

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛОВДИВ

МНД „АСКЛЕПИЙ”

ASCLEPIUS



# НАУКА И МЛАДОСТ

## Сборник научни съобщения от конкурсна сесия 2016

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

Пловдив 2016



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ –  
ПЛОВДИВ**

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

# **НАУКА И МЛАДОСТ**

Сборник научни съобщения  
от конкурсна сесия 2016 г.

Пловдив 2016

*Отговорни редактори:*

проф. д-р Виктория Сарафян, дм, дмн  
доц. д-р Делян Делев, дм

*Редактори:*

проф. д-р Мария Стойкова, дм  
ас. д-р Елеонора Христова

*Издателство*

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

**ISSN 1314-9229**

## **УВАЖАЕМИ СТУДЕНТИ, ДОКТОРАНТИ И ПРЕПОДАВАТЕЛИ,**

Щастлив съм да приветствам участниците и гостите в поредните „Дни на медицинската наука“ и в конкурса „Наука и младост“, организирани от Медицински университет – Пловдив.

Приветствам Вашия ентузиазъм и желание да представите своите научни постижения, да чуете водещи пленарни лектори и да обогатите своите знания в областта на динамичната медицинска наука.

С удоволствие се обръщам и към авторите на научни проекти, финансиирани от университета, които ще споделят своите постижения и резултати в традиционната Проектна сесия.

Уважаеми колеги, благодаря Ви, че успявате да поддържате търсещия дух и желанието за наука живо и неугасващо.

*Чл.-кор. проф. д-р Стефан Костянев, дмн*

**РЕКТОР**

## **DEAR UNDERGRADUATES, PhD STUDENTS AND ACADEMIC TEACHERS,**

It is my pleasure to welcome the participants and guests to the annual conference “Days of Medical Science” and the competition “Science and Youth” organized by the Medical University – Plovdiv.

I admire your enthusiasm and willingness to present your scientific achievements as well as to attend up-to-date plenary lectures and to expand your knowledge in different fields of dynamically developing medical science.

It is also my pleasure to address the authors of research projects funded by the University who will share their scientific results during the traditional Project session.

Dear colleagues, I appreciate that you manage to preserve your creative spirit and desire to keep science vivid and constantly improved.

*Corr. Mem. Prof. Stefan Kostianev, PhD, DMSc*

*Rector of Medical University – Plovdiv*

# Съдържание

---

Cervical Myoma Previa. Report of a Case .....	9
Anxiety and Stress Models in Rodents .....	12
Design of Lanthanide Complexes with Monensin: Structure and Applications .....	19
Establishment of the Chronic Mild Stress Protocol as a New Animal Model for the Medical University of Plovdiv.....	23
Personality in Online Self-presentation.....	28
Оценка на адреналната андрогенна продукция при пациенти на хронично лечение с метадон .....	32
Ефекти на арипипразол и оланзапин върху пасивно обучение и памет при експериментален модел на индиректна психостимулация с метилфенидат .....	36
Експресионен анализ на хипокси-индуцираната miR-21-3p при ларингеален карцином.....	43
Кожна сензитивност и фотосензитивност към алергени от стандартна епикутанна и фотоепикутанна серия .....	49
Проучвания върху контактната алергия сред медицински работници .....	53
Сухо око: микроструктурно изследване при синдром на Sjögren .....	57
Кератопатия при глаукома – микроструктурни доказателства .....	61
Дисфункция на Мейбомиевите жлези и диабет: микроструктурна оценка на живо чрез лазер сканираща конфокална микроскопия .....	65
Микроструктурен анализ на живо на дегенеративни изменения на конюнктивата.....	69
Клинично приложение на скала за определяне тежестта на метаболитния синдром като рисков фактор за съдови заболявания .....	73
Актуално състояние и съвременни тенденции при употребата на наркотични вещества .....	79
Проучване клиничното приложение на комплексен подход към лечението на хроничните рани на долните крайници.....	83
Локално приложение на автоложен кръвен serum при комплексното лечение на трудно зарастващи хронични рани на долните крайници – първоначални резултати....	88
Еволюцията в хирургичното лечение на острая калкулозен холецистит.....	94

Проучване на когнитивните функции при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза лекувани с интерферон-бета или глатирамер ацетат.....	99
Проблемно ревизионно тазобедрено ендопротезиране.....	106
Хирургична тактика и лечение на диабетното ходило.....	112
Екстракорпорална литотрипсия при конкременти в пикочния мехур.....	116
Видеоторакоскопска диагностика на блокиран бял дроб при малигнени плеврални изливи .....	120
A Rare Case of Kidney's Tuberous Sclerosis Complicated with Giant Retroperitoneal Haematoma and Haemoperitoneum .....	126
Acute Peritonitis as a First Clinical Presentation of Liver Hydatid Cyst – A Case Report ...	129
Необичайна инфекция в ложето на имплантиран пейсмейкър – клиничен случай.....	132
Мястото на синтетичните кожни заместители при лечение на изгаряне .....	136
Вродена двустраница аденоматоидна поликистоза на белия дроб при едномесечно дете /клиничен случай/ .....	141
APPLE-PEEL синдром с микроколон при новородено /клиничен случай/ .....	144
Проучване за адаптогенно действие на комбинации от растителни екстракти – Антистрес I и Антистрес II при модел на оствър стрес върху плъхове.....	148
Пазар на най-често използваните лекарствени продукти по лекарско предписание за облекчаване на болките от ревматоиден артрит за периода 2014 и 2015* год. ....	153
Маркетингов анализ на най-често предписваните перорални антидиабетни лекарствени продукти от групата на бигванидите за периода 2014 и 2015 г.* .....	159
Cybercrime & Cyberdeviance .....	164
Анализ на честотата на предтерминното раждане в АГ клиника към УМБАЛ „Св. Георги“ – ЕАД гр. Пловдив за тригодишен период.....	169
Зашо не винаги е ефикасна хепатит В вирусната ваксина .....	174
Качество на живот в Югозападен регион – предварителни резултати по пол и възраст от репрезентативно проучване с EQ-5D .....	179
Предиктори на качеството на живот при захарен диабет тип 2 .....	183
Очно здраве при децата – мисията е възможна или...? .....	188
Лазерна фотодинамична терапия за оздравяване на гингивалните тъкани и подготовка на венечната стена преди снемане на отпечатък.....	191

Снемане на отпечатък за щифтови пънчета при дълбоко подвенечно фрактурирани зъби след изрязване с хирургичен лазер и с керамичен борер .....	196
Лечение на декубитални язви след подвижно протезиране с помощта на лазерна фотодинамична терапия с EmunDo® (индоцианиново зелено). Клиничен случай.....	201
Биопсия на слюнчени жлези при синдром на Sjögren – има ли безусловни индикации? .....	205
Влияние на дебелината на керамиката върху цвета на CAD/CAM мостови конструкции (клиничен случай) .....	209
Дентален страх в периода на средна детска възраст – роля на родителите, пола и възрастта.....	212
Качеството на живот като фактор на съвременната концепция за орално здраве в детската възраст .....	217
Влияние на хиперкапнията върху вариабилността на сърдечната честота в нормоксична и хипоксична среда .....	221
Doppler на маточни артерии в I и II тримесец като предиктор на патологични състояния на бременността .....	226
Множествена склероза: оценка на микроструктурата на ретината с оптична кохерентна томография.....	228
Евапоративно сухо око – динамично проследяване чрез лазер сканираща конфокална микроскопия .....	232
Синдром на лакримална дисфункция и бременност.....	236
Невропатологични изменения при употреба на стимуланти.....	240
Хистохимично и морфометрично изследване на измененията в аортната стена при стареещи плъхове под влияние на Aronia melanocarpa .....	246
QuickFISH метод за бърза идентификация на стафилококки от хемокултури .....	251
Ролята на интерлевкин-6 за редукция на съдовия риск и овладяване на съдовото възпаление при артериита на Такаясу .....	258
Антибиотична резистентност и серотипова характеристика на клинично значими <i>Streptococcus Pneumoniae</i> , изолирани за периода 2009 – 2015 г. в УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив .....	262
Рядък случай на ботроиден рабдомиосарком на цервикалния канал с хетероложни елементи у 39-годишна жена .....	269
Аномалии в развитието на Мюлеровия канал като случайна находка при постменопаузални жени .....	271

Placenta praevia accreta – подценявано усложнение след предходно елективно цезарово сечение – клинични случаи .....	272
Взаимовръзки между адипокини и железна хомеостаза .....	274
Системата тиоредоксин/тиоредоксин редуктаза (Trx/TrxR) при ревматоиден артрит .	279
Фетопатологичното изследване – възможност за диагностициране на туберозна склероза на Бурневил.....	282
Морфологичен анализ на метастатичното разпространение при светлоклетъчен карцином на бъбреца.....	286
Skin Involvement in Hodgkin's Lymphoma – a Case Report and Review of the Literature .....	292
Rare Arteries as Vestiges of the Lateral Branches of the Dorsal Aorta.....	295
Нервопсихични отклонения при болни със системен лупус еритематодес, установени чрез тест на Гийсен .....	298
Миеломенингоцеле тораколумбалис феталис .....	301
Bcl-2 and Bax Expression in Papillary Thyroid Carcinoma .....	305
Максимално време до изтощение на мъжки и женски плъхове, подложени на високолипидна високовъглехидратна диета.....	309
Decussatio Pyramidum, Chiasma opticum – Qua de causa? .....	314
Детска и юношеска смъртност – статистическо изследване на проблема .....	321
GELUR: the New Biomaterial .....	327
The Gap in Orthodontic Treatment .....	329
Lymphathic Tissue Involve in Light Transmision .....	333
Дилатативна кардиомиопатия: клиничен случай.....	338
Значение на някои анамнестични и демографски фактори за развитие на постпартална тиреоидна дисфункция .....	344
Тонзиларно малкомозъчно вклиняване след интоксикация с детергент .....	349
Експресията на ET-1 в миокарда на тренирани за издръжливост плъхове е зависима от андрогени .....	353
Ретроспективен анализ на резултатите от оперативното лечение на пациентите с протективна илеостомия при ниска предна резекция на ректума.....	359

