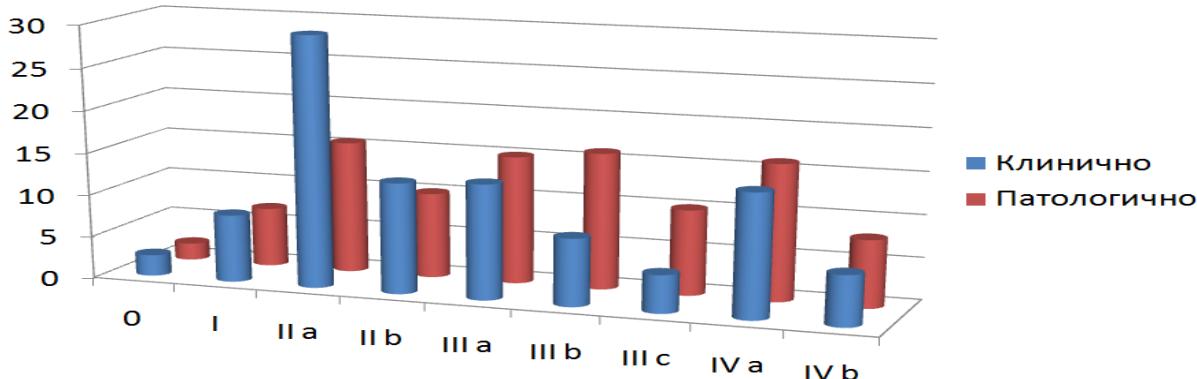
Неспецифични рискови фактори $N = 363$	Стойности (%)
Наднормено тегло (BMI > 25) kg/m ²	47,1%
Вредни навици (алкохол, тютюнопушене)	8,5%
Придрожаващи заболявания	75%

Табл. 3. Характеристика на специфичните рискови фактори за КРК в изследваната група.

Специфични рискови фактори $N = 363$	Стойности (%)
Холецистектомия	7%
Фамилна анамнеза	3,5%
Анамнеза за предшестващ аденоатозен полип	30,9%



Фиг. 1. Топографска локализация на тумора сред изследваната популация по AJCC.



Фиг. 2. Стадиране на изследваната популация по AJCC 8th edition.

Метастатичната болест е една от най-значимите прогностични величини [9]. Ниската честота на локалните лимфни метастази, както и на далечните ясно корелира с по-висока преживяемост (таблици 4, 5, 6).

На базата на общите и специфичните рискови фактори и съпоставянето им помежду им, ние предлагаме модел на рисков профил на болните с КРК (таблици 7 и 8). По този начин се изгражда представа за адитивното действие на рисковите фактори. Благодарение на съпоставянето на най-застъпеният общ и

специфичен рисков фактор, ние успяхме да изградим общ и специфичен рисков профил.

Табл. 4. Наличие на далечни метастази в изследваната популация.

N = 363	M1a	M1b	Mx	M0
(%)	16,3%	8,1%	47,6%	7,8%

Табл. 5. Наличие на далечни чернодробни метастази в изследваната популация.

N = 363	Hx	H0	H1	H2	H3
(%)	10,6%	16,2%	8,6%	2,5%	10,1%

Табл. 6. Наличие на локални лимфни метастази в изследваната популация.

N = 363	NX	N0	N1	N1a	N1b	N1c	N2	N2a	N2b
(%)	14,6%	35,1%	9,3%	4,4%	7,3%	2,4%	7,3%	5,9%	13,7%

Табл. 7. Отношение между полипоза и по-важните рискови фактори.

N = 112	Наднормено тегло	Пол – Мъжки	Вредни навици	Възраст (55-85 г.)
Полипоза (30,9%)	53,5%	70%	4,9%	77%
N = 112	Придружаващи заболявания	Фамилна анамнеза	Холецистектомия	
Полипоза (30,9%)	69%	4,2%	2,8%	

Табл. 8. Отношение между наднорменото тегло и по-важните рискови фактори.

N = 171	Полипоза	Пол – Мъжки	Вредни навици	Възраст (55-85 г.)
Надномерно тегло (47,1%)	53,5%	58%	8,4%	78%
N = 171	Придружаващи заболявания	Фамилна анамнеза	Холецистектомия	
Надномерно тегло (47,1%)	69%	3,6%	2,4%	

Общият рисков профил представлява: мъже с наднормено тегло, на възраст между 55-85 г., с придружаващи заболявания и нерядко имащи вредни навици (употреба на алкохол и/или тютюнопушене). В рамките на специфичния рисков профил влизат пациенти с фамилна анамнеза и анамнеза за предшестваща холецистектомия и аденоатомозна полипоза. Заедно те изграждат общият рисков профил. Интересен факт е, че 8,6% от изследваните имат наднормено тегло, полипоза и придружаващи заболявания в комбинация. Други 4% от изследваните са мъже между 55-85 г. и имат наднормено тегло, полипоза и придружаващи заболявания.

Обсъждане

Колоректалният карцином, като едно от най-честите неопластнични заболявания в света изисква насочено и обстойно разглеждане на рисковите фактори [1,2]. В нашето проучване ние определяме рисковият профил на болните с КРК на базата на общите и специфични за заболяването рискови фактори. Установихме, че най-застъпен и с най-голямо значение е неспецифичният фактор – наднормено тегло. Според Дамянов и съавтори наднорменото тегло и особено абдоминалното затлъстяване е свързано с по-висок риск от колоректален карцином [10]. Други неспецифични рискови фактори със съществено значение за КРК са: възраст, пол, придружаващи заболявания и наличие на вредни навици – употреба на алкохол и/или тютюнопушене. Аденоатомозната полипоза е преканцерозно състояние за КРК и анамнестичните данни за предшестващ полип е специфичен рисков фактор [7,8]. Други специфични рискови фактори са фамилна анамнеза за

спорадичен колоректален карцином, предшестваща холецистектомия и др. [6].

Изводи

Основни компоненти на рисковия профил на болните с КРК са общи – мъжки пол, наднормено тегло, възраст между 55-85 г., анамнеза за придружаващи заболявания, наличие на вредни навици, както и специфични – наличие на анамнеза за полип, фамилна анамнеза за КРК и/или холелитиаза. Ранната диагностика на КРК може да бъде улеснена чрез насочено търсене на общите и специфични рискови фактори. Насоченото информиране на обществото за рисковите фактори за КРК би могло да помогне за профилактиката, ранното диагностициране и успешно лечение на болните с КРК.

Библиография

1. World health organization (WHO)[internet]. Globocan world cancer report 2008[cited 20013]. Available from <http://globocan.iarc.fr/>
2. Dimitrova N, Vukov M, Valerianova Z. BULGARIAN NATIONAL CANCER REGISTRY 11th edition AVIS-24;2012.
3. Rozen P, Young GP, Levin B and Spann SJ. Colorectal cancer in clinical practice, Early Detection and management. N Engl J Med. 2002 Jul;347(1):71-72.
4. Markowitz SD and Bertagnolli MM. Molecular Basis of Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2009 Dec; 361 (25):2449-2460.
5. Bulgarian national statistics institute [internet]; 2013 [cited 2013 April 15]. Available from <http://www.nsi.bg/index.php>.
6. Shao T and Yang YX. Cholecystectomy and the Risk of Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol. 2005 Feb; 100:1813-1820.
7. Townsend JR, Beauchamp RD, Evers BM, MattoxKL. Sabiston textbook of surgery 18th edition Saunders Elsevier; 2008.
8. Brunicardi FC, Dana KA, Timothy RB, David LD, John GH, Jeffrey BM, et al., editors. Schwartz's Principles of Surgery, 9th Edition, New York: McGraw Hill; 2009.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition Springer; 2009.
10. Damyanov D. Surgical oncology – modern standard Medart; 2009.

Вертебробазиларна недостатъчност имитираща цереброваскулит при болна със системан лупус еритематодес (Case report)

Ст. Попова¹, М. Генева-Попова², Ст. Алиманска², М. Симов¹

¹Студенти 2 курс, Медицински факултет, МУ – Пловдив

²Клиника по ревматология, УМБАЛ „Свети Георги”, Пловдив

Вертебробазиларната недостатъчност се дължи на намалено кръвоснабдяване на малкия мозък. Причини, които могат да доведат до нейното развитие са: Атеросклеротични промени във вертебралните или базиларните артерии, различни състояния водещи до понижаване на кръвното налягане, наличие на остеофити във вертебро-базиларния канал водещи до компресиране на артериите, тромбози в началния сегмент на подключичната артерия и др. (1,2,3).

Вертебралните смущения най-често възвикват внезапно. При пациентите могат да се наблюдават изразени в различна степен световъртеж, гадене, повръщане, загуба на равновесие, понякога краткотрайни припадъци с пълно възстановяване. Тази симптоматика най-често се описва като Мениеров синдром (идентична симптоматика при увреди на вътрешното ухо).

Установяването на мениероподобна симптоматика задължително изисква извършването на пълно по обем Доплерсонографско изследване на мозъчното кръвоснабдяване и на съдовете на аортната дъга. Установяването на патологични промени изисква задължително ангиографско изследване. Рентгеновата снимка на шинните прешлени също е част от диагностичния алгоритъм, като при находка може да се извърши и Компютър-

на Томография на участъците от шията, в която се намират установените промени (най-често остеофити).

Системният лупус еритематодес е полисистемно, автоимунно заболяване, което се характеризира с възпаление на съединителната тъкан и имунокомплексен васкулит в резултат на генетична предрасположеност и нарушенна имунна регулация. Това е автоимунно заболяване, при което реакцията антиген-антитяло и последвалото имунно възпаление се среща в съдовете и почти всички органи и системи (съдове, кожа, подкожие, стави, бял дроб, мозък, сърце, кръвна тъкан и др). Клиничната картина при СЛЕ включва: кожни промени – проявите от страна на кожата и видимите лигавици, заедно с тези на опорно-двигателния апарат се засягат най-често първи от болестта под форма на „пеперудообразен еритем”, фотосенсибилизация, дискоидни, ануларни или папулосквамозни лезии, афтоза, алопеция, васкулитни прояви, перфорация на мекото небце, паникулти и др, белодробни прояви – плеврити, ателектази, остър лупусен пневмонит, белодробна хипертония, белодробен дистрес синдром, васкулит и др, сърдечно-съдови промени – лупус кардит с или без сърдечна недостатъчност, васкулит, артериална хипертония, вродени сърдечни блокове, стомашно-чревни и лабораторни промени.

Невролупус – засягането на централната нервна система е една от важните локализации на лупусната болест. Наред с епилептиформените гърчове и психотичните прояви, които са и критерии за диагноза, се наблюдава значително разнообразие от симптоми: главоболие, психоза, парализи, парези, сетивни нарушения, корова атрофия и др. Диференциална диагноза на заболяването се прави с ревматични заболявания, хронични фебрилни състояния, заболявания на различни органи, които протичат с имунни феномени, близки до тези при системен лупус еритематодес, първичен фосфолипиден синдром и др. Лечение-тона Системния Лупус Еритематодес има две основни страни: хигиенно-диететичен режим и медикаментозно лечение. Обичайните средства за терапия на СЛЕ са антималарици, глюкокортикоиди и имуносупресори в мегадози. След 5-10 годишно лечение на пациентите с тези медикаменти обично се наблюдават страничните явления от приема на тези медикаменти – по-чести и трудно лекувани инфекции, променена имунореактивност, промени в липидния и въглехидратния профил (4,5,6).