Възможности на звуковата препарация при възстановяване на ендодонтски лекувани зъби с радикуларен щифт .....	362
Създаване на експериментална постановка за фотометрично изследване на антропометрични зависимости в сагитална и трансверзална равнина в анфас и профил.....	365
Информираност на лекарите по дентална медицина относно оралното здраве при активно спортстващи деца и юноши .....	369
Оценка на познанията на медицинските и денталните специалисти относно клинико-епидемиологичните характеристики на Легионерската болест.....	373
Хиперхолестеролемия и ранни когнитивни нарушения .....	381
Ехинококоза в детско-юношеската възраст.....	386
Класически и алтернативни подходи в лечението на хроничен простатит.....	391
Повлияване на процесите на обучение и памет от етифоксин при плъхове с диазепам-индуцирана амнезия .....	399
Ефекти на селективния 5HT1B/1D агонист золмитриптан и дихидроерготамин върху контрактилната активност на изолирана каротидна артерия от плъх.....	404
Букален път на въвеждане на лекарства: традиция или предизвикателство? .....	410
Сравнение на методите на екстракция на биологично активни вещества от корени на брей ( <i>Tamus communis L.</i> ).....	415
Пилотно проучване на отношението на потребителите към някои Омега ненаситени мастни киселини в хранителни добавки .....	419
Prohibited Substances for Professional Athletes in Sport: Review of World Anti Doping Code.....	424
Historical Review of Doping in Sport.....	432
Допуснати грешки при първична тазобедрена артропластика.....	437
Поведение при синдром на карпалния канал .....	442

# Cervical Myoma Previa. Report of a Case

---

Achilleas Giannoulakos, Firas Alrayes, Emir Sucuoglu

Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

## Introduction

Uterine leiomyomas (also known as myomas or fibromas) are benign smooth muscle neoplasms that typically originate from the myometrium and are the most common benign gynecological tumors. The incidence of uterine myomas increases with age. Their incidence among women of reproductive age is generally cited as 20 to 25% (and up to 60% of women of African descent) (1), but has been shown to be as high as 70 to 80 percent in studies using histologic or sonographic examination (2). In most cases, there are multiple fibroids and their size may vary in diameter (1 mm to > 20 cm) (3).

Increased mitotic divisions within the myometrium under the influence of estrogen and progesterone have been linked with uterine fibroids and raised estrogen levels have been associated with increased growth of fibroids (4). Also factors such as obesity appear to be involved in their development and growth (4). However, the exact reason behind the initiation of fibroid growth is unclear. Morbidity depends on size and position of the fibroids. Between 20 and 50% of women are symptomatic. Symptoms include bleeding disturbances (often heavy, prolonged, frequent and unpredictable bleeding), pressure symptoms (bladder and bowel symptoms, bloating, chronic pelvic pain and dyspareunia) and menstrual disturbances (polymenorrhea, hypermenorrhea and menorrhagia). There are different types of myomas depending on the location. All the myomas start their development as in-

tramural, but due to different direction of their growth they develop as submucosal, intramural or subserosal. Less frequently, they develop in the cervix or broad ligament and in rare cases in the peritoneum.

We report the clinical features and the management steps of a cervical myoma case.

## Case Report

A 27-year-old female patient (BMI: 18) gravida 1, para 0, abortus 0 (on the 6<sup>th</sup> gestational week) with no complains and no comorbidities and the physical examination showed no pathological findings. A myoma has been observed using ultrasound prior to pregnancy. It was a 2cm intramural type of myoma located on the anterior wall of the isthmic part of the uterus. The pregnancy progressed normally without any complications. The patient was monitored regularly with ultrasound investigations, where a steady but mild increase of the myoma was observed until the 20<sup>th</sup> gestational week (1 cm growth). The myoma grew in the direction of the cervix. After the 20<sup>th</sup> g.w. the patient developed anemia gravidarum with Hb close to 120 grams/L and the growth of the myoma was accelerated. It reached a diameter of 10 cm in the 36 g.w. The shape was round. The fetus' health was not affected but the myoma lead to a higher position of the presenting part (head – cephalic presentation) than usual because it was occupying almost all of the true pelvis. Because the myoma was situated lower than the fetal head in the birth canal and its big-

ger portion is occupying the cervix, it is called cervical myoma previa which is a rare manifestation of a myoma during pregnancy.

C-section in 38 g.w. was performed. The incision was made higher than normal, in transverse direction, above the isthmus, which was flooded by myofibroid tissue. Normal delivery was not an option because of the obstructed birth canal. Then, conservative myomectomy was performed because it was impossible to suture the uterus properly without removing the myoma. The accomplished preservation of the uterus is uncommon. The outcome was a healthy newborn, weighted 2950 grams with 48 cm height and APGAR score 8/10. The mother didn't not suffer from complications and had a physiological puerperium.

## Discussion

The prevalence of uterine myomas among pregnant women is approximately 2% (5) but is probably underestimated because of the limitations of physical examination in pregnant women and because of a lower diagnostic accuracy of sonography during pregnancy. Myomas are associated with a number of complications. Bleeding during the first trimester, placental displacement and/or abruption, fetal malpresentation, cesarean delivery, obstructed and/ or premature labor, miscarriages and postpartum hemorrhage. A review of pregnancy outcomes in 2065 women with myomas reported that placental abruption and breech presentation were each increased fourfold; first trimester bleeding and dysfunctional labor, twofold; and cesarean delivery, sixfold (5). Despite the relatively high prevalence of myomas, it is not clear whether they diminish fertility, other than by possibly causing miscarriage (5). "Sys-

tematic reviews have suggested reduced livebirth rates in women with both submucosal and intramural fibroids undergoing assisted conception treatment and those attempting natural conception. However, some dispute this association" (6).

The current evidence regarding the influence of pregnancy on uterine myomas is conflicting. Although it is a common belief that fibroid size increases during pregnancy there many different studies contrasting in results. There is a study indicating that fibroids enlarge during pregnancy regardless of their initial size or local factors (7). Other studies support that most fibroids do not exhibit a significant change in volume during pregnancy, although those that do increase in size tend to do so primarily in the first trimester (8) (9) or do increase but with a faster rate in the first trimester and a slowdown by mid-pregnancy (10). Then again, there is a study and a theory indicating the opposite, that fibroids commonly decrease in volume over the course of pregnancy (11). The theory is based on the fact that pregnancy is a progesterone-dominant state. Thus, it should provide an interlude from chronic estrogen exposure that discourages myoma development. In support of this, women giving birth at an early age, those with higher parity, and those with a more recent pregnancy all display lower incidences of myoma formation (2). Then, there is also a study indicating a combination of the two previously mentioned effects of pregnancy on myomas, an initial increase in size followed by a reduction (12). Finally, many are the supporters of the idea that the stimulatory effect of pregnancy on myoma growth is unpredictable. It is individualized to every woman and may grow, regress, or remain unchanged in size during pregnancy and with the possibility

of spontaneous myoma regression (13).

### Conclusions

Considering their increasing incidence, the uncertainty of their progression during pregnancy and their association with numerous and severe complications, it is very useful for the clinicians to know the exact way to manage myomas during pregnancy.

Close monitoring of the patient is recommended (twice per month). No additional monitoring required. Early detection of the complications is the only way to avoid bad outcome and damage to both the fetus and the pregnant woman. Pregnant women with myomas can delivery normally. C-section should be performed in cases with previous myomectomy (because of the scar, there is increased risk of spontaneous rupture), myoma previa, obstruction during labor or labor arrest. Myomectomy is only indicated on symptomatic nodules and the operation is scheduled 6 months to a year after the delivery. Myomectomy at the time of cesarean delivery is traditionally discouraged, because of higher risk of bleeding (14). Some recent studies though indicate that performing both operations at the same time is safe and a reasonable procedure. (15) (16) (17).

### Bibliography

1. AAGL. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas. JМИG. 2012 Mar; 19(2).
2. Hoffman BL. Pelvic Mass. In Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Williams Gynecology.: The McGraw-Hill Companies; 2008.
3. Norwitz ER, Schorge JO. Benign disorders of the upper genital tract. In Norwitz ER, Schorge JO. Obstetrics and Gynecology at a Glance: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 29.
4. Pitkin J, Peattie AB, Magowan BA. Uterine fibroids. In Pitkin J, Peattie AB, Magowan BA. Obstetrics and Gynecology: An Illustrated Colour Text.: Churchill Livingstone; 2003. p. 118, 119.
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Neoplastic Disorders. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrics. 24th ed.: McGraw-Hill Education; 2014. p. 1224, 1225, 1226.
6. Amanda J, Valentine A. Modern management of fibroids. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 2016 May; 26(5).
7. Vivo AD, Mancuso A, Giacobbe A, Savasta LM, Dominici RD, Dugo N, et al. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011 March; 37(3).
8. Lee HJ, Norwitz ER, Shaw J. Contemporary Management of Fibroids in Pregnancy. Reviews in Obstetrics & Gynecology. 2010; 3(1).
9. Ouyang D, Economy K, Norwitz E. Obstetric complications of fibroids. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2006 March; Volume 33(1).
10. Ciavattini A, Carpini GD, Clemente N, Moriconi L, Gentili C, Giuseppe JD. Growth trend of small uterine fibroids and human chorionic gonadotropin serum levels in early pregnancy: an observational study. Fertility and Sterility. 2016 May; 105(5).
11. Ahmad OH, Asaad R, Berman J, Marjorie CT, Blackwell S, Michael PD. Volume change of uterine myomas during pregnancy: Do myomas really grow? JМИG. 2005 September; 13(5).
12. Eze C, Odumeru E, Ochie K, Nwadike U, Agwuna K. Sonographic assessment of pregnancy co-existing with uterine leiomyoma in Owerri, Nigeria. African Health Sciences. 2013 June; 13(2).
13. David M, Adams L, Stupin J. Natural Size Development of Myomata - Ultrasound Observational Study of 55 Premenopausal Patients. Geburtshilfe und Frauenheilkund. 2014 Jan; 74(1).
14. Sparić R, Guido M, Tinelli A. Cesarean myomectomy and possible risk factors for admission to intensive care unit - a retrospective study. Ginekologia Polska. 2015 Octomber; 86(10).
15. Sullivan RO, Abder R. Myomectomy at the time of cesarean delivery. Irish Journal of Medical Science. 2015 November.
16. Incebiyik A, Hilali N, Camuzcuoglu A, Vural M, Camuzcuoglu H. Myomectomy during caesarean: a retrospective evaluation of 16 cases. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2014 March; 289(3).
17. Kwon D, Song J, Yoon K, Lee K. The safety of cesarean myomectomy in women with large myomas. Obstetrics and Gynecology Science. 2014 Sep; 57(5).

# Anxiety and Stress Models in Rodents

---

Eleni Papagianni<sup>1</sup>, Liliya Vasileva<sup>2,3</sup>

Supervisor – Darinka Dimitrova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>3</sup>Department of Pharmacology and Drug Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv

## Introduction

Depression and anxiety are extremely common in general population. The prevalence of anxiety disorders is much higher than for depression disorders [1].

Anxiety occurs when the organism anticipates a threat to its homeostasis. It is an emotional state often characterized by apprehension, uneasiness and dread. Main physical symptoms include: palpitations, breathlessness, tightness in the chest, trembling and flushing. Anxiety can be felt as normal response to everyday emotionally or mentally stressful situations. In contrast, anxiety disorders are characterized by an irrational fear of everyday situations that pose minimal or no real threat. People may suffer from chronic anxiety (eg. generalized anxiety disorder, panic disorder) or anxiety in response to certain triggers (eg. social anxiety disorder, post-traumatic stress disorder) [2].

Depression is a state of low mood and aversion to activity that can affect individual's thoughts, behavior, feelings and sense of well-being. Symptoms of depression include: depressed mood, anhedonia, altered appetite, nervousness and irritability [1].

Both psychopathologies are developed by a complex interaction between genetic predisposition and stressful life experiences [1]. Stress is defined as the response to any threat of homeostasis and stressor is con-

sidered any stimulus that results in this response. Stressor can be either physical or psychological in nature [1, 3]. Physical stressors require physical responses and the body returns to homeostasis once the threat is gone. In contrast, psychological stressors are found in everyday lives while we are trying to meet demands [4, 5]. Stress can be chronic (i.e. caused by persistent, long lasting stressor) or acute (i.e. caused by a short lasting and one time stressor). Anxiety and stress models in rodents have shown that acute stress has facilitating effect on memory and spatial learning, while chronic stress can enhance the development of psychiatric disorders (eg. depression and anxiety [1]). In addition, stress does not affect each individual the same way. Environment, life events and genetics play fundamental role in individual's tolerance to stress. Thus, when an individual perceives a stimulus as stressful a physiological and behavioral response will be presented. The stress response is a complex network of events, which is directed via interlinked pathways [1, 3]:

- Endocrine: through the hypothalamic pituitary adrenal axis (HPA)
- Neural:
  1. through locus coeruleus-noradrenergic system (LC-NA)
  2. through sympatho-adrenal medullary system (SAM)

- Chemical messengers: cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 $\beta$ ), BDNF, etc.

## **Brain regions involved in stress and anxiety**

### **1. Hypothalamic pituitary axis:**

The endocrine stress response begins with activation HPA axis. Neurons in hypothalamus release CRH, which then stimulates the release of ACTH into the bloodstream, resulting in secretion of glucocorticoids from adrenal cortex. Glucocorticoids possess anti-inflammatory effect and are important for maintaining homeostasis. Corticosterone is released in rats, while cortisol in humans. Cortisol is beneficial to short-term responses, while long-term exposure can cause damage to hippocampus, associated with many different psychiatric disorders. During stress response, HPA axis function increases, leading to high glucocorticoid levels. Brain regions such as amygdala, hippocampus, prefrontal cortex are also involved in the stress-response, and they are found to be all interconnected and modify the HPA axis function [1, 4, 5].

### **2. Amygdala**

They are involved in maintenance of normal function of HPA axis and are responsible for development, storage and expression of fear memory. Amygdala consists of 3 different regions:

- *Central nucleus*: expression of fear, activation of fear responses, risk assessment behaviors. It contains CRH neurons and has connections with the bed nucleus of stria terminalis (BNST). It activates HPA axis by decreasing inhibitory signals in hypothalamus.

- *Basolateral amygdala (BLA)*: fear conditioning. It receives information from hippocampus, thalamus and sensory cortical

areas. It sends projections to central amygdala and prefrontal cortex.

- *Medial amygdala*: social behavior, social learning, memory, aggression. It has connections with olfactory bulb and piriform cortex [1, 3].

### **3. Hippocampus:**

It plays fundamental role in stress response and declarative memory. It is sensitive to stressful experiences but changes in its structure are often reversible. Important function of hippocampus is negative feedback regulation of HPA axis, due to the expression of glucocorticoid receptors, which, when activated, they stimulate inhibitory control to hypothalamus. High levels of glucocorticoids in hippocampus lead to down-regulation of receptors which results to malfunction in the regulation of the HPA axis [1, 4, 5].

### **4. Ventromedial Prefrontal Cortex:**

It has been implicated in planning complex cognitive behavior, personality expression, decision making, and moderating social behavior. Its basic activity is considered to be orchestration of thoughts and actions in accordance with internal goals. It is essential for processing of stressful and emotional stimuli. The prefrontal cortex activates GABAergic neurons in the basolateral amygdala and it is active during fear extinction [1, 3].

### **Neurobiological changes due to stress**

Neuro-imaging studies have displayed gradual structural changes in patients with certain psychopathologies (eg. post-traumatic syndrome, panic disorder, social phobias, generalized anxiety disorder), in which activity of Amygdala is exaggerated and during adverse experiences undergoes increase in size [1].

From the other hand, discrepancies in

changes in Hippocampus are presented in response to chronic and acute stress. Chronic stress reduces hippocampal volume and dentate gyrus, while acute stress produces excitatory effects [1].

Depressed patients exhibit hyperactivity of the HPA-axis as well exaggerated responses of ACTH and cortisol. Patients with social phobias, anxiety and panic disorders elucidate decreased binding capacity in 5-HT1a receptors, making them target for treatment against many psychopathologies. SSRIs increase serotonin's concentration in the synapse, thus being capable to fight against desensitized 5-HT receptors [1].

However, NMDA receptors became an important area of study in regard to the effects of stress in special learning and memory through conditioning experiments. It is suggested that during periods of stress NMDA are activated [6].

### Rodent Models of stress and anxiety

Researchers use animal models (mainly rodents) in order to study the effects of stress through behavioral and physiological mechanisms and to discover which brain regions are involved. Animal models are important tools for investigating the etiology of depression, as well as progress in the development of effective therapeutic targets for its treatment [7]. Most commonly Pavlovian fear conditioning experiments are performed, in which a conditioned stimulus (CS) is paired with an aversive unconditioned stimulus (US). After repeating the pairing many times, the organism exhibits a conditioned response (CR) to the conditioned stimulus when the CS is presenting alone. It is found that the shorter the interval between the CS and the US, the stronger and quicker the conditioned response (CR)

is learned. Also, it is found that if the CS is repeatedly presented without the US stimulus, then the conditioned fear response will decrease over time or disappear, leading to fear extinction [3, 8].

Laboratory rodents can experience different stressors, which may be either physical or psychological. It is worth to be mentioned that different stressors activate different neurobiological mechanisms. Experimentally, the outcome of stress exposure is influenced by several variables: 1. Nature of the stress (physical/systemic vs. cognitive/psychological), 2. Severity of stress, 3. Exposure parameters, 4. Degree of predictability. Greater unpredictability reduces the probability of adaptive processes occurring upon repeated stress exposure and promotes the appearance of stress effects such as: brain monoamine utilization and behavioral changes [9].

#### A. Physical stressors:

**1. Restraint stress (immobilization):** It is very commonly used physical stressor, during the course of which movement is limited by placement of rodent in a plastic-chamber or immobilization bag. Two types of restraint stress exist: extreme and mild. In the extreme pattern, rodent is completely immobilized. While in the milder form, rats are placed in small cages that limit their movement and simultaneously restrain up to 6 rats (eg. Perspex restraint cage). The rats are not isolated from their group, thus eliciting milder psychological stress. Grooming behavior in rodents is considered as self-pacifying behavior and indicates claustrophobic feeling [1, 10].

**2. Electric footshock:** Electric footshock is more severe and can be applied using a metal electric grid to shock either the feet or the tail [1, 7, 10].

**3. Cold swim:** Forced swim at cold water temperature requires physical exertion in order to prevent a passive coping strategy by the rats [1, 7, 10].

**4. Exposure to high intensity noise:** High intensity noise exposure can be used as environmental stressor to mimic stress in everyday life [1, 7, 10].

**5. Chronic stress model** – chronic mild stress (CMS) or chronic unpredictable stress (CUS) is a paradigm in which the animals are stressed daily over period of weeks with mild unpredictable stressors. It can combine both physical and psychological stressors. Commonly used as an animal model for evaluating antidepressants [1, 7, 11].