Поради естествения ход на невролупусът и прилагането на кортикоиди и имуносупресори във високи дози при пациенти с невролупус повече от 5 години се наблюдават прояви като на мозъчно-съдова болест или съдова деменция. Причини за това са: острите исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение следствие на цереброваскулита – инсулти, или хроничната недостатъчност на мозъчното кръвообращение, често протичаща като вертебро-базиларна недостатъчност.

При невролупусът се наблюдава упа-

дък на когнитивните функции на индивида и личностови промени, в резултат на остри или хронични нарушения в мозъчния кръвоток, причинени от увреждания на кръвоносните съдове. Патологичните механизми на увреждане в основата си са процеси на облитериране и тромбообразуване, както и в нередки случаи на разкъсване на съдовата стена поради натрупване на атеросклеротични плаки и промени в структурата ѝ. При изследване на мозъчните структури на болни от невролупус е установено наличието на множество мозъчни инфаркти с разнообразна големина, които се намират във важни за функционирането на главния мозък структури като базалните ганглии, члените дялове (имащи значение за волевото поведение и вземането на решения), таламуса. Намерени са патологични промени и в подкоровото бяло вещество на мозъчните хемисфери (1,3,5,7).

В началото на заболяването се открива псевдоневрастенен синдром: отслабено активно внимание, емоционална инконтиренция, трудно усвояване на нови знания и умения, затруднена превключвателност на вниманието, която се изразява в трудно прехвърляне на вниманието от една дейност върху друга. На фона на гореописаните симптоми се появяват: хипохондричност, оплаквания от главоболие, което се засилва вечер или след натоварване, често се съобщава за пристъпи на световъртеж. Болните са склонни към депресивни състояния. В развитието на заболяването на преден план излизат паметовите нарушения, които обикновено правят по-силно впечатление на околните и става ясно, че съществува реален проблем. Паметовият дефицит при ясно съзнание засяга предимно

краткосрочната и фиксационната памет. Паралелно се появява и едно, а по-често няколко от следните когнитивни разстройства: нарушения в ориентацията, концентрацията, в способността за планиране на дейности, нарушена способност за изпълнение на сложни комплексни задачи, афазия, апраксии. По-късно освен фиксационната памет се засягат ретенционната (отговорна за съхранението на информацията) и репродукционната памет (тази, която се изразява в спомняне). Мисленето се забавя, става излишно детайлно, изгубва се способността за разграничаване на съществено от несъществено (2,4).

Ние съобщава за болна В.Ю.К., 45 г., от Асеновград, постъпила за пореден път на лечение в Клиниката по Ревматология, УМБАЛ „Свети Георги”, ИЗ 10860/2013, 21.02.2013 до 7.03.2013 поради силна, нетърпима болка, засилваща се през нощните часове болка в главата с давност около едни седмица. Болката е придружена с гадене, неспокойство, суицидни мисли, плачливост. Заболяването дебютира през 1995 с клиника на ревматоиден полиартрит, лекувана със златотерапия до достигане на 6 г. кумулативна доза. 2000 г. с картина на тежък нефротичен синдром, хематологични и имунологични отклонения е приета диагноза СЛЕ. Започнато е лечение с пулс-лечение с мегадози кортикостероид 3x1000 mg и циклофосфамид 500 mg ежемесечно. Поддържащото лечение е обично 10 mg преднизолон, 50 mg имуран, антихипертензивни медикаменти.

Във физикалния статус не се намериха груби патологични промени – афебрилна, заема принудително положение в леглото поради тежко главоболие и не-

покойство, шия – симетрична, ограничена подвижност поради болка, везикуларно дишане, без хрипове и триене, сукусио реналис отрицателно билатерално, без периферни отоци. Параклиничните изследвания бяха в референтни стойности. Имунологичните изследвания бяха негативни изцяло като те не подкрепяха тезата за активност на заболяването.

В хода на пролежаването в Клиниката по Ревматология общото състояние на болната се влоши, и въпреки прилагането на обичайните медикаменти за лечение на СЛЕ – кортикоステроиди във висока доза и цитостатик състоянието не се подобри. От 4 ден натаќък болната имаше двукратно периоди с халюцинации, поради което се наложи консултация с невролог, офтальмолог, психиатър. Заключението на невролога е наличие на хипертонична енцефалопати, с офтальмолог – без данни за оток на папила, с психиатър – с данни за невролупус.

Като диагностични процедури към обичайните на болната беше направена лумбална пункция – която беше негативна, КТ на главов мозък – заключение – без данни за пресни исхемични или хеморагични лезии, вентрикулна система и субарахноидални пространства нормални. От резултати на МРИ – се установи нишковидно стеснение на лumen на лявата вертебрална артерия, кое то може да се свърже с вертебробазиларна недостатъчност. Останалите мозъчни съдове са с непраменен лumen, без данни за стенози или аневризмални разширения.

Резултатите от имунологичните и образни изследвания доказаха ниска болестна активност на основното заболяване, липса на ЯМР критерии за цереброваскулит и сигнификантни стеноза на

базирална артерия. Като пропуск се отчита осъществяването на МРИ без контрастна материя. Приложеното лечение с висока доза цитостатик не повлия състоянието на пациентката. Субективните оплаквания намаляха след включване на вазодилататори и статини.

Лечението на вертебробазиларната недостатъчност е ефективно, но изисква значително търпение от страна на пациенти и лекари. Използват се медикаменти от групата на съдоразширяващите, действащи предимно в мозъчното съдово русло и ноотропни лекарства, които подобряват метаболитните процеси в невроните. При бъдещи могат да се приложат сънотворни препарати, а при наличие на страхова напрегнатост – анксиолитици. Дозирането на психотропните медикаменти трябва да става изключително внимателно, тъй като малки дози от тях могат да повлият допълнително на състоянието им.

Профилактиката на съдовата деменция, свързана със СЛЕ и вертебрална недостатъчност е вътрешност профилактика на атеросклерозата. Не бива да се допуска наличие на нелекувана артериална хипертония и недобър контрол на кръвната захар. Трябва да се проследява ре-

довно липидния статус и при наличие на отклонения от него да се вземат мерки за прилагане на съответни диетични режими и ако е необходимо медикаментозно лечение.

Литература

1. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. May 2003;30(5):985-92.
2. Azarpazhooh MR, Mokhber N, Orouji E, Chambers BR, Hatef MR, Rezaieyazdi Z, et al. Microembolic signals in patients with systemic lupus erythematosus. *Can J Neurol Sci*. May 2010;37(3):371-5.
3. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977. *Semin Arthritis Rheum*. Feb 1979; 8(3):212-21.
4. AlSaleh J, Jassim V, ElSayed M, et al. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus*. 2008;17(1):62-6.
5. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology*. May 1993;43(5):905-9.
6. Zanardi VA, Magna LA, Costallat LT. Cerebral atrophy related to corticotherapy in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 2001; 20(4):245-50.
7. Castellino G, Padovan M, Bortoluzzi A, et al. Single photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation in SLE patients with and without neuropsychiatric involvement. *Rheumatology (Oxford)*. Mar 2008;47(3):319-23.

Тестове на Гийсен и Айзенк при болни със системен лупус еритематодес

M. Симов², M. Генева-Попова¹, Ст. Алиманска¹, Ст. Попова²

¹Клиника по ревматология, Медицински университет – Пловдив

²Студенти по медицина, Медицински университет – Пловдив

Системният лупус еритематодес е полисистемно, автоимунно заболяване, което се характеризира с възпаление на съединителната тъкан и имунокомплексен васкулит (2,4). Дисеминираният лупус еритематодес се развива в резултат на генетична предиспозиция и нарушена имунна регулация. СЛЕ поразяващо всички органи и системи – бъбреци, бял дроб, сърце, ЦНС, ПНС, съдове (3). Тежкото заболяване и непрекъснатото лечение с високи дози кортикоステроиди и цитостатики променят поведението и характера на пациентите, често те изпадат в тежки депресии, които допълнително влошават качеството им на живот и прогнозата (5,6).

Тестът на Гийсен е психологически тест за изследване на личността. Той диагностицира социалните нагласи на изследваното лице, тактиката на социалното поведение и ролевия репертоар, равнището на комуникативните способности и умения, разнообразието на поведенческия-комуникативен арсенал (1). Като хронично заболяване СЛЕ дава отражение върху централната нервна система морфологично и в същото време променя същността на болната личност, нейното поведение и отражението на действителността.

Цел

Оценка на психологическото състояние на пациентки със системен лупус еритематодес чрез тестове на Гийсен и

Айзенк и корелацията им с активността и продължителността на заболяването.

Пациенти и методики

Анализирани са 20 пациентки със СЛЕ и 2 пациента, намиращи се на лечение в Клиниката по Ревматология, УМБАЛ „Свети Георги“ през януари-март 2013. Пациентите са на възраст $47,66 \pm 10,56$ (24-72). На всички пациенти е направен СЛЕДАИ-индексот лекуваш лекар-ревматолог за оценка на активността на заболяването като средната стойност е $14,64 \pm 4,89$ (8-25). След като изразиха съгласие пациентите попълниха тест на Гийсен, който съдържа твърдения, засягащи свойства на личността в тяхната противоположност и тест на Айзенк за типологизация на личността. Скалите са интерпретирани от лицензиран психолог. Три пациентки (13,63%) отпаднаха от статистическата обработка, тъй като при интерпретиране на резултатите се установи, че има много голяма разлика между получените оценки и нормата, което означава, че болните са манипулирани тества или не оценяват правилно реалността. Резултатите са обработени чрез статистическа програма SPSS, 19, при достоверност $p < 0,05$.

Тест на Гийсен

В него са включени 40 твърдения, засягащи различни качества на личността. Всяко качество е дадено в 2 противопо-

ложности – например: „Имам впечатление, че в сравнение с другите съм по-търпелив, отколкото нетърпелив“. Пациентът преценява коя от тези противоположности се отнася до него, след се дава количествена оценка на това качество.

Табл. 1. Тест на Гийсен-методика.

Право твърдение	Оценка	Обратно твърдение
Имам впечатление, че в сравнение с другите съм по-нетърпелив	3 2 1 0 1 2 3	Съм по-търпелив
Мисля, че повече търся общуване с другите хора	3 2 1 0 1 2 3	Повече отбягвам
Склонен съм повече да ръководя другите	3 2 1 0 1 2 3	Отколкото да бъда ръководен.
Една промяна на външните условия на живота ми силно би повлияла на психичното ми	3 2 1 0 1 2 3	Би го повлияла твърде слабо
Имам впечатление, че рядко се занимавам с мои вътрешни проблеми	3 2 1 0 1 2 3	Често мисля за себе си, за своето здраве, преуспяване и отношения с хората.
Смяtam, че съм склонен повече да сдържам гнева в себе си	3 2 1 0 1 2 3	Да го отреагирам по някакъв начин навън.
....

Ключ за оценка на резултатите

1. Социален резонанс – негативен (НР) или позитивен (ПР) – Въпроси № /9/, 16, /20/, 23, 27, 33, /36/, 37. Твърденията от тази скала обозначават различни свойства и особености в поведението на личността, обуславящи взаимодействието ѝ със средата, нейната социална приетост или отхвърленост. Позитивният социален резонанс се изразява в: признание и зачитане от средата, увереност в своя личен чар и привлекателност, способност да се печелят симпатии и способност за самоутвърждаване.

2. Доминантност – Доминантентип (Д) и подчиняемтип (П) Въпроси № 1, 3, 22, 28, /31/, 35. В двата полюса на тази скала представени класическите типове авторитарни ролеви взаимоотношения във взаимната им обусловеност. На единия полюс е доминантния тип с характерните за него агресивна готовност,

Към всяко твърдение има приложена скала – 3 2 1 0 1 2 3. Средният пункт – нулата – означава, че поведение не се различава в сравнение с това на другите хора, 1 означава минимална, 2 – средна, 3 – максимална изразеност (Табл. 1).

импулсивност, своенравност, стремеж за надмощие. На другия полюс е отстъпчивият, подчиняещ тип с неговата неспособност за агресия, търпеливост, стремеж за приспособяване и покорност.

3. Интрапсихичен контрол – понижен самоконтрол (НК) и висок самоконтрол (ВК) Въпроси № /13/, 18, 21, /24/, /38/, /39/. Критериите, по които се поляризират двата крайни типа в тази скала са: отношението към парите – пестеливост или склонност към разточителство или прахосничество; отношението към реда педантична подреденост или „артистична“, бохемска разпиляност; амбициозни свръхусилия, усърдие и добросъвестност или стремеж към удобства и удоволствия; отношението към истината – точност и стриктно придържане към действителността или готовност за украсяването и игнорирането ѝ, изразяващо се в склонност към фантазии и лъжи.

4. Основно настроение, биотонус – депресивен тип (ДП) и хипоманиен тип (ХМ) Въпроси № 4/, 5 /6/, 8, 14, 29, 32. За депресивния тип са присъщи: потиснатост, повищена склонност към интроспекция, страхливост, самокритичност, скруполнозност, сдържаност и трудно адаптиране при промяна на средата. Хипоманийният тип се характеризира с противоположни на описаните особености и независимост от външните промени.

5. Способностзаконтакт и общуване – отворен тип (О) и затворен тип (З) Въпроси № 10, 11, 12/15/, 19, /25/, 34. Отвореният тип е открит, недистантен, отзивчив, доверчив и жертвоготовен, открито даваш израз на обичта си, изживяваш по-непосредствено и по-силно любовните си чувства. Затвореният тип проявява противоположни на тези тенденции. В основата на описаната поляризация стои нагласата „доверие– недоверие”.

6. Социалнапотентност – социално потентен тип (СП) и социално импотентен тип (СИ) Въпроси: 2, 7, 17, 26, 30, 40. Тази скала изразява способността за изграждане на трайни и афективно ангажирани връзки, способността за обич, общуване и сигурност в хетеросексуалните контакти, както и за активно конкуриращо поведение, предразполагащо само доверие. Като цяло тази скала дава информация за способността на индивида за по-близко общуване и за отношението му към другия пол.

Нормите на отговорите са от 4,45 – до 5,93 като цифрово изражение с малка вариация между различните възрастови групи (1).

Тестът на Айзенк съдържа 86 въпроса, на които пациентът отговаря с „да” и

„не”. С теста се оценява способността на екстравертност – норма 12 точки, невротизъм – норма 13 точки, психотизъм – норма 3 точки, Лъжа – норма 10 точки.

Резултати

Всички изследвани пациенти, независимо от пол, възраст и давност на заболяването имат достоверно различие в оценъчната си система спрямо общо приематите норма ($p < 0.001$). Най-голяма разлика съществува по отношение на социалния резонанс и степенна на депресия.

Най-често при пациентите се наблюдава положителен социален резонанс. Те са от доминантен тип, ригидни – трудно приемат чуждо мнение (86%). Често са своенравни, със стремеж към надмощие (54%). Имат повишен самоконтрол – точни, стриктни, педантични, донякъде и агресивни (86%).

Наблюдава се тенденция за депресивност (63,33%) поради висока степен на екстремалните оценки. Пациентките най-често са от затворен тип – недоверчиви, дистантни, неоткрити и стеснителни. Способни са да изграждат социални контакти и трайни взаимоотношения (86%). На таблица 2 са представени в цифров израз на оценъчните категории на теста на Гийсен спрямо нормата, взета от литературен източник.

Според теста на Айзенк преобладащият брой на пациенти със СЛЕ са от интровертен тип (90%). Пациентките не са невротични (92%), често са психотични (табл. 3). В зависимост от обстоятелствата те са чувствителни или нечувствителни към външни въздействия. При фрустрация имат тенденция за интровертност. Често стават ригидни, затворени, агресивни, неспокойни. Показват умерен

психотизъм, склонност към манипулиране и враждебност. Пациентите със СЛЕ често лъжат в отговорите си поради открита нужда от социална желаност и приемане.

Табл. 2. Тест на Гийсен на пациенти със СЛЕ спрямо норма (взета от литературни източници).

Характеристика	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval Lower	95% Confidence Interval Upper	Достоверност
Социален резонанс	35,88	8,63	2,09	32,06	39,82	0,001
Подчиненост	26,00	4,01	0,99	24,11	27,82	0,001
Самоконтрол	28,44	6,44	1,55	25,82	31,76	0,001
Депресия	32,94	7,23	1,75	29,70	36,23	0,001
Способност за контакт и общуване	25,23	6,13	1,48	22,47	28,11	0,001
Социална потентност	19,00	5,87	1,42	16,47	21,82	0,001

Табл. 3. Тест на Айзенк на пациенти със СЛЕ ($x \pm Sx$).

Характеристика	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval Lower	95% Confidence Interval Upper	Достоверност
Екстровертност	12,00	2,93	0,71	10,52	13,35	0,001
Невротизъм	16,47	5,32	1,29	13,94	18,76	0,001
Психотизъм	2,94	2,41	0,58	13,94	4,00	0,001
Лъжа	10,64	2,87	0,69	9,29	11,82	0,001

Обсъждане

Системният лупус еритематодес е тежко, веднъж започнало, съпътстващо целия живот на пациентите заболяване. Лекуващите лекари-ревматолози акцентират обикновено върху висцералните прояви на болестта – заангажиране на бъбреците и намаляване на тяхната функция, прояви и лечение на панкардит или пулмонит, клинична симптоматика на цереброваскулит. Психичното състояние, адаптирането към социалната среда и семейството остават на по-заден план при анализа на състояниета на пациенти-

Корелационният анализ установи силна положителна корелационна връзка между активността на заболяването и депресия ($r_{x,y} = 0,91$) и емоционална лабилност ($r_{x,y} = 0,91$) при болните със СЛЕ.

те, въпреки огромното им значение за качеството на живот на пациента.

Направените два психологически теста при болните със СЛЕ доказват необходимостта от оценката на психичното състояние на болните. С два независими теста, които пациенти попълват безпроблемно може да се направи скрининг за откриване на невролупус.

Ние препоръчваме едва след попълване на тестовете на пациентите да се провежда МРИ на ЦНС с цел диагностиране на невролупус.

Изводи

1. Тестовете на Гийсен и Айзенк са лесно изпълними от пациентите, с тяхна помощ може да се охарактеризира психичното състояние на болните и да се диференцира да ли те са искрени с лекуващите лекари или лъжат.

2. Корелационният анализ установи силна положителна корелационна връзка между активността на заболяването и депресия ($r_{x,y} = 0,91$) и емоционална лабилност ($r_{x,y} = 0,91$) при болните със СЛЕ.

3. Ние препоръчваме прилагане на тестове на Гийсен и Айзенк преди МРИ на пациенти със СЛЕ за доказване на невролупус.

Литература

1. Н. Маджирова, „Психология и медицина“, Медицинско издателство Райков“, 2011 г, ISBN 978-954-966-58-8.
2. Honczarenko K, Budzianowska A, Ostaneck L. Neurological syndromes in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid syndrome. *Neurol Neurochir Pol.* Nov-Dec 2008;42(6):513-7
3. Greenberg BM. The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Neurologist.* May 2009;15(3):115-21.
4. Ishimori ML, Pressman BD, Wallace DJ, Weisman MH. Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE?. *Lupus.* 2007;16(6):436-43.
5. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerger B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* Jun 28 2005;64(12):2102-7.
6. Lee JH, Sung IY, Park JH, Roh JL. Recurrent laryngeal neuropathy in a systemic lupus erythematosus (SLE) patient. *Am J Phys Med Rehabil.* Jan 2008;87(1):68-70.

Изследване нагласите за текучество на медицинските сестри

Румяна Стоянова

Катедра „Здравен мениджмънт, икономика на здравеопазването и обща медицина“
Медицински университет – Пловдив

e-mail: rumi_stoqnova@abv.bg

Въведение

В настоящите условия на здравната ни система трудът на медицинските сестри не получи адекватна икономическа, психологическа и социална оценки, кое то допринесе до намаляването на тези кадри до критичния минимум.

Неудовлетвореността от условията на труд и заплащане обикновено предизвиква повишаване на текучеството (1-5).

Повечето автори у нас свързват текучеството, както с напускането, така и с наемането на служители, т.е. с оборота на човешките ресурси в организацията (6), но ние приемаме, че текучеството е преди всичко свързано с изтичане, напускане на кадри и може да се разглежда в много по-широки аспекти. Според нас можем да говорим за текучество, в следните случаи, т.е. когато имаме:

- напускане на организацията;
- вътрешна и външна миграция – напускане на града или страната с цел търсене на по-добри перспективи;
- напускане на професията.

Независимо от формата си на проявление, текучеството е свързано с големи икономически загуби за организацията, държавата и обществото, като цяло.

Целта на настоящото проучване е да се изследват нагласите за текучество на медицинските сестри, в три направления: напускане на професията, напуска-

не на организацията и напускане на страната, в която работят.

Материал и методи

През периода ноември 2012 – март 2013 година извършихме пилотно проучване сред медицински сестри, работещи на територията на Южен Централен район в България.

Първичната информация е събрана чрез доброволно, анкетно допитване, проведено по месторабота на анкетираните лица. Изследването е част от помашабно проучване, установяващо нагласите за текучество при сестрите и факторите, които го предопределят.

Анкетната карта съдържа въпроси, свързани с демографските характеристики на респондентите, нагласите за текучество (в три направления) и оценка на анкетираните, относно организационно-управленските, икономическите и психологическите аспекти на техния труд.

В хода на проучването бяха изпратени 120 анкетни карти, от които бяха върнати 108 след допълнително напомняне. Броят на валидно попълнените анкетни карти е 108 бр.

Средната възраст на анкетираните лица е $42,11 \pm 10,16$ години. Средно респондентите имат стаж, като медицинска сестра $19,09 \pm 10,71$ години. Средният ръководен стаж на анкетираните е $1,24 \pm 3,46$ години.

Другите демографските характеристики на наблюдаваните респонденти са показани в таблица 1.

За обработка на данните е използван софтуерен продукт SPSS 17.0 и Excel for

Windows. Използвани са дескриптивен анализ, хи-квадрат анализ за изследване на връзки и коефициент на контингенция за изследване и оценяване на зависимости в наблюдаваните обекти.

Табл. 1. Социо-демографски характеристики и работно място на респондентите.