#### **B. Psychological stressors:**

**1. Maternal separation:** It is a model of chronic-stress simulation, by mimicking an adverse childhood in humans that is commonly associated with the expression of psychiatric disorders in later life. Normally rodents remain with their mother until they are weaned (age of 21 – 30 days). The traumatic separation is done during the critical time of their development (2nd – 3rd week after birth), for 3 hours per day. This leads to changes in both behavioral and HPA-axis responses to stress, which persists during adulthood (i.e. decreased expression of glucocorticoid receptor in hippocampus and higher corticosterone levels) [1, 7, 8, 10].

**2. Social isolation:** Solitary housing can be potent stressor when performed in previously grouped-housed rodents for extended period (2 – 13 weeks). More susceptible to “isolation syndrome” are mainly female rodents, which afterwards present with: hyper-adrenocorticism, reduced body weight, aggression, alterations to learning and pain sensitivity, changes in dopamine

signaling, cardiac function and neurogenesis [1, 10, 12].

**3. Crowding:** Both crowded and isolated social environments are naturalistic stressors. High population density (> 6 rats/cage) is associated with “social competition”. This leads to physiological outcomes mainly in male rodents such as: changes in organ weights, hormone secretion, HPA-axis reactivity, pain sensitivity and cardiac function [1, 7, 8, 12].

#### **4. Social defeat:**

- Resident-intruder test – Social rejection and individual’s position in the social hierarchy has a profound implication for health [1]. Social defeat in rodents is induced by the resident-intruder test, in which the test subject is paired with a dominant resident in its home cage. Dominance may be assured by size, prior history of winning etc. Social defeat stress can be either acute or chronic and male rodents are more susceptible. As a result alterations in heart rate, hormone secretion, drug preference and disease susceptibility to occur [1, 7, 12]. Profound effect in the hippocampal structure and function, with reduction of volume due to impaired neurogenesis, are presented too [4, 5].

- Predator stress model is exposing the rodent to the presence of a cat as a natural predator or it can be also induced by exposing the rodent daily to cat’s odor. Its paradigm is similar to the resident-intruder test [7].

**5. Sleep deprivation:** It is performed by denying the rodent any opportunity to sleep by placing on a rotating drum. This type of stressor is controversial because it is quite severe [1].

#### **Quantifying stress response**

Specific experimental tests are used in

order to analyze and quantify stress behavior and also to assess the effectiveness of the anxiolytic/antidepressant agent (eg. SSRIs, SNRIs, TCAs, MAOIs) that was administered to rodents during the experimental study. Anxiety-like behavior is commonly measured by the following tests [2]:

1. **Open field test:** It is a standard behavioral model that assesses anxiety states in rodents. The anxious behavior of mice to avoid open, unprotected area relies on that they naturally fear open spaces, since this could expose them to predators. The preference for peripheral areas and the periodic freezing are behaviors that are notably measured. The apparatus consisted of floor with dimensions: 40 cm x 40 cm and height: 30 cms. The floor is divided into 16 squares equally. Prior to testing, the mouse is placed at the center of the floor and is allowed to acclimatize with the surrounding area for 2 min. Then its exploratory behavior is assessed by quantification of movement frequency and distance, considering the following parameters: 1) *Duration* (i.e. for which animal stays in the central square), 2) *Ambulation* (i.e. indicates the total number of squares crossed), 3) *Rearing* (i.e. indicates the total number of times the animal stands on its rear paws). Rodents, that crossed greater number of squares and finally spent more time exploring inner zones, are correlated with less anxiety levels. The potential exhibition of grooming behavior is considered as self-soothing mechanism in response to stress [8, 10, 13].

2. **Elevated plus maze test:** The maze consist of a platform in the shape of a plus sign (+), with two opposite arms open and the other arms closed along the sides. This platform is placed at a height of 0.5 m from the floor. The rat is placed in the center of

the plus. Its courage to enter the open arms, *versus* the relatively safer closed arms, is assessed in terms of: 1) Number of times the rodent entered an open or closed arm, 2) Time spent in the respective arms and 3) Behavior of rodent while is found in the arms (i.e. moving, sitting, rearing or grooming behavior). Reduced exploration of the open arms in maze is an indicator of anxiety. During the task, behavioral and physiological (eg. hormone levels) alterations are collected, being essential for rodent's condition assessment [8, 10].

3. **Forced swim test:** It is used to examine depressive-like behavior. A rat is placed in a tank of water so that it cannot touch the bottom with its paws and is allowed to swim for 10 – 15 min (Porsolt et al., 1978). A normal rodent will show an immediate burst response i.e. trying to escape or maintain movements necessary to keep its head above the water. Measurable behaviors are considered: the time spent struggling or being immobile. The immobility state is representative of helplessness, which is typical symptom of depression in humans, and it is quantified after the administration of corticosterone and antidepressants. Corticosterone increases the time spent immobile, while antidepressants (eg. MOIs, TCAs) decrease the duration of immobility in rodents in a dose-dependent manner. Administration of SSRIs leads to an active behavior of swimming, while after SNRIs climbing predominates [2, 8, 10].

4. **Tail suspension test:** It is conceptually similar to the FST, but maintains greater sensitivity and predictive validity. A mouse is suspended by the tail and observed for the extent of immobility vs. active movement. TST is based on the adoption of a passive response in a stress situation. It is widely used to detect potential

antidepressant effect of drugs. Acute anti-depressant administration prior to the test reduces immobility time [2].

**5. Barnes maze test:** It is used for analysis and assessment of spatial learning and memory. It consists of a round, white, 1.22 m table with 18 holes ( $d = 10$  cm) evenly spaced around the edge. One of the holes possesses an escape chamber (= “goal box”) underneath. The maze is placed in a room where visuo-spatial cues are found (e.g., file cabinet, storage cupboard), helping the rat to navigate. The previous experiments should have been done under low or normal stress levels, but aversive conditions were used to test memory and assess anxiety-related behavior. Evaluation of spatial memory is carried out by measuring: 1) *Latency* (i.e. the time that rat needs to find and enter the goal box) and 2) *Errors* (i.e. the number of wrong holes visited before finding goal box), 3) *Distance moved* and 4) *Velocity*. After acute stress, facilitating effect on memory tasks occurs, thus both latency and errors are decreased. While after chronic stress, deficits in the performance of test are presented due to potential damage to hippocampus [14].

**6. Morris water maze navigation task:** It is used in behavioral neuroscience to evaluate spatial learning, memory and cognitive flexibility. The apparatus consists of a pool (1.70 m diameter and 0.35 m depth), filled with tempera-opaque water till 0.31 m, which is divided into 4 quadrants (N, S, W, E) with a hidden platform submerge just below the watersurface. Rodent learns to escape by locating the platform with the help of visual cues. Training phase consists of 4 trials/day performed for 5 consecutive days with inter-trial interval 15 – 20 min. Rodents are trained to locate the platform when they placed from different

pseudo-random starting positions. They are allowed navigating in maze for 60 s and spending 15 s on the platform. In recording phase, the platform is removed or placed in a different quadrant. The subject is allowed to swim for 60 s in order to assess spatial learning. Recording parameters are: 1) *Escape latency* (i.e. time rodent takes to find the platform), 2) *Thigmotaxis duration* (i.e. tendency to navigate close to maze-walls), 3) *Distance and paths followed* and 4) *Velocity*. In this way, the integrity of hippocampus is evaluated after chronic stress, drug intoxication or traumatic brain injury [8, 15].

## Conclusion

Conclusively, the contribution of stress, anxiety and depression models is fundamental in comprehension of neurobiological mechanisms and brain regions involved in acute and chronic stress responses, and subsequently essential in evaluation of effectiveness of treatment approaches.

## Bibliography

1. Atchley D. The Time-Course of the Effects on Behavior in Rodents. Illinois: Lake Forest College; 2011.
2. Duman CH. Models of Depression. In: Litwack G, editor. Hormones of the Limbic System, Vitamins and Hormones. Volume 82. UK: Elsevier Inc; 2010. p. 1-21.
3. Clouse RR. The Effects of “Stress Inoculation” on Anxiety-related Behaviors in a Rodent Model. Michigan: Andrews University; 2014.
4. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2015 Jan 16];87(3):873–904. Available from: <http://physrev.physiology.org/content/87/3/873.full-text.pdf+html>
5. McEwen BS. The brain is the central organ of stress and adaptation. *Neuroimage* [Internet]. 2009 Sep [cited 2016 Apr 27];47(3):911–3. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2731652/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2731652/)
6. Baker KB, Baker KB, Kim JJ, Kim JJ. Effects of Stress and Hippocampal NMDA Receptor Antagonism on Recognition Memory in Rats. *Learn Mem*.

- 9:58–65.
7. Abelaira HM, Réus GZ, Quevedo J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35 Suppl 2:S112–20.
  8. Buccafusco JJ. Methods of behavioral analysis in neuroscience. Second Edition. Florida: CRC Press; 2009.
  9. Beery AK, Kaufer D. Stress, social behavior, and resilience: Insights from rodents. *Neurobiol Stress* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;1(1):116–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.10.004>
  10. Smith C. Using Rodent Models to Simulate Stress of Physiologically Relevant Severity: When, Why and How. In: Qian X, editor. Glucocorticosteroids-New Recognition of our Familial Friend. InTech; 2012. p. 211-230.
  11. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural- neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology.* 2005;52(2):90–110.
  12. Blanchard RJ, McKittrick CR, Blanchard DC. Animal models of social stress: Effects on behavior and brain neurochemical system. *Physiol& Behav.* 2001 Feb; 73: 261-271.
  13. Walsh RN, Cummins RA. The Open-Field Test: a critical review. *Psychol Bull* [Internet]. 1976 May [cited 2016 Apr 7];83(3):482–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582919>
  14. Sunyer B, Patil S, Höger H, Lubec G. Barnes maze, a useful task to assess spatial reference memory in the mice. *Nature protocols.* 2007; 390.
  15. Vorhees, Charles V; Williams, Michael T. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature protocols.* 2006; 1 (2): 848-58.