		<i>Брой (N)</i>	<i>%</i>
<i>Семейно положение</i>	Семеен/семейна Не семеен/семейна Разведен/ разведена Вдовец/вдовица В съжителство Общо	74 17 5 3 9 108	68,5 15,7 4,6 2,8 8,4 100,0
<i>Брой деца</i>	Нямат деца Едно дете Две деца Общо	24 42 42 108	22,2 38,9 38,9 100,0
<i>Образование</i>	Проф. бакалавър Бакалавър Магистър Общо	51 42 15 108	47,2 38,9 13,9 100,0
<i>Длъжност</i>	Медицинска сестра Старша мед. сестра Главна сестра Общо	89 12 7 108	82,4 11,1 6,5 100,0
<i>Форма на собственост на здравното заведение</i>	Държавна Общинска Частна Смесена Общо	32 41 20 15 108	29,6 38,0 18,5 13,9 100,0
<i>Сфера на дейност на лечебното заведение</i>	Извънболнична помощ Болнична помощ Друг вид Общо	4 67 37 108	3,7 62,0 34,3 100,0

Резултати и обсъждане

Резултати установиха, че съществуват съществени нагласи за бъдещо текучество на респондентите и в трите изследвани от нас направления.

Около 37% (n = 40) от анкетираните медицински сестри са обмисляли през последните 12 месеца да сменят сестринската професия с някоя друга. Делът, на тези които са мислили по този въпрос само веднъж през последната година е 24,19% (n = 26), докато 13,0% (n = 14) са

мислили за това много по-често.

Относно смяна на лечебното заведение, в което работят с друго са мислили 41,7% (n = 45) от анкетираните, от които 28,7% (n = 31) веднъж, а 13% (n = 14) по-често.

Аналогично е разпределението на отговорите на анкетираните, относно миграционните им намерения – 23,1% (n = 25) са мислили поне веднъж през последната година да емигрират в чужбина, а 19,4% (n = 21) и по-често.

С помощта на χ^2 анализа се опитахме да установим, кои от социо-демографските характеристики (възраст, стаж, както и тези от таблица 1), оказват влияние върху нагласите за текучество на сестрите. Резултатите установиха, че следните фактори, оказват влияние върху трите изследвани от нас направления (виж табл. 2).

За измерване на силата на статистическа зависимост при променливи, измервани на слаби скали, каквито имаме

в нашият случай, се използват следните коефициенти: коефициент на корелация на ранговете на Спирман; коефициенти на контингенцията (C) и точково-бисериален коефициент. В нашето изследване сме се спрели на коефициента на контингенцията C, който е подходящ при крос таблици с различен брой на редовете от колоните и чиито стойности зависят от хи-квадрат отношението (7). Резултатите са представени в таблица 3.

Табл. 2. Фактори, оказващи влияние върху нагласите за текучество на сестрите.

№	Променливи		Непараметричен анализ	
	Независими	Зависими	X ²	Значимост
1.	Стаж (групирани данни)	Нагласи за напускане на професията	17,454	0,004
2.	Брой деца		19,333	0,001
3.	Сфера на дейност на лечебното заведение		10,343	0,035
4.	Форма на собственост на здравното заведение		15,106	0,019
1.	Стаж (групирани данни)	Нагласи за напускане на лечебното заведение, в което работят анкетираните	12,608	0,040
2.	Брой деца		11,357	0,023
1.	Стаж (групирани данни)	Емиграционни нагласи на респондентите	18,035	0,015
2.	Брой деца		9,737	0,045
3.	Сфера на дейност на лечебното заведение		15,892	0,003
4.	Форма на собственост на здравното заведение		22,606	0,001

Табл. 3. Сила на статистическата зависимост.

№	Променливи		Измерване силата на връзката
	Независими	Зависими	
1.	Стаж (групирани данни)	Нагласи за напускане на професията	0,373
2.	Брой деца		0,390
3.	Сфера на дейност на лечебното заведение		0,296
4.	Форма на собственост на здравното заведение		0,350
1.	Стаж (групирани данни)	Нагласи за напускане на лечебното заведение, в което работят анкетираните	0,323
2.	Брой деца		0,308
1.	Стаж (групирани данни)	Емиграционни нагласи на респондентите	0,378
2.	Брой деца		0,212
3.	Сфера на дейност на лечебното заведение		0,358
4.	Форма на собственост на здравното заведение		0,416

Резултатите показват, че почти във всички случаи съществува умерено сълна зависимост между факторните и резултативни променливи.

И при трите изследвани случая се установява, че с увеличаване на стажа намаляват нагласите на респондентите към текучество. Аналогична е тенденцията и при вторият фактор – с увеличаване броя на децата в семейството нагласите за текучество също спадат.

Работещите в извънболничната помощ са много по-склонни да се откажат от професията си или да сменят лечебното заведение, в което работят, отколкото работещите в болничната или друг вид здравна помощ. В голяма степен това се обяснява с по-ниските възнаграждения, които получават.

Най-висока се оказа силата на статистическа зависимост между формата на собственост на лечебното заведение и емиграционните нагласи на анкетираниите. Намерението за емигриране в чужбина е заявено преди всичко от работещите в болничната помощ, което може да се обясни с чувството им за по-висок професионализъм, специализация и вярата, че биха се справили и реализирали успешно и зад граница.

Изводи

Нагласите за текучество при медицинските сестри са сравнително високи.

Недостига от сестрински кадри в лечебните заведения или в страната ще се отрази негативно на качеството на здравните услуги. Това налага държавата и мениджърите на лечебни заведения да вземат адекватни мерки за тяхното възпроизвъдство и задържане, чрез редица мотивационни фактори – по-добро заплащане, по-добри условия на труд, признание, уважение и др.

Библиография

1. Lambert EG, Hogan N, Barton SM. The impact of job satisfaction on turnover intent: a test of a structural measurement model using a national sample of workers. *The Social Science Journal* 2001; 38(2):233-250.
2. Hayes L, O'Brien-Pallas L, Duffield C, Shamian J, Buchan J, Hughes F, Laschinger H, North N, Stone P. Nurse turnover: a literature review. *Int J Nurs Stud.* 2006 Feb; 43(2):237–263.
3. Parry J. Intention to leave the profession: antecedents and role in nurse turnover. *J Adv Nurs.* 2008 Oct; 64(2):157–167.
4. Simon M, Mueller H, Hasselhorn H. Leaving the organization or the profession—a multilevel analysis of nurses' intentions. *J Adv Nurs.* 2010 Mar; 66(3):616–626.
5. Tourangeau A, Cranley L. Nursing intention to remain employed: understanding and strengthening determinants. *J Adv Nurs.* 2006 Aug; 55(4):497–509.
6. Славянска В. Текучеството на персонала като организационен феномен, Годишник на БСУ, т. XXVII, 2012, 57-90.
7. Гоев В. Статистическа обработка и анализ на информацията от социологически, маркетингови и политически изследвания. УИ Стопанство., С., 1996, 133.

Комбиниран лечебен подход при клиничен случай на плак-индуциран гингивит в пубертетна възраст

Теодора Трагова, Сирма Ангелова

Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

Въведение

Днес се контрастира масово разпространение на плак-индуцирани пародонтални, респ. гингивални заболявания, отличаващи се с висока социална значимост. На този фон, в пубертетна възраст се открояват клинични находки на агравирани, в контекста на преустройство на хормоналната карта на организма, особено в съчетание с модулиран имунен отговор, инфламаторни процеси с деструктивен ход.

Целта на настоящото изследване е проследяване и документиране на резултати от приложение на комбинирания терапевтичен подход при конкретен клиничен случай.

Методи и материали

Касае се за пациент на 15-годишна възраст. По отношение на общт соматичен статус съобщава за диагностициран гастрит.

Плак-индуцираните заболявания, особено агресивните им форми, персистират и прогресират в среда на специфично детерминирана микрофлора. Изхождайки от този факт, проведохме микробиологично изследване с оглед потвърждаване или отхвърляне наличието на някои от най-типичните и представители. Констатирано бе силно увеличено количество ($> 10^6$) на един от най-честите бактериални причинители на пародонтални

заболявания, *Porphyromonas gingivalis*. Последният, в адитивни релации с *Treponema denticola*, установен в концентрации над ганичното допустимо количество ($< 10^4$) са предиспозиращ фактор за ранно начало, агресивен ход на заболяването и инвазивно прорязване на тъканите.

Базират се на научно-обусловената закономерност между предразположеността към пародонтално заболяване и хода му на протичане и конкретни вариации на генетичния код, се фокусираме върху изследване на про-гените IL-1 α и IL-1 β , както и TNF- α . Резултатите доказват налични изменения на посочените фактори в корелация със завишен риск от комплициране на патологичния процес.

Общото заболяване, освен оралните лезии, само потвърждава предиспозицията на пациента към възпалително-деструктивни процеси, което доказваме с реализираното генетично изследване.

Обстойната диагностика ни задава приоритетите в лечебния процес.

Избрахме интензивния подход на ежедневен лечебен протокол (за период от 10 дни), в следната последователност: механична каузална терапия, съчетана с химиотерапевтик Efloran, мотивация за по-ефективна персонална орална хигиена и нискочестотен енергиен лазер, с акцент върху ефекта на биостимулация. А именно, активиране на имунокомпетент-

ната система, респ. на клетъчната и хуморална специфична защита, паралелно стимулирайки десенсибилизиращо въздействие.

Резултати

В края на инициалната фаза на лечебния процес, регистрираме видимо прео-

доляване на изразеното при началния статус гингивално възпаление. Персистиращият ретентивен фактор (налична гингивална хиперплазия), вследствие на прекараното възпаление, налага необходимостта от процедура по гингивопластика с приложение на високoenергиен диоден лазер.



№1 Фотодокументация отразяваща инициален статус на пациента от първия ден на лечението.



№2 Фотодокументация на 3-тия ден от лечението.



№3 Фотодокументация на 10-тия ден (в края на инициалната фаза) на провежданото лечение.

Заключение

С конкретния казус инициираме приложение на комбинираната методика и при други, сходни клинични случаи, стремейки се към преодоляване на симптоматиката, превенция на рецидиви и усложнения.

Литература

1. Ц.Узунов, Хелий-неоновият лазер в противовъзпалителната терапия на пародонтитите, София , 2001, стр. 17-18.
2. G. Olivi, F.S. Margolis, M.D. Genovese, Pediatric Laser Dentistry, A users Guide, 2011, p.15-26.
3. M.G.Newman, H.H. Takei, P.R. Klokkevold, F.A. Carranza, Clinical Periodontology, 10th Edition, 2007, p. 193-208.
4. J. Lindhe, N.P. Lang, Th. Karring, Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 5th Edition, 2008, p. 328-346.