# Design of Lanthanide Complexes with Monensin: Structure and Applications

Ahmed Nedzhib<sup>1</sup>, Margarita Zhelyazkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University “St. Kl. Ohridski”

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

## Introduction

Polyether ionophores (“ion carriers”) represent a large group of biologically active compounds produced by *Streptomyces spp.* which coordinates metal ions giving rise to electrically neutral complexes able to cross cell membranes. Chemically speaking, ionophores are derivatives of monocarboxylic acids and consist of alkyl-rich heterocyclic ether containing rings. The external alkyl substituents provide high lipophilicity, while an internal hydrophilic cavity binds metal ions due to ether oxygen atoms and hydroxyl functions. When metal complexes penetrate bacteria’s cell membrane, they further dissociate releasing the metal ion. This process causes disturbance in the intracellular cation balance which activate some intracellular metal homeostatic processes thereby disrupting energy depending processes, which leads to ultimate cell death [1].

Because of their affinity towards monovalent metal ions, antibiotics such as Monensin are known as “monovalent polyether ionophores”. On the other hand, it has been demonstrated that biological activity of Monensin depends on the presence of biometal (II) ions and it was proved that ligand forms several type of complex species [2-6]; Monensin is also capable to complex heavy metal ions and there is potential to use it as a detoxifying agent [7].

The knowledge on coordination chemistry of Monensin could be further extended studying its potential to bind metal ions of higher oxidation state. This led to the current research on evaluation of its complexation towards trivalent metal ions ( $M = La, Nd, Gd$ ) from lanthanide group. Behaviour of Monensin in solution and solid state was studied by means of various spectroscopic methods; the antimicrobial activity of structurally characterized complex species was also evaluated.

## Material and methods

Sodium Monensin was cordially supplied by Biovet Ltd. (Peshtera, Bulgaria). Et<sub>4</sub>NOH (40% in water) and metal (III) salts were purchased from Fluka. Synthesis of complexes of Monensin was as follows: to acetonitrile solution containing MonH.H<sub>2</sub>O (0.3 mmol) and Et<sub>4</sub>NOH (0.3 mmol) corresponding metal salt (0.1 mmol) was added. Reaction mixture was stirred for 1 h at r.t., precipitates formed were filtered off, washed with MeCN and dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Synchrotron Radiation Circular Dichroism (SRCD) spectra were recorded at the AU-CD beam line SRCD facility, part of the ASTRID2 storage ring at the Institute for Storage Ring Facilities (ISA), University of Aarhus, Denmark [8]. To methanolic solutions containing equivalent amount of MonH.H<sub>2</sub>O and Et<sub>4</sub>NOH

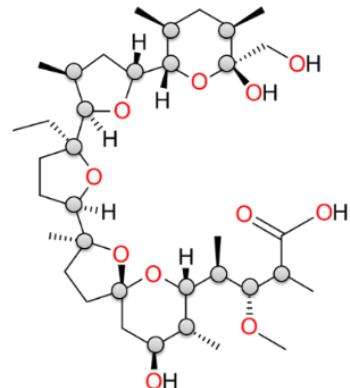
solution of corresponding trivalent metal salts was added to obtain series of mixtures varying from 1 – 9 to 3 – 1 metal-to-ligand molar ratio. Concentration of the ligand was kept constant at 20 mM. Infrared (IR) spectra of compounds were recorded on Nicolet 6700 FT-IR spectrophotometer, Thermo Scientific ( $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ ) in KBr pellets. Electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) was performed on Bruker-MICROTOF-Q II spectrometer.

Antimicrobial properties of Monensic acid, metal complexes and metal salts were studied against Gram(+) - bacteria using double layer agar hole diffusion method. Microorganisms *Bacillus subtilis* 1709 (ATCC 6633) and *Bacillus cereus* 1085 (FDA strain PCI 213, *Bacillus mycoides*) were obtained from the National Bank for Industrial Microorganisms and Cell Cultures (NBIMCC, Bulgaria). Screening was performed by determining the minimum inhibitory concentration (MIC,  $\mu\text{M}$ ) defined as the lowest concentration of compound inhibiting the visible growth of the strain. The diameter of inhibition zones was measured on the 24<sup>th</sup> hour after the inoculation at 23 – 25°C. All determinations were performed in triplicate and confirmed by three separate experiments. All equipment and culture media were sterile.

## Results and Discussion

The ability of Monensin (Fig. 1) to bind trivalent metal ions in solution was studied by SRCD spectroscopy, which was found to be suitable technique to evaluate behaviour of Monensin (as chiral molecule) in methanolic solutions [8]. For purposes of SRCD experiments series of solutions containing various metal-to-ligand molar ratio was prepared and changes occurring in the spectrum of deprotonated ligand

(Et<sub>4</sub>NMon) were monitored within the range of 170 – 300 nm.



**Fig. 1.** Chemical structure of Monensic acid with pointed chiral centers

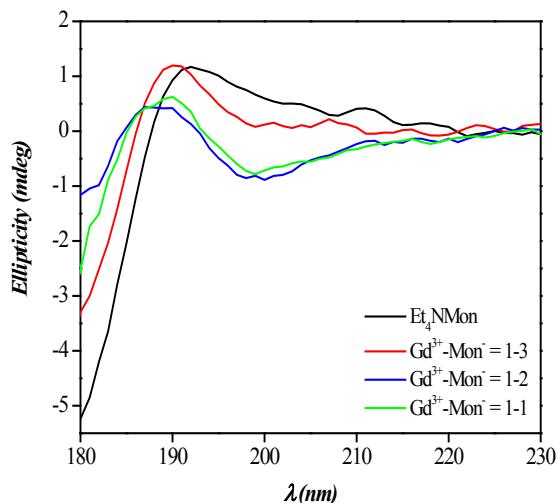
Monensinate anion possesses positives signals within 190 – 245 nm range with an intensive band at 195 nm and a shoulder at 218 nm. The addition of increasing amount of corresponding lanthanide ion ( $M^{3+}\text{-Mon}^-$  molar ratio varying from 1 – 9 to 1 – 3) leads to decreasing of intensity of the signal at 218 nm accompanied by a shift of positive band from 195 nm to 190 nm. In the presence of additional amount of metal ions ( $M^{3+}\text{-Mon}^- = 1 - 2$ ) the SRCD spectrum consists of a positive and negative signals at 187 nm and 200 nm, respectively, while further increasing of metal ion concentration ( $M^{3+}\text{-Mon}^- = 1 - 1$ ) leads to observation of third type of spectrum with positive band at 190 nm and a negative one at 199 nm, respectively. The shape and intensity of that spectrum does not change in the presence of excess of metal ions.

From experimental data observed it can be concluded that Monensin reacts with trivalent metal ions in methanolic solutions to undergo formation of several complex species depending on metal-to-ligand molar ratio:

- Neutral complex  $[M(\text{Mon})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$  in the presence of excess of Monensin;

- Positively charged complex ions of composition  $[M(Mon)_2(H_2O)_2]^+$  and  $[M(Mon)(H_2O)]^{2+}$  at higher metal-to-ligand molar ratio.

The presence of water molecules was proposed based on previous studies of crystal structures of Monensin monohydrate and its complexes with divalent metal ions. Representative SRCD spectra of Monensinate anion and three complex species with gadolinium (III) ions are shown on Fig. 2.



**Fig. 2.** SRCD spectra of  $Et_4NMon$  (black) and  $Gd^{3+}$ -containing complex species  $[Gd(Mon)_3(H_2O)_3]$  (red),  $[Gd(Mon)_2(H_2O)_2]^+$  (blue) and  $[Gd(Mon)(H_2O)]^{2+}$  (green)

We isolated neutral complexes  $[M(Mon)_3(H_2O)_3]$  in solid state and characterized them by various spectroscopic methods. In the IR-spectrum of Monensic acid the bands at  $3530\text{ cm}^{-1}$  and  $3340\text{ cm}^{-1}$  were assigned to the stretching vibrations ( $\nu_{OH}$ ) of water molecule and hydroxyl groups, respectively, both engaged in the formation of H-bonds. Very characteristic single band at  $1700\text{ cm}^{-1}$  is due to the presence of carboxylic group. Comparison of Monensic acid IR data with those observed for lanthanide-containing species shows

significant differences to confirm formation of metal complexes:

- a broad band was observed within  $3550 - 3400\text{ cm}^{-1}$  and was assigned to the presence of water molecules and OH-groups from Monensin fragment bound to the metal center;

- the band at  $1700\text{ cm}^{-1}$  was replaced by two bands at  $1560\text{ cm}^{-1}$  and  $1420\text{ cm}^{-1}$  due to stretching vibrations of deprotonated carboxylic moiety ( $\nu^{as}(COO^-)$  and  $\nu^{sym}(COO^-)$ ), respectively);

- from the difference between asymmetric and symmetric stretching vibrations of carboxylate anion ( $\Delta\nu \sim 140\text{ cm}^{-1}$ ) a monodentate coordination mode of the ligand was proposed.

Further we studied Monensin coordination species by ESI-MS technique. Spectra are complicated and contain a number of signals due to the separation of water molecules, ligand anion, or attraction of sodium ions. Various lanthanide-containing species due to association/dissociation processes are observed as well. By ESI-spectroscopy the main fragment of the complexes  $[M(Mon)_3]$  was confirmed to exist which is in accordance with the composition suggested for neutral lanthanide derivatives of Monensin.

Based on results obtained as well as on data available for complexation of Monensin towards divalent metal ions, it is proposed that lanthanide ions form mono-nuclear complex species. Ligand is acting in a bidentate coordination mode through deprotonated carboxylic group (bound monodentately to the metal ion) and hydroxyl group, located at the other end of Monensin molecule. The closed structure (“head-to-tail” cyclization) is in addition secured by coordination of water molecule insight of each ligand cavity participating in

various hydrogen bonds. It is suggested that water is also coordinated to the trivalent metal ion.