Честота на изграждане на силно разрушени зъби с ляти метални щифтови пънчета – анализ на работни модели

A. Влахова, Р. Казакова, Хр. Кисов

Катедра по протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Пловдив

e-mail: a_vlahova@yahoo.com

Въведение

Предварителното изграждане на силно разрушените зъби е от изключителна важност за последващото им използване като мостоносители. Решението за щифтово изграждане се взема след оценката на т. нар. дентиново ядро – дентиновия слой, който обгръща зъбната пулпа или пулпната камера при девитализираните зъби (1). Класическите начини за препарирание на коронката на зъба за щифтово пънче включват изрязването на твърдите зъбни тъкани почти до нивото на маргиналния венец с наклон само на вестибуларната стена, с вестибуларен наклон на двете стени (вестибуларна и лингвална) или с препариранието на двете стени под ъгъл 160° (като покрив) (2). Този начин на оформяне води до неоправданото отстраняване на здрави зъбни тъкани и в резултат на това до намаляване на устойчивостта на самото изграждане и на функционаланата годност на зъба и на протезната конструкция. Съвременните начини за препарирание на коронката на зъба за щифтово изграждане включват максималното запазване на здрави, дебели и неподкопани стени. Препарационната граница на коронката трябва по възможност да бъде разположена апикално спрямо границата с щифтовото пънче, създавайки възможност на коронката да обхване зъба и да го стегне вън-

шно т. нар. „стягащ с обръч” ефект (3). Препариранието на кореновата част на зъба включва навлизане до 2/3 от дължината на канала или поне колкото е височината на коронката, максимално до 3-5 mm от апекса (4,5). При еднокоренови зъби с един канал, формата му трябва да е елипсовидна за изключване на възможността за ротационни движения (1,6). При многокоренови зъби и неуспоредност на кореновите канали се изработва сглобяемо щифтово пънче (дву- и тричастови) (7).

Целта на настоящото изследване е да установи честотата на изграждане на силно разрушени зъби с ляти щифтови пънчета чрез анализ на работни гипсови модели.

Материали и методи

Ние анализирахме 121 работни модели, върху които са изработени общо 170 индиректни ляти щифтови пънчета. Измерихме (с помощта на линийка и дебеломер на Iwanson) височината и дебелината на запазените зъбни стени (вестибуларна, лингвална, медиална, дистална) в mm, както и диаметъра на препарирания канал/и в орифициума (във вестибуло-лингвално и медио-дистално направление).

Гипсовите модели бяха номерирани.

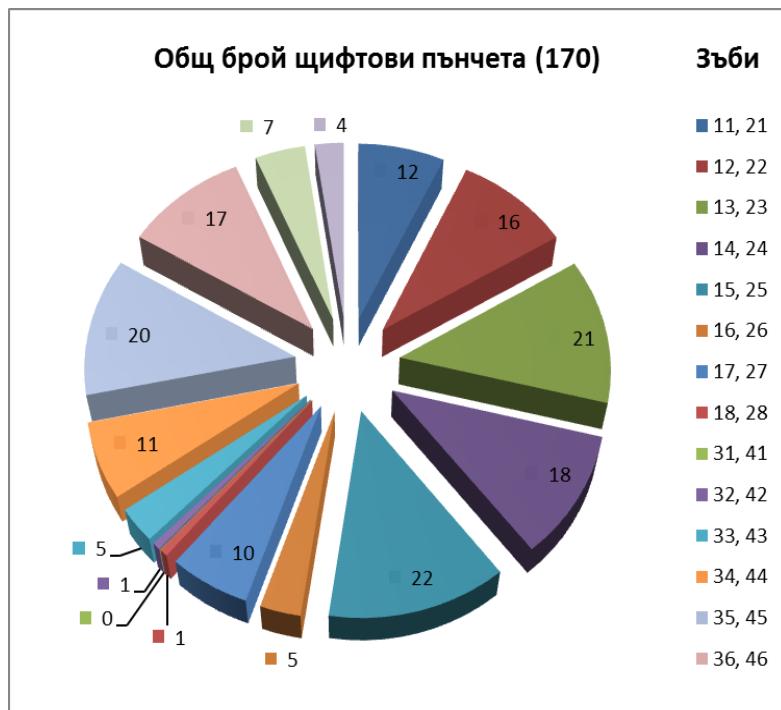
Получените данни бяха нанесени в таблици за всяка група зъби, като бе направено разделение по отношение на десните и левите зъби.

Резултати и обсъждане

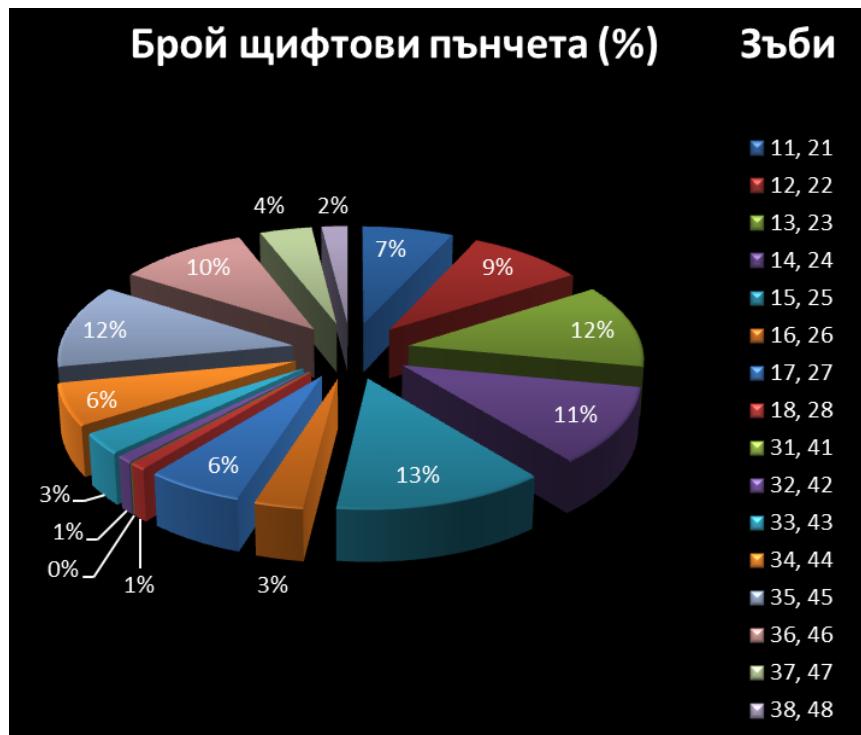
Получените от измерванията резултати са представени на Фиг. 1 (като брой щифтови пънчета) и Фиг. 2 (като процентни съотношения).

От изработените общо 170 щифтови пънчета, най-голям брой са върху горните (22 броя) и долните втори премолари (20 броя), съответно 13% и 12% от всички изграждания. Това е така, защото сравнително често липсват първите и/или вторите молари и затова се прави всичко възможно, за да се запазят стабилни всички съседни зъби. Освен това корените на горните и долните втори премолари са грацилни и необходимо тяхното подсилване чрез щифтово изграждане след проведено ендодонтско лечение, поради опасност от фрактури-

ране. Сравнително често се изграждат горните кучешки зъби – 21 броя (12% от изследваните от нас щифтови пънчета), защото те са най-стабилните зъби в съзъбието и осигуряват каниновата защита, за разлика от долните, които са само 5 на брой (3%). Най-малка е честотата на конструиране на такива възстановявания при долните централни резци, защото те са зъбите с най-малък размер, с най-грацилни корени и тяхното изграждане е затруднено. В случая при изследваните от нас модели нямаше такива (0%), а честотата на изграждане при долните странични резци е само 1%. Това се обяснява с по-честото екстрахиране на долните резци, поради резорбция на костта около корените им и оттам намалената им функционална годност като мостоносители. Това обаче не означава, че тези зъби не могат да бъдат изграждани по тъкъв начин. За пример: пациент, чийто долни централни резци са изградени с ляти щифтови пънчета (Фиг. 3).



Фиг. 1. Разпределение на щифтовите пънчета по групи зъби според техния брой.



Фиг. 2. Процентно разпределение на щифтовите пънчета по групи зъби.



Фиг. 3. Пациент, чиито долни централни резци за изградени с метални щифтови пънчета и използвани като мостоносители.

Сравнително висока е честотата на изграждане на горните първи премолари – 18 броя (11%), както и при долните първи молари – 17 броя (10%), защото първите молари са от първите появили се постоянни зъби, при които честотата на кариеса с висока. При останалите молари броят (от 1 до 10) и процентните

съотношения (от 1 до 6%) са ниски. Повисоката честота на изграждане на премоларите, в сравнение с моларите се обяснява с факта, че при много от пациентите моларите са първите зъби, които се разрушават и екстрактират. Мъдреците се изграждат рядко, съответно в 1% (при горните) и 2% (при долните) от случаите, предимно когато е необходимо използването им като дистални мостоносители, с цел неподвижно зъбопротезиране. Горните резци се изграждат често, 12 броя (7%) – за централните и 16 броя (9%) – за латералните. Това се обяснява с факта, че те се екстрактират много рядко и само в краен случай, най-вече поради естетически съображения.

Изводи

На базата на получените данни беше установено, че броят на лятите метални щифтови пънчета е по-голям при горни-

те зъби. Изключение правят долните първи и трети молари, които се изграждат 3 пъти (за шестите зъби) и 2 пъти (за мъдреците) по-често от горните. Най-рядко се изграждат долните резци.

Библиография

1. Кисов, Хр. Изпиливане на зъбите за керамични и металокерамични коронки. Индекс, София, 2000, с. 75-77, 145-149.
2. Ралев, Р., Филчев, А. Пропедевтика на протетичната стоматология, София, 2000, с. 241-243.
3. Shillingburg, H., S. Hobo, L. Whitsett, R. Jacobi, S. Bracket. Основи на неснемаемите зъбни протези. Първо българско издание, София, с. 202-206.
4. Shillingburg H., R. Jacobi, W. Dilts. Preparing severely damaged teeth. J Calif Dent Assoc 1983; 11: 85-91.
5. Shillingburg H., J. Kessler. After the root canal – principles of restoring endodontically treated teeth. Okla Dent Assoc J 1984; 74: 19-24.
6. Влахова, А. Протетично възстановяване на изключително разрушени зъби с помощта на индиректни ляти щифтови пънчета. Клинични случаи. Научни трудове на Съюза на учените в България – Пловдив. Серия Г. Медицина, Фармация и Дентална медицина, том XI, с. 14-17. Научна сесия „Медицина и дентална медицина”, 5-6. 11. 2009 г.
7. Влахова, А. Възстановяване на разрушени зъби със сглобяеми щифтови пънчета. Сборник „Наука и младост”, Пловдив 2010, с. 173-177.

Анализ на промените в пулпната температура по време на почистване и заглаждане на кореновите повърхности с Er:YAG лазер – *in vitro* изследване

Бл. Янева¹, Пл. Загорчев², Е. Фиркова¹

¹Катедра по пародонтология и ЗОЛ, Факултет по дентална медицина,
Медицински университет – Пловдив

²Катедра по медицинска физика, биофизика и математика, Факултет по фармация,
Медицински университет – Пловдив

b_yanева@yahoo.com

Въведение

Целта на пародонталното лечение е отстраняването на бактериален биофилм, зъбен камък и некротичен цимент от кореновите повърхности и по този начин спиране прогресията на заболяването.¹ За осъществяването на тази цел са създадени различни видове ръчни и машинни инструменти, доказали своята ефективност във времето.²

В последните години широко обсъждано средство в нехирургичното пародонтално лечение са лазерите. Er:YAG лазерът има дължина на вълната 2940nm, което определя високия му коефициент на абсорбция от водни молекули и съответно възможност за приложение не само в меки, но и в твърди тъкани като емайл, дентин, цимент и кост. Доказана е неговата ефективност при премахване на зъбен камък от кореновата повърхност без причиняване на термични увреждания като стопяване или овъгляване на цимента на зъба.³ Освен това има убедителни доказателства за антибактериалния ефект⁴ на Er:YAG лазерът и предимствата му при различни хирургични манипулации.⁵

Имайки предвид фототермичният принцип на действие на Er:YAG лазера от голямо значение е влиянието му върху вътрепулпната температура по време на работа. Именно затова цел на настоящето *in vitro* изследване е да установи температурните промени в зъбната пулпа по време на почистване на кореновата повърхност с Er:YAG лазер.