Antibacterial activity of Monensic acid, metal complexes  $[M(\text{Mon})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$  and metal salts against Gram-positive microorganisms *B. subtilis* and *B. mycoides* was assessed using double layered agar diffusion method (Table 1). Metal salts are ineffective towards both microorganisms studied even when applied in high concentrations ( $\text{MIC} > 1.67 \text{ mM}$ ).

**Table 1.** Antimicrobial activity (MIC,  $\mu\text{M}$ ) of Monensin and its lanthanide complexes against test bacterial strains

Compound	<i>B. subtilis</i>	<i>B. mycoides</i>
MonH. $\text{H}_2\text{O}$	23.9	11.9
$[\text{La}(\text{Mon})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$	7.0	7.0
$[\text{Nd}(\text{Mon})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$	14	3.5
$[\text{Gd}(\text{Mon})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$	7.0	1.8

It can be concluded that although lanthanide ions do not belong to the biometals group and usually form less toxic compounds, their coordination improves bactericidal properties of Monensin to obtain more effective substances against *B. subtilis* and *B. mycoides*. In order to increase the knowledge on chemistry and biology of polyether ionophores and their coordination compounds it is necessary to extend the present research conducting *in vitro* and *in vivo* studies on various cell lines. Further experiments to obtain the differences in distribution of such complexes in normal and malignant tissues are prospective.

## Conclusion

Study on complexation of Monensin with selected lanthanide ions showed that depending on metal-to-ligand molar ratio antibiotic forms one neutral and two posi-

tively charged complex species. Formation of neutral coordination compounds was confirmed in solid state. Inclusion of lanthanide ions into the structure of antibiotic improves bactericidal activity of non-coordinated ligand against bacteria strains *B. subtilis* and *B. mycoides*. The new metal complexes are promising biologically active substances which theranostic potential, combining both therapeutic and diagnostic functions for oncological purpose should be further studied in details.

## References

1. Ben-Tal, N., et al. Theoretical calculations of the permeability of monensin–cation complexes in model bio-membranes. *Biochim. Biophys. Acta – Biomembranes* 2000; 1466: 221.
2. Dorkov, P., et al. Synthesis, structure and antimicrobial activity of manganese (II) and cobalt (II) complexes of the polyether ionophore antibiotic Sodium Monensin A. *J. Inorg. Biochem.* 2008; 102: 26.
3. Pantcheva, I. N., et al. Crystal structure and properties of copper(II) complex of sodium monensin A. *J. Inorg. Biochem.* 2009; 103: 1419.
4. Pantcheva, I. N., et al. First Divalent Metal Complexes of the Polyether Ionophore Monensin A: X-Ray Structures of  $[\text{Co}(\text{Mon})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  and  $[\text{Mn}(\text{Mon})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  and their Bactericidal Properties. *Curr. Drug Discov. Techn.* 2008; 5: 154.
5. Pantcheva, I. N., et al. First solid state alkaline-earth complexes of Monensic acid A (MonH): crystal structure of  $[\text{M}(\text{Mon})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  ( $\text{M} = \text{Mg}, \text{Ca}$ ), spectral properties and cytotoxicity against aerobic Gram-positive bacteria. *Biometals* 2010; 23: 59.
6. Pantcheva, I. N., et al. Nickel(II) and zinc(II) dimonensinates: Single crystal X-ray structure, spectral properties and bactericidal activity. *Inorg. Chim. Acta* 2010; 363: 1879.
7. Ivanova, J., et al. Crystal structures and spectral properties of new Cd(II) and Hg(II) complexes of Monensic acid with different coordination modes of the ligand. *Centr. Eur. J. Chem.* 2010; 8: 852.
8. Nedzhib, A., et al. Circular dichroism is sensitive to monovalent cation binding in Monensin complexes, *Chirality* 2016; 28: 420.

## Address for correspondence

Ahmed Nedzhib  
1, J. Bourchier blvd.  
1164 Sofia, Bulgaria  
tel. 02-8161446  
e-mail: Ahmed.Nedzhib@chem.uni-sofia.bg

# Establishment of the Chronic Mild Stress Protocol as a New Animal Model for the Medical University of Plovdiv

---

*L. Vasileva<sup>1,2</sup>, K. Saracheva<sup>1,2</sup>, E. Sucuoglu<sup>1</sup>*  
*Supervisor – D. Getova*

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>Department of Pharmacology and Drug Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv

## Introduction

Stress is usually defined as a state of disturbed homeostasis inducing somatic and mental adaptive reactions, globally defined as “stress response”, aiming to reconstitute the initial homeostasis or a new level of homeostasis after successful adaptation, i.e., allostasis [1]. There is wide consensus and support from preclinical and clinical data that stress exposure conceivably plays a causal role in the etiology of major depressive disorder (MDD) and depression-like disorders [2].

The nature of depression is still inadequately explained, even with current dominant theories of serotonergic dysfunctions and the excessive secretion of cortisol. Less than 40% of depressed patients achieve remission with the currently available antidepressants, which mainly target serotonin [3]. Thus, in order to reveal neurobiological targets for the development of new more effective and safer medications, there is a pressing need to identify pathophysiologic pathways relevant to depression [4].

Research into the mechanisms underlying antidepressant drug action must engage with two critical issues. First, antidepressant drugs are ineffective in

normal individuals. This means that the relevance of studies carried out in normal animals is questionable, and animal models of depression are indispensable research tools [5]. Second, the efficacy of antidepressants requires chronic treatment over a period of weeks. This means that if animal models are to be used to study antidepressant actions over a clinically relevant time scale, the behavioural symptoms induced by the model must persist for a period of weeks [4-7].

Nowadays, Chronic Mild Stress (CMS) or Chronic unpredictable stress (CUS) model is commonly used experimental model for evaluation the effectiveness of antidepressants. The CMS model was introduced in the 1980s by Katz et al. who used severe stressors on rats to trigger depression-like state [7]. The model has good predictive validity (behavioral changes are reversed by chronic treatment with a wide variety of antidepressants), face validity (almost all demonstrable symptoms of depression have been demonstrated), and construct validity (CMS causes a generalized decrease in responsiveness to rewards, comparable to anhedonia, the core symptom of the melancholic subtype of major depressive disorder) [8]. Overall, the

CMS procedure appears to be at least as valid as any other animal model of depression [4-9]. While the procedure operates reliably in many laboratories, it can be difficult to establish, for reasons which remain unclear. However, once established, the CMS model can be used to study problems that are extremely difficult to address by other means [7-9].

### Aim

Our aim was to establish the CMS as a new animal model for the department of Pharmacology and clinical pharmacology in collaboration with the department of Pharmacology and drug toxicology in the Medical University Plovdiv.

### Tasks

To complete our aim we planned two main tasks. First one was to modify the standard CMS procedure with different stressors which are commonly used for this model and also could be reliably performed in the laboratory conditions of the two departments of Pharmacology in the Medical University Plovdiv. Second one was to track the effectiveness of our modified protocol by using proper endpoint measures: changes in body weight, glucose preference and in the locomotor activity of the animals.

## Materials and Methods

### Animals

Twenty male Wistar rats with initial body weight ranging from 190 g to 230 g were provided by the Medical University Plovdiv Animal Facility (Medical University Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria). They were randomized into 2 groups – control group and CMS model group. Rats from the control group were housed in

standard laboratory conditions (23 – 25°C, 50 – 55% humidity, 12/12 h light/dark cycle) and were provided with food and water ad libitum. All experiments were carried out according to the guidelines for using laboratory animals in the EU – European community guidelines/ EEC Directive of 1986. Permission for the study was obtained by the Bulgarian Food Safety Agency №98/22.05.2014 and from the Ethic Committee of the Medical University Plovdiv №2752/09.11.2015.

### *CMS protocol*

The CMS procedure was modified from what previously described by others in order to be easily and effectively conducted in our laboratory conditions [7-15]. The rats from the CMS model group were stressed daily randomly with the following mild stressors for four weeks: reversed light/dark cycle, nipped tails, food deprivation, water deprivation, tilted cage, wet cage bedding, and loud noise (Table 1.). The control group was kept under standard laboratory conditions in separate room.

### *Behavioral tests – body weight, glucose preference test and open field test*

Body weight of the animals was measured on Mondays every week for calculation of body weight gain averages during the CMS period.

Glucose preference test involved a 24 h food and/or water deprivation, followed by offering of two bottles one with 1% glucose solution and one with water [12]. The animals were tested at the start of the experiment to record the baseline preference of the sweetened solution over water. The glucose preference tests trials were performed every Monday in order to use the food/water deprivation stressors in the protocol as stimulation for the test. Intake was measured by weighing the two pre-weighed

bottles at the end of the test. Glucose preference was calculated as a percentage of the volume of glucose intake over the total volume of fluid intake.

The spontaneous exploratory behaviour was measured in the open-field test, which was performed with minor modification from what described in the literature [16]. Automatic activity cage apparatus (Ugo Basile, Italy) with infrared detectors was used. Rats were placed individually in the centre of the open field to explore freely for a 5 min session. The horizontal locomotor activity and vertical activity were recorded. The apparatus was cleaned with detergent prior to each test session to remove any olfactory cues.