Материал и методи

Зъбни пробы

В изследването са включени bukalни и lingualни повърхности ($n = 30$) на 15 еднокоренови зъба, екстрактирани поради напреднало пародонтално заболяване и с наличие на зъбен камък. Зъбите са съхранявани в 0,9% NaCl и при 4° С температура, за да се избегне дехидратация.

Система за термостатиране

Пробата е поставена в цилиндричен микро-процесорно управляем ултратермостат, пълен с дестилирана вода с температура (35,50° С ± 0,05)° С, която по време на опита се разбърква интензивно (фиг. 1).

Термометрична система

Температурните измервания се извършват с цифров термометър FLUKE 16 Thermometer, Fluke corporation САЩ, куплиран със специално изработен термосензор (термодвойки Type K) с точност $\pm 0,1^\circ\text{C}$ за диапазона от 20°C до 80°C . Времето за установяване на термодинамично равновесие е само 200 ms и това се дължи на изключително малката маса на сензора ($< 5\text{ mg}$). В резултат на това е възможно абсолютно точното отчитане на температурата на всяка секунда (на 1000 ms).

Er:YAG лазерна обработка на кореновите повърхности

Букалните и лингвальните коренови повърхности ($n = 30$) на зъбите са обработени с Er:YAG лазер (2940 nm) – Lite Touch, Syneron Dental, Israel, накрайник – chisel tip, в контактен режим, с непрекъснато движение в апико-коронарна посока и тъгъл на накрайника $10-15^\circ$ спрямо кореновата повърхност (фиг. 2). Настройките на юнита са както следва – 100 mJ и 50 Hz (общо 1,5 W) и постоянно водно охлаждане.

Статистически анализ и обработка на опитните данни

Статистическият анализ се осъществява с помощта на SPSS 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL, САЩ) и GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software, Inc, CA, САЩ). Данните са подложени на детайлен и на сравнителен анализ. След проверка на разпределението за нормалност на променливите с теста на Kolmogorov-Smirnov се избира подходящият статистически анализ. При нормално (Гаус-Лапласово) разпределение на показателите се използва параметричният t-критерий на Стюдент за свързани и независими извад-

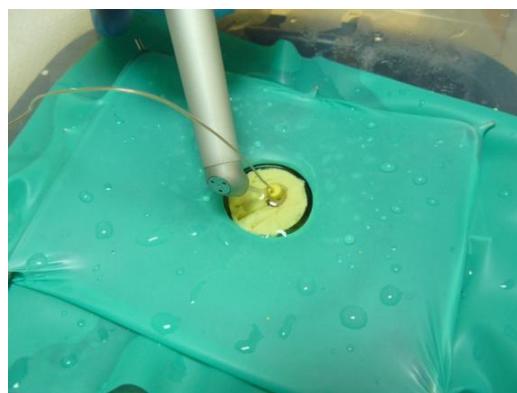
ки (t-test for paired and independent samples) за определяне на статистически значимата разлика между относителните дялове и средните величини в групите при ниво на значимост $p < 0,05$.

При сравнение на петте групи с опитни резултати се прилага еднофакторен вариационен анализ One Factor ANOVA (One Way ANOVA).^{6,7} Задава се нивото на статистическо достоверно различие и се провежда детайлен анализ за установяване на различията между групите чрез Bonferroni's Multiple Comparison Test.⁸

Данните, са представени във формата (Mean \pm SDM), където Mean е средна стойност, а SDM е стандартно отклонение на тази стойност.



Фиг. 1. Опитна постановка – зъбна проба, поставена в системата за термостатиране. В пулпната камера на пробата е поставена термометричната система.



Фиг. 2. Er:YAG лазерна обработка на кореновите повърхности.

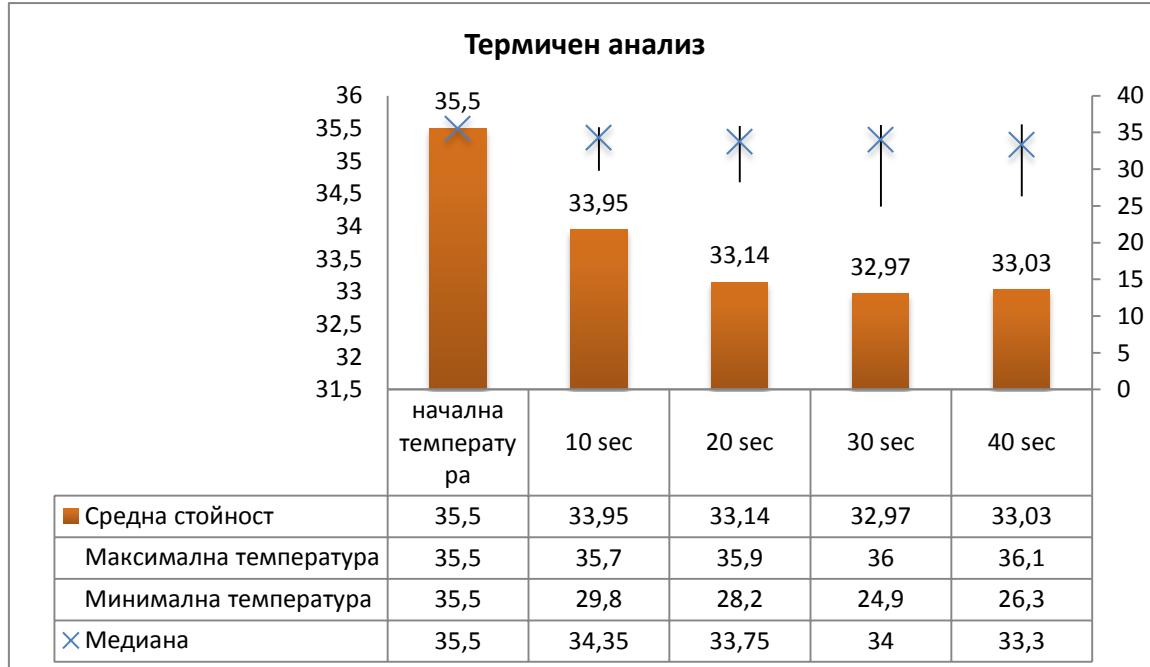
Резултати

Фигура 3 представя резултатите от термичните измервания по време на Er:YAG лазерното третиране на кореновата повърхност. Средните стойности на температурите, измерени след началото на третирането са по-ниски в сравнение с изходната температура от $35,5^{\circ}\text{C}$. Термичният анализ показва следните средни стойности на температурата – $33,96 \pm 1,40^{\circ}\text{C}$, $33,14 \pm 2,09^{\circ}\text{C}$, $32,97 \pm 2,76^{\circ}\text{C}$ и $33,03 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ съответно на 10-тата, 20-тата, 30-тата и 40-тата секунда от началото на облъчването. При анализа на данните с One Factor ANOVA (One Way ANOVA) се установи статистически значима разлика между групите, която се подложи на детайлен анализ чрез Bonferroni's Multiple Comparison Test. Резултатите от теста са

представени в таблица 1. Температурата намалява значително след 10, 20, 30 и 40 секунди работа в сравнение с изходната температура. Въпреки това не се отчита статистически значима разлика между отделните времеви интервали.

Табл.1. Детайлен анализ на данните чрез Bonferroni's Multiple Comparison Test.

Bonferroni's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	P value
Control vs 10s	1,55	$P < 0,05$
Control vs 20s	2,36	$P < 0,001$
Control vs 30s	2,52	$P < 0,001$
Control vs 40s	2,47	$P < 0,001$
10s vs 20s	0,81	$P > 0,05$
10s vs 30s	0,97	$P > 0,05$
10s vs 40s	0,92	$P > 0,05$
20s vs 30s	0,16	$P > 0,05$
20s vs 40s	0,10	$P > 0,05$
30s vs 40s	-0,05	$P > 0,05$



Фиг. 3. Термичен анализ на промените в температурата на 10, 20, 30 и 40 секунди след началото на обработка на кореновите повърхности с Er:YAG лазер.

Обсъждане и изводи

Основният принцип на действие на лазерния лъч с биологичните тъканите е фототермичният ефект, при който лазерната енергия се трансформира в топлина. Когато в таргетните тъкани, съдържащи вода, температурата достигне 100° С, се получава изпарение на водните молекули, процес, който се нарича абляция (табл. 2). В твърдите тъкани като емайл, дентин, цимент, зъбен камък изпарението на водните молекули води до увеличаване на обема в тъканите, микроексплозия в тях и отстраняването им.⁹

Табл. 2. Лазерна енергия и термични ефекти върху денталните меки тъкани.

Тъканна температура (°C)	Наблюдаван ефект
37-50	Хипертермия; бактериална инактивация
>60	Коагулация, денатурация на протеините
70-90	Свързване на раневите ръбове на меките тъкани
100-150	Изпарение, абляция
>200	Карбонизация; тъканно овъгливане

Er:YAG лазерът със своята дължина на вълната от 2940 nm има най-добра абсорбция от водните молекули и следователно може да се използва както в меки, така и в твърди тъкани. Множество изследвания показват неговата ефективност в пародонталното лечение при почистване на пародонтални джобове, гингивектомия и френулотомия, пародонтални хирургични манипулации, бактериална деконтаминация, отстраняване на зъбен камък.³⁻⁵

Имайки предвид принципа на действие в тъканите от голямо значение е повишението на температурата по време на

лечението. Резултатите от нашето изследване показват, че вътрепулпната температура не се повишава значително по време на скейлинг и роот планинг с Er:YAG лазер.

Върху увеличението на вътрепулпната температура оказват влияние следните фактори: начина на излъчване на енергията от лазерното устройство – като прекъснат или непрекъснат импулс, начинът на работа – в контактен или безконтактен режим, дължината на вълната на лазерния лъч, наличието на водно и въздушно охлаждане по време на работата, продължителността на облъчване на тъканите, скоростта на движение на ръката на оператора.¹⁰

Er:YAG лазерът излъчва енергията си под формата на прекъснати импулси, което позволява между отделните импулси да има време за тъканна релаксация, при която температурата в тъканите се нормализира.¹¹

Процедурата се извършва в контактен режим, но с непрекъснато движение от страна на оператора. При липса на такова движение може да се получи термично увреждане на тъканите поради голямото натрупване на топлина в тях.

Дължината на вълната на Er:YAG лазерът е 2940 nm, което съвпада с пика на абсорбция от водните молекули. Това определя високия абсорбиционен коефициент на Er:YAG лазера от твърди и меки тъкани, което води до много малка дълбочина на пенетрация на енергията в тъканите от порядъка на няколко микрона. Благодарение на това не се стига до нежелани термични ефекти върху околните на третираното поле тъкани.¹²

Системата е снабдена с непрекъснато водно охлаждане, което не позволява прегряването на тъканите.

Времето на облъчване е от особено значение за акумулирането на топлина в тъканите и евентуалното им термично увреждане. Резултатите от нашето проучване сочат, че в рамките на 40 сек. интервал от време има значимо намаление в стойностите на вътрепулпната температура. Тези данни съответстват на резултатите от други *in vitro* изследвания, при които отново няма прекомерно увеличение на температурните стойности в пулпата.¹³⁻¹⁵

Изводи

При спазването на определените условия не се получава увеличение на вътрепулпната температура в 40 секунден интервал от време на почистване и заглааждане на кореновите повърхности с Er:YAG лазер.

Библиография

1. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. American Academy of Periodontology. J Periodontol. 2000;71(5 Suppl):853-5.
2. Ewen SJ. A photomicrographic study of root scaling. Periodontics. 1966;4(5):273-7.
3. Hakkı SS, Berk G, Dundar N, Saglam M, Berk N. Effects of root planing procedures with hand instrument or erbium, chromium:yttrium-scandium-gallium-garnet laser irradiation on the root surfaces: a comparative scanning electron microscopy study. Lasers Med Sci. 2010;25(3):345-53.
4. Akiyama F, Aoki A, Miura-Uchiyama M, Sasaki KM, Ichinose S, Umeda M, et al. In vitro studies of the ablation 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.
5. Aoki A, Watanabe H, Namiki T, et al. Periodontal soft tissue management with a high pulse rate Er:YAG laser. Int Con Series 1248. 2003: 367-369
6. Bewick V, Cheek L, Ball J Statistics review 10: further nonparametric methods. Crit Care. 2004; 8(3):196-9.
7. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 9: one-way analysis of variance. Crit Care. 2004; 8(2):130-6.
8. Aickin M, Gensler H. Adjusting for multiple testing when reporting research results: the Bonferroni vs Holm methods. Am J Public Health. 1996; 86(5): 726-728.
9. Sasaki KM, Aoki A, Ichinose S, Ishikawa I. Ultrastructural analysis of bone tissue irradiated by Er:YAG Laser. Lasers Surg Med. 2002;31(5):322-32.
10. Convissar R. Principles and practice of laser dentistry. 2011:12-26.
11. Choi B, Welch AJ. Analysis of thermal relaxation during laser irradiation of tissue. Lasers Surg Med. 2001;29(4):351-9.
12. Hibst R, Keller U. Experimental studies of the application of the Er:YAG laser on dental hard substances: I. Measurement of the ablation rate. Lasers Surg Med. 1989;9(4):338-44.
13. Theodoro LH, Haypek P, Bachmann L, Garcia VG, Sampaio JE, Zezell DM, et al. Effect of ER:YAG and diode laser irradiation on the root surface: morphological and thermal analysis. J Periodontol. 2003;74(6):838-43.
14. Keller U, Stock K, Hibst R. Morphology of Er:YAG-laser-treated root surfaces. SPIE Proceedings: 3192. 1997.
15. Keller U, Hibst R. Experimental removal of subgingival calculus with the Er:YAG laser. SPIE Proceedings: 2623. 1996.

Промяна в цвета на композитен материал за временни конструкции под действието на естествени и изкуствени оцветители

Ст. Янков, А. Влахова, В. Хаджигаев, С. Александров, Хр. Кисов

Катедра по протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Пловдив

e-mail: yankov.dent@gmail.com

Въведение

Временните протезни конструкции предпазват открития дентин и зъбната пулпа от различните химични и физични дразнения в устната кухина. Използването на временни корони и мостове в повечето случаи е задължително при протетично лечение като основният проблем е свързан с оцветяването на материалите в условията на устната кухина. Дори краткотрайното излагане на временните конструкции (за няколко дни или седмица) на действието на различни оцветители, съдържащи се в храните и напитките, води до промяна в цвета им в една или друга степен. В практиката едни от най-често използваните за тази цел материали са композитите за временни конструкции на основата на бисфенол-А глицедил диметакрилат.

В предишно изследване ние установихме експериментално, че както самополимеризиращите пластмаси, така и композитите за временни конструкции се оцветяват от някои напитки (черен чай)¹.

Освен под действието на багрила, съдържащи се в различни напитки, в условията на устната кухина временните конструкции са изложени също и на действието на оцветители, включени в различни хранителни продукти. Тези багрила са с естествен и синтетичен произход. Най-често използваните изкуствени оцветители са Е122

(Carmoisine) и Е155 (dark brown)^{2,3}. Те не са напълно безвредни за човешкия организъм⁴, ето защо са забранени в някои страни³. Е122 (Carmoisine) е синтетичен оцветител с червен цвят. Намира приложение в марципаните, конфитюрите, кисели млека, рула с пълнежки от сладко, „кафявите” сосове и червените напитки. Е 155 (dark brown) е хранителен оцветител, който представлява смес от азобагрила и въглищен катран. Има кафяв цвят, възстановява изгубения цвят на продукта, вследствие на обработка. Е 155 намира широко приложение в хранителната промишленост. Добавя се към различни полуфабрикати, шоколадови сладкарски изделия (кексове, бисквити) и някои видове бонбони. Най-често използваните в хранителната промишленост естествени оцветители са Е163 (Anthocyanins), Е120 (Carmine) и Е 160a (beta-Carotene)^{2,3}. Е163 (Anthocyanins) е оцветител с естествен произход, получаващ се от растителни сировини. Съдържа се във вишните, боровинките, черния касис, аронията, червената боровинка, ягодата, червено грозде, червеното зеле, черния бъз, шипката. Наситеността на цветовете зависи от нивото на киселинно-алкалната среда, варира от червено до синьо, дори зелено. Използва се за оцветяване на сладкарски изделия, продукти от преработени плодове, безалкохолни напитки, вина, майонези, сосове, някои

видове твърди сирена. Освен в хранителната промишленост, Е 163 намира приложение и в фармацевтични продукти, в частност, при производството на витамини. Е120 (Carmine) е оцветител с червен цвят. Произвежда се от насекоми. Рядко се използва. Не е абсолютно безвреден за човешкия организъм, ето защо се препоръчва употребата му да се избягва. Е 160a (beta-Carotene) е оцветител с жълто-оранжев цвят. Получава се от натурали екстракти на каротини, извлечени от моркови, царевица, палмово масло, червени чушки, спанак, касис, праскови, кайсии или като синтетичен бета-каротин, който се приготвя по изкуствен начин, но по свойства прилича на естествените каротини. Естественият каротин е антиоксидант и източник на ретинол (витамин А). Тази добавка е устойчива на въздействието на слънчева светлина и висока температура. Е 160a придава на продуктите не само жълто-оранжев цвят, но и някои негови оттенъци (бледожълто, лимонено, морковено). Естественият каротин се използва за оцветяване на кондензирано мляко, извара, кремове, сирена, кисело мляко и други млечни продукти. Изкуственият оцветител намира приложение като хранителна добавка в производството на маргарин, майонеза, редица, сладкарски и хлебни изделия, също на някои видове безалкохолни напитки.

Цел

Това проучване оценява промените в цвета на композитен материал за временни конструкции, предизвикани от някои от най-често използваните в хранителната промишленост изкуствени и естествени багрила, за определен период от време.

Материали и методи

Избрани бяха пет от най-често използваните в хранителната промишленост оцветяващи агенти – Е122 (Carmoisine), Е155 (dark brown), Е163 (Anthocyanins), Е120 (Carmine) и Е 160a (beta-Carotene). Общо 50 опитни образца с формата на диск (7 mm в диаметър и 4 mm дебелина) бяха изработени в специални метални форми, според инструкциите за употреба на използвания материал за временни конструкции (Protemp Garant II, 3M ESPE). По 10 образца бяха поставени в разтвор на всеки един от оцветителите. Всички използвани багрила са разтворими във вода. Специална дозировка няма, слага се колкото е необходимо за получаване на желания цвят. Промяната в цвета беше визуално отчетена (с помошта на Vita Classical Shade Guide, VITA) от пет специалиста по протетична дентална медицина, независимо един от друг. Оценка на цвета беше направена след 1, 3, 5 и 7 дни.

Резултати

Контролните опитни образци бяха с цвят A3 по разцветката Vita Classical Shade Guide, VITA (Фиг. 1). Никакви промени в цвета не бяха установени на първия ден при петте оцветителя (Фиг. 2). След 3 и 5 дни прогресиращи цветови промени бяха отчетени при образците, потопени в разтвор на Е122 (Carmoisine) (Фиг. 3 и 4). След 7 дни най-силно оцветени бяха опитните образци от разтворите на Carmoisine – червен цвят (Фиг. 5) и Е 155 (dark brown) – кафяв цвят (Фиг. 6). Естествените багрила – Е163 (Anthocyanins), Е120 (Carmine) and Е 160a (beta-Carotene) отчетоха минимални цветови промени.



Фиг. 1. Контрола.



Фиг. 2. Опитен образец – първи ден.



Фиг. 3. Оцветител Е122 – 3 ден.



Фиг. 4. Оцветител Е122 – 5 ден.



Фиг. 5. Оцветител Е122 – 7 ден.



Фиг. 6. Оцветител Е155 – 7 ден.

Обсъждане

Оцветяването на композитните материали за временни конструкции е сложен феномен, който може да се дължи на много фактори⁵. Като най-значими от тях според статистически данни са: видът на използвания за временно протезиране композитен материал (начинът на полимеризация и големината на пълнителите)^{6,7}, следван от природата на оцветяващия агент, както и много други фактори като времето на престой в устната кухина на съответната конструкция, оралната хигиена, финирането и полирането на протезната конструкция и др. Имайки предвид химичния състав на използвания от нас материал за временно възстановяване – Protemp 2, можем да установим механизма на оцветяване. Оцветяването се дължи на непълната полимеризация, оксидирането на полимерната матрица или на нереагиралите мономери⁶, сорбцията на вода и разтворения в нея оцветител⁷, полярността на получения полимер⁸.

Изводи

На базата на проведените от нас изследвания може да направим заключението, че изкуствените оцветители са по-силни от багрилата с естествен произход

и пропорционално с увеличаването на престоя на временната протезна конструкция в устата, се засилва и промяната в цветът и.

Библиография

1. Кисов, Хр., Влахова, А., Хаджиагаев, В., Тодоров, Р., Димитров, Д., Янков, Ст., Христов, Ил. Изследване на промени в цвета при различни материали за временни конструкции. Постерна презентация. 11-ти Научен конгрес на БЗС, 17-19 юни 2011 г., Бургас.
2. <http://hranene.framar.bg>
3. <http://www.foodlaw.rdg.ac.uk/additive.htm>
4. Scientific Opinion on the re-evaluation of Brilliant Blue FCF (E 133) as a food additive.EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS).European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy
5. Ahmet Umut Guler, Safak Kurt, and Tolga Kulunk. Effects of various finishing procedures on the staining of provisional restorative materials. Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Ondokuzmayis University, Samsun, Turkey
6. Funda Bayindir, Duygu Kurklu, Nuran Dinc, Kal Yanikoglu. The effect of staining solutions on the color stability of provisional prosthodontic materials. Ataturk University, Faculty of Dentistry, Prosthodontics Department, Erzurum, Turkey .
7. Ahmet Umut Guler, Fikret Yilmaz, Tolga Kulunk, Eda Guler and Safak Kurt. Effects of different drinks on stainability of resin composite provisional restorative materials. Faculty of Dentistry, Ondokuz Mayis University, Samsun, Turkey
8. Debra R. Haselton, Ana M. Diaz-Arnold and Deborah V. Dawson,. Color stability of provisional crown and fixed partial denture resins.Virginia Commonwealth University, Richmond, Va; University of Iowa, Iowa City, Iowa

Магниторезонансна томография при хипоксично-исхемична енцефалопатия у деца с епилепсия

Дора Златарева

Катедра по образна диагностика, Медицински университет – София

e-mail: dorazlat@yahoo.com

Въведение

Хипоксично-исхемичната енцефалопатия (ХИЕ) вследствие на перинатална асфиксия е основна причина за церебрална парализа, епилепсия и ментална ретардация. Все още има неизяснени въпроси по отношение на патофизиологията на ХИЕ. Понастоящем се счита, че намалената перфузия и пониженото съдържание на кислород в кръвта са причина за нарушена мозъчна авторегулация и дифузна мозъчна увреда. В зависимост от тежестта на хипотензията и хипоперфузията и гестационната възраст се наблюдават различни промени в мозъка (1, 2, 3). Най-често измененията се наблюдават в перивентрикуларното бяло мозъчно вещество като исхемичният паренхим се представя под формата на перивентрикуларна левкоенцефаломалиция. Установяването и точното характеризиране на тежестта, локализацията и разпространението на мозъчните промени е в пряка зависимост от избора на най-подходящ невроизобразителен метод (4, 5). Магниторезонансната томография (МРТ) е метод на избор за изследване на главния мозък при деца с епилепсия и анамнеза за перинатална хипоксия.