### Statistical analysis

Data management was performed using Microsoft Excel and SPSS 17.0 statistical software for Windows. All observed parameters were expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean (SEM) for each

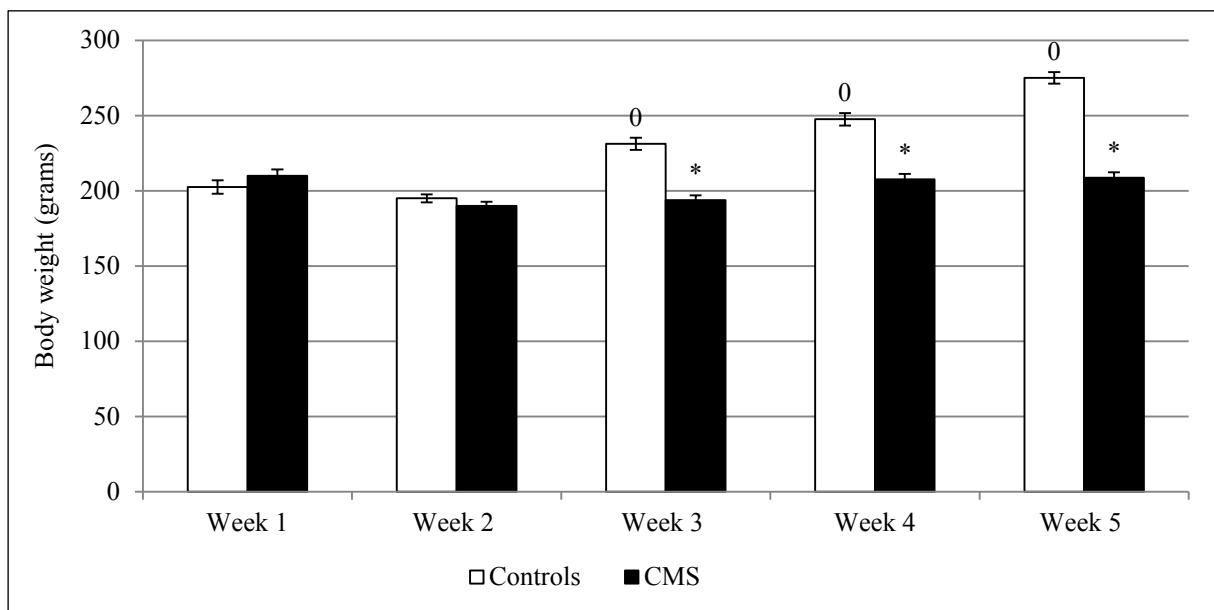
group. The Kolmogorov-Smirnov test was used as a normality test. Comparison between groups was carried out using one-way analysis of variance (ANOVA) for independent measures. Post hoc comparisons were carried out with Tukey HSD test. Comparison within groups was done using one-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures followed by Bonferroni post hoc test. A value of  $P < 0.05$  or lower was considered representative of a significant difference.

### Results and discussion

The control group showed gradual increase in their weight until the end of the experiment. The CMS group failed to gain weight during the experiment compared to control group. There was significant difference in the body weight between the two groups from week 3 till the end of the study (Fig. 1). This tendency was expected for the CMS model according to the available literature [6-12].

**Table 1.** Chronic Mild Stress protocol

Period	Procedure	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday
Week 1	CMS procedure	4 h Laud noise Sucrose test	12 h/12 h Reversed light/dark cycle	24h Wet bedding in the cage	24h Tilted cage 45°	Nipped tails for 10 min/rat	24 h Food deprivation	24 h Water deprivation
Week 2		12 h/12 h Reversed light/dark cycle Sucrose test	24 h Tilted cage 45°	Nipped tails for 10 minutes	24 h Wet bedding in the cage	4 h Laud noise	24h Water deprivation	24 h Food deprivation
Week 3		Nipped tails for 10 min/rat Sucrose test	12 h/12 h Reversed light/dark cycle	24 h Tilted cage 45°	4 h Laud noise	24 h Wet bedding in the cage	24 h Food deprivation	24 h Water deprivation
Week 4		24 h Tilted cage 45° Sucrose test	4 h Laud noise	24 h Wet bedding in the cage	12 h/12 h Reversed light/dark cycle	Nipped tails for 10 min/rat	24 h Water deprivation	24 h Food deprivation
Week 5	Testing	Locomotor activity test Sucrose test						

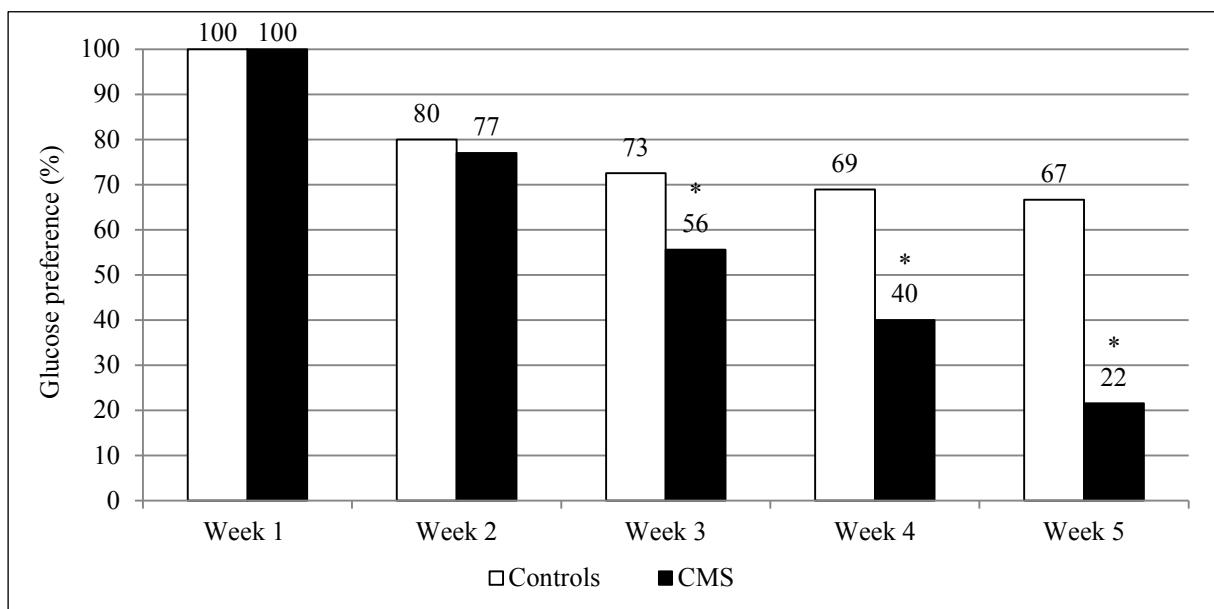


**Fig. 1.** Body weight changes (<sup>0</sup>p < 0,05 vs first day control, \*p < 0,05 vs same day control)

The control group showed slight decrease in their glucose preference until the end of the experiment. This tendency could be explained with natural habituation to the sweet solution. The CMS group showed significantly sharper decrease in the glucose preference during the experiment compared to control group (Fig. 2).

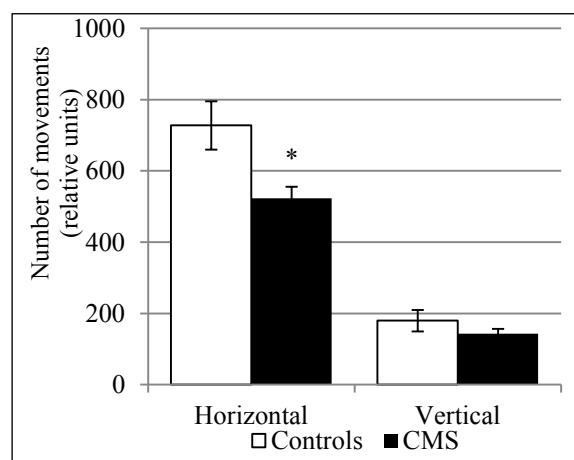
Glucose preference test is used as in in-

dicator of anhedonia – defined as a lack of interest in rewarding stimuli, which is one of the core symptoms in depression. In this task the animal interest in seeking out a sweet rewarding drink relative to plain drinking water was assessed. A bias toward the sweetened drink is typical, failure to do so is indicative of anhedonia/depression [6-12].



**Fig. 2.** Glucose preference in percentage (\*p < 0,05 vs same day control)

On the open field test rats from the CMS group decreased their horizontal activity, but the vertical activity was not changed (Fig. 3). Horizontal activity is indicative for the locomotor activity and the spontaneous exploratory behavior of the animals. Other authors have also found decreased locomotor activity in rat after CMS procedure [7-15]. The vertical activity is representing as the number of rearings and is indicative for anxiety [16].



**Fig. 3.** Open field test (\* $p < 0,05$  vs same day control)

### Conclusions

The CMS model was established successfully in the department of Pharmacology and clinical pharmacology in collaboration with the department of Pharmacology and drug toxicology in the Medical University Plovdiv. This model provides new opportunities for the Medical University Plovdiv to pharmacologically evaluate potential and known antidepressants.

### Acknowledgments

The authors declare that this work was supported by grant from the Medical University of Plovdiv – Project SDP15/2015.

### Bibliography

- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87(3):873–904.