Цел и задачи

Целта на настоящото проучване е да се приложи протокол на изследване при

деца с ХИЕ, съобразен с клиничните данни, да се разработи систематичен подход при описание на находките и да се потърси корелация между МРТ измененията и данните от електроенцефалографското (ЕЕГ) изследване.

Материал и методи

Проведена е МРТ на апарат 1.5T GE Signa при 15 деца на възраст от 7 месеца до 10 години, при които има анамнеза за перинатална хипоксия. Всички пациенти имат диагностицирана епилепсия изолирано или съчетана с ментална ретардация и церебрална парализа. Родителите са дали писмено информирано съгласие за провеждане на изследването. При 12 пациента е проведена седация или анестезия. Използвана е стандартна бобина за глава. Полето на изследване е 18-20 см с матрица 256x256 или 512x512, дебелина на срезовете 4 до 5 мм и разстояние между тях 0.8-1 мм. Изследването е проведено по специфичен протокол в съответствие с клиничните данни, T1 спин ехо образите в аксиална и сагитална равнина са със следните параметри – време на повторение (TR) 420-580 мсек, време до ехо (TE) 14-28 мсек. Коронарна FLAIR секвенция TR 10000 мсек, TE 138-146 мсек, при двама пациента е проведена и аксиална FLAIR. Аксиалните T2 образи са с параметри TR 3000-3520 мсек, TE 104-106 мсек. Коронарна

3D SPGR секвенция с тънки срезове – 1.5 мм е без разстояние между срезовете, TR 11-12 мсек, TE – 5-6 мсек. Всички образи са оценени за наличие на патологични промени в сигналната характеристика, атрофия, кистична дегенерация на сивото и бялото мозъчно вещество – перивентрикуларно и субкортикално. Приложен е систематичен подход при описание. Описаните МР находки са съпоставени с ЕЕГ данните.

Резултати и обсъждане

По време на перинаталния период хипоксемията и исхемията са в резултат на асфиксия. Перинаталната асфиксия и церебралната хипоперфузия са основни причини за нарушената мозъчна авторегулация и развитие на ХИЕ. Според концепцията за „селективна ранимост“ някои структури у новороденото са почувствителни към хипоксия (6). Родението в термин деца при продължителна и тежкостепенна хипоксия развиват симетрични лезии в базалните ганглии и таламусите. В нашата серия не наблюдавахме изолирани подобни изменения, което може да се обясни с малкия брой пациенти. При 3 пациенти установихме мултикистични промени както в базалните ганглии така и в бялото мозъчно вещество двустранно симетрично.

При недоносените деца най-често се установява перивентрикуларна левкомалация (6). Тя се демонстрира като хиперинтензни на T2 и FLAIR секвенциите двустранни симетрични перивентрикуларни зони. Латералните вентрикули често са дилатирани и са с неравни контури. Това са и най-честите находки – 6 пациента са с перивентрикуларна левкомалация или перивентрикуларен хиперинтензитет.

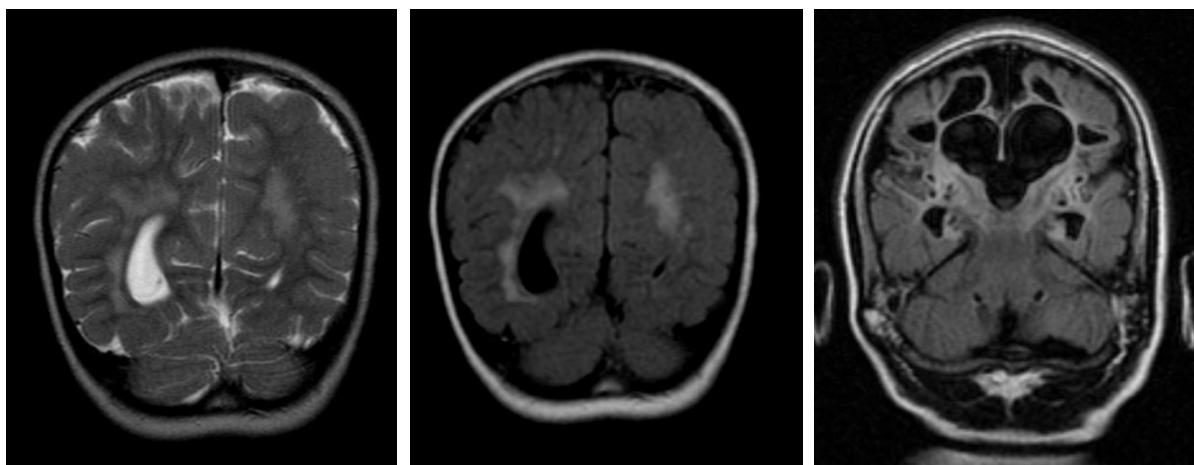
МРТ находките при пациентите от проучването са разнообразни и включват енцефаломалация, перивентрикуларна левкомалация, поренцефални кисти, мултикистична енцефалопатия, улегрия и атрофия. При някои от пациентите се наблюдава комбинация на находките, което е в съответствие с данните от проучванията на Shalak и Triulzi (7, 8). Резултатите са представени в Табл. 1.

Табл. 1. Находки при магниторезонансна томография при хипоксично – исхемична енцефалопатия у деца с епилепсия

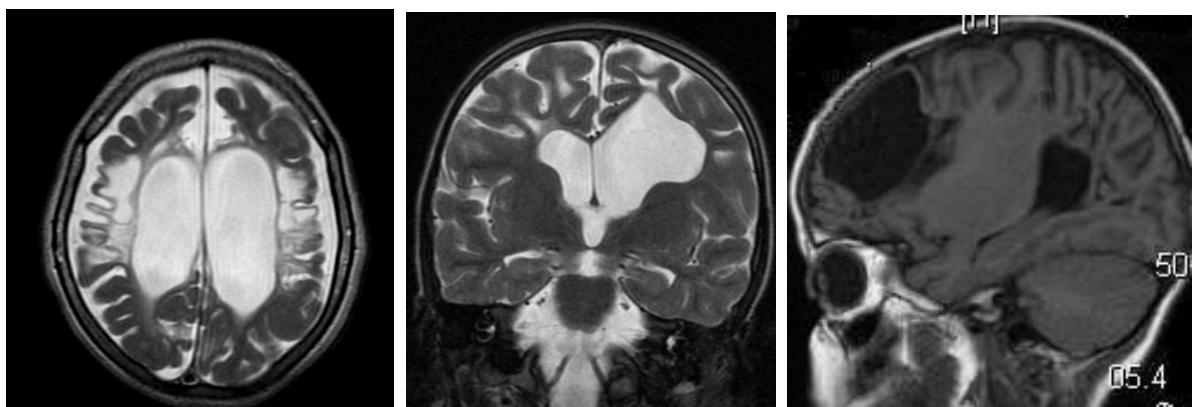
МРТ находки	Брой пациенти
Поренцефални кисти	3
Мултикистична енцефалопатия	3
Перивентрикуларна левкомалация	4
Перивентрикуларни зони на повишен сигнален интензитет	2
Улегрия	2
Атрофия	5

Прилагането на протокол на изследване според клиничните данни и резултатите от ЕЕГ изследването осигури изобразяване на изменения при всички пациенти. На фиг. 1 и фиг. 2 са представени МР измененията при част от пациентите.

Системният подход при описание на МР образите се изгражда върху оценката не само на обема паренхим като цяло (наличие или липса на атрофия и вентрикуломегалия) и на патологичните сигнални промени. Детайлно са прегледани образите в различни равнини за установяване на кистична дегенерация на сивото и бялото мозъчно вещество – перивентрикуларно и субкортикално както и за установяване на малформации в кортикалното равнище и нарушения в миелинизацията.



Фиг. 1А, 1Б, 1В. Перивентрикуларна левкомалация, **1А** Коронарна T2 секвенция, **1Б** коронарна FLAIR секвенция, **1В** мултикистична енцефалопатия, коронарна FLAIR секвенция.



Фиг. 2А. мултикистична енцефалопатия, аксиална T2 секвенция, **2Б, 2В** поренцефална киста, комуникираща с вентрикул, **2Б** коронарна T2 секвенция, **2В** сагитална T2 секвенция.

Основните трудности при диагностиката в невропедиатрията са свързани с промените при миелинизация на главния мозък. От раждането до шестия месец матурациите на миелина се оценяват на T1W секвенцията. От 6 месеца до 2 години T2 образите са по-информативни, но при деца с нарушен и забавен нервно-психическо развитие или съмнения за смутена миелинизация винаги се провеждат T1 и T2 секвенции в аксиална равнина. В нашето проучване при децата под две годишна възраст нарушена мие-

линизация сме установили при пациентите с епилепсия и ментална ретардация.

Системният подход при описанието е необходимо условие за установяване на всички МР находки и изключване на съчетанието им с малформации в развитието на мозъка и изоставане в миелинизацията. Корелацията с ЕЕГ данните спомогна за диференциране на епилетогенните и неепилептогенните лезии, което е от значение при терапевтичния план и прогнозата за пациентите.

Изводи

MРТ при деца с ХИЕ изисква системен подход при описание на образите получени чрез прилагането на протокол на изследване, съобразен с клиничната находка. Двата процеса на получаване на качествени образи и анализирането им в съчетание с ЕЕГ данните са необходимо условие за установяване на епилепто-генните лезии.

Библиография

1. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361:736-42.
2. Barkovich AJ. Pediatric neuroimaging. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005.
3. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004;351:1985-95.
4. Barkovich AJ. The encephalopathic neonate: choosing the proper imaging technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:1816-1820.
5. Boichot C, Walker PM, Durand C, et al. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology* 2006;239:839-848.
6. Valk J, Vermeulen RJ, van der Knaap MS. Post-hypoxic-ischemic encephalopathy of neonates. In: Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. van der Knaap MS, Valk J. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2005; 718-48
7. Shalak L, Perlman JM. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant: current concepts. *Early Hum Dev* 2004;80:125-141.
8. Triulzi F, et al Patterns of damage in mature neonatal brain. *Pediatr Radiol* 2006;36: 608- 630.