- Bartolomucci A, Leopardi R. Stress and depression: Preclinical research and clinical implications. *PLoS One.* 2009;4(1):e4265.
- Mathew SJ, Charney DS. Publication bias and the efficacy of antidepressants. *Am J Psychiatry.* 2009;166(2):140–5.
- Krishnan V, Nestler EJ. Animal models of depression: molecular perspectives. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;7:121–47.
- Abelaira HM, Réus GZ, Quevedo J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35 Suppl 2:S112–20.
- Harris RBS. Chronic and acute effects of stress on energy balance: are there appropriate animal models? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308(4):R250–65.
- Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;134(4):319–29.
- Willner P. Chronic Mild Stress (CMS) Revisited: Consistency and Behavioural-Neurobiological Concordance in the Effects of CMS. *Neuropsychobiology.* 2005;52(2):90–110.
- Strelakova T, Couch Y, Kholod N, Boyks M, Malin D, Leprince P, et al. Update in the methodology of the chronic stress paradigm: internal control matters. *Behav Brain Funct.* 2011;7:9.
- Hill MN, Hellemans KGC, Verma P, Gorzalka BB, Weinberg J. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(9):2085–117.
- You Z, Luo C, Zhang W, Chen Y, He J, Zhao Q, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: Involvement in depression. *Behav Brain Res.*; 2011;225(1):135–41.
- Liu D, Wang Z, Gao Z, Xie K, Zhang Q, Jiang H, et al. Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Behav Brain Res.*; 2014;271:116–21.
- Elgarf A-S a., Aboul-Fotouh S, Abd-Alkhalek H a., El Tabbal M, Hassan AN, Kassim SK, et al. Lipopolysaccharide repeated challenge followed by chronic mild stress protocol introduces a combined model of depression in rats: Reversibility by imipramine and pentoxifylline. *Pharmacol Biochem Behav.*; 2014;126:152–62.
- Mattioli L, Funari C, Perfumi M. Effects of Rhodiola rosea L. extract on behavioural and physiological alterations induced by chronic mild stress in female rats. *J Psychopharmacol.* 2009;23(2):130–42.
- Xia X, Pan Y, Zhang W-Y, Cheng G, Kong L-D. Ethanolic Extracts from Curcuma longa Attenuates Behavioral, Immune, and Neuroendocrine Alterations in a Rat Chronic Mild Stress Model. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(5):938–44.
- Walsh RN, Cummins RA. The Open-Field Test: a critical review. *Psychol Bull.* 1976;83(3):482–504

# Personality in Online Self-presentation

---

*Emir Sucuoglu<sup>1</sup>, Achilleas Athanasios Giannoulakos<sup>1</sup>, Arabadzhiev Zlatoslav<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Medical Psychology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv; Psychiatric Clinic, University Hospital “St. George” – Plovdiv

## Introduction

Last three decades The Internet has been spreading rapidly all over the world and became an irreplaceable part of our day to day lives from an important business task to simple social interaction. The online world differs from the offline and provides new traits that give the opportunity to people to express themselves differently. The Internet has been a place offering the opportunity to better ourselves but also for people's bad sides to be expressed with greater ease as in form of cyberbullying. Here we reviewed the differences in the online and offline world and their effects on our personality.

## Self-Presentation

In cyberspace self-disclosure can be described as the act of revealing personal information to others. Parameters of self-disclosure include the breadth (or amount), the intimacy (or depth) and duration of self-revelation. Breadth means the number of details revealed, intimacy describes the level of privacy, and duration refers to the time spent on revealing the information [1]. Anonymity provides to the people complete control over those traits. At one side, one can be completely identifiable. A good example of this would be one's profile on a social networking site like Facebook. On the other side, there is the potential to be completely undetectable online. As a consequence of anonymity people feel more comfortable to disclose certain aspects of

the self [2]. A second reason for greater self-disclosure on-line is the lack of the usual “gating features” such as physical appearance (attractiveness), an apparent stigma such as stuttering, or visible shyness or social anxiety. These gates often prevent people who are less physically attractive or socially skilled from developing relationships to the stage at which disclosure of intimate information could begin [3]. Self presentation, is a strategy to convey an impression to others which it is in his interests to convey, to achieve positive social, personal, occupational, material outcomes. Anonymity on self-presentation allows people to prune their negative or embarrassing sides while promoting their positive attributes and abilities and create an idealized self in an attempt to uphold favourable impressions. Another benefit of the anonymity is that someone can display itself as align to the ideals and norms of the group which he belongs to or desires to belong to. Our personalities may influence how we present ourselves to others. Five factor model divides personality into five mutually independent dimensions of personality. Openness, conscientiousness, extraversion, agreeableness, neuroticism. Those who score highly in Openness are characterized as being imaginative, insightful, and curious. In the online world less open people were more likely to mispresent themselves as well as less conscientious individuals. Which might be because they are less likely

to worry about future since conscientious individuals are characterized to be more organized and thoughtful and good at controlling their impulses. Extraverts characterized as sociable, energetic, talkative and they were less likely to misrepresent themselves. This may suggest that they are happy with who they are, or that they expect others to be attracted to their personality. More agreeable individuals also were less likely to misrepresent themselves [2].

### **Online relationships**

Communication on the internet might be synchronous or asynchronous. Asynchronous communication gives opportunity to people to overcome the difference in time-zone and also gives time to the people to think about what they write. This has potential to lead to an optimal presentation of the self [2]. The studies revealed that people were better able to express their “true” selves to their partner over the Internet than when face to face [4]. The Internet connects people from different geographic location and with different interests and this might be particularly important for those who have specialized interests [2]. The Internet also became one of the most important way to find significant other. For heterosexual couples who met in 2009 in the USA, the Internet was the third most likely way of meeting, after the intermediation of friends, and the bars, restaurants and other public places. And groups who inhabits thin markets for romantic partners such as gays, lesbians and middle aged heterosexuals were especially likely to meet partners online [5]. Thus it shows that internet helps to fulfill one of the most fundamental human need, belonging. Need to belong can be fulfilled by forming long lasting social bond that promote a sense of caring and provide op-

portunities for frequent positive social interactions which leads to psychologic well-being. An absence thereof has been thought to result in stress, anxiety and even psychopathologies [2]. On the Internet the importance of the physical appearance also decreases. Attractive people have an advantage in the offline world because they are normally judged more favorably on other social attributes such as kindness and intelligence. This is called halo effect. However, Shtatfeld and Barak have suggested in 2009 the halo effect on the internet is often demonstrated for attributes other than physical traits, such as wit and writing ability [2]. Locating the “Real Me” on the Internet is significantly more likely for those who experienced higher levels of social anxiety and loneliness. They feel that their on-line relationships develop much more quickly than do their non-Internet relationships. Relevant to this a research showed the Internet users were significantly less socially anxious than they were 2 years ago and when asked directly to assess what effect using the Internet had on feelings of depression, only 2% of the respondents reported that it had caused them increased feelings of depression, compared to 25% for whom it had reduced feelings of depression [3]. Another data suggest that shy individuals felt less of communication apprehension during the discussion conducted online than face to face communication [6]. The online world also has the potential to support social enhancement, individual with high self-esteem may sustain or enhance positive self-regard via likes or positive feedbacks, and social compensation, individual with low self-esteem may be improved with receiving favorable comments from others [2]. However some speculate the Internet decreases the time previously spent in

meaningful interactions with offline friends. This phenomenon called the displacement hypothesis [7]. And a number of side effects have been proposed to be linked to that, such as depression and loneliness [2]. Opposed to that the stimulation hypothesis states that the Internet encourages the communication with existing friends which enhances the closeness and deepen existing friendships [7]. The Internet provides families to connect, synchronously or asynchronously, with each other despite the distance. However, there are speculations that time spent online is time neglecting the family and that using technology in the home is detracting from traditional family values and weakening familial bonds. This negative impact could be increasing given the ever smaller devices with which we can now access and communicate with [2].

### **Cyberbullying**

Cyberbullying, a serious societal problem that affects many, is defined as repetitive, aggressive, intentional behavior carried out by an individual or group using electronic means [8]. Social cognitive theories of aggressive behavior have been widely used to explain traditional forms of aggression, including peer bullying. An important tenet of these theories is that people store in their memory certain knowledge structures based on their life experiences. These structures affect future behavior and regulate actions by establishing allowable or prohibited behaviors [8]. A survey made upon 5,058 Italian middle and high school student showed a significant overlap between school bullying and cyberbullying [9]. Communicating online is often associated with enhanced opportunities to act anonymously, which, in turn, is supposed to further disinhibit a person's behavior [10].

Justifications of aggression have also been positively associated with cyberbullying. And parallel to that a research showed attitudes justifying cyberbullying were associated with cyberbullying perpetration two months later [8]. Other factors affecting cyberbullying includes time spent on the internet, previous bullying and victim experiences in school, lack of self-control, and higher level of aggression [11]. Cyberbullying has been linked to negative outcomes for victims' psychosocial adjustment, including depression, drug and alcohol abuse, and suicide ideation and attempts. A key to preventing cyberbullying is identifying its predictive risk factors [8]. One of the most important drawback of the prevention of cyberbullying is that it is often done in secret therefore harder to detect [11]. To prevent cyberbullying individual and group-level influences should be taken into account. At the individual level, it is important to identify and modify dysfunctional beliefs that can increase perpetration and also establishing programs designed to promote impulse control strategies as response to possible cyberbullying encounters or provocations. Also working with group attitudes and beliefs that justify cyberbullying based on different reasons could make a major contribution to prevention. Prevention strategies should be started early because group justification seems to have a stronger effect during early adolescence [8].

### **Acknowledgment**

The authors do not declare any conflict of interest.

### **Bibliography**

1. Misoch, S. (2015). Stranger on the internet: Online self-disclosure and the role of visual anonymity. *Computers in Human Behavior*, 48, 535–541. <http://doi.org/10.1016/j.chb.2015.02.027>

2. Attrill Alison. Cyberpsychology. Oxford: OUP Oxford. 2015. Print
3. McKenna, K. Y. a., Green, A. S., & Gleason, M. E. J. (2002). Relationship Formation on the Internet: What's the Big Attraction? *Journal of Social Issues*, 58(1), 9–31. <http://doi.org/10.1111/1540-4560.00246>
4. Bargh, J. A., & McKenna, K. Y. (2004). The internet and social life. *Annu Rev Psychol*, 55, 573–590. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.141922>
5. Rosenfeld, M. J., & Mall, S. (2012). Searching for a Mate: The Rise of the Internet as a Social Intermediary Reuben J. Thomas, The City College of New York Published in the American Sociological Review 77 (4): 523-547 © 2012 American Sociological Association Searching for a Mate : The, 77, 523–547.
6. Hammick, J. K., & Lee, M. J. (2014). Do shy people feel less communication apprehension online? the effects of virtual reality on the relationship between personality characteristics and communication outcomes. *Computers in Human Behavior*, 33, 302–310. <http://doi.org/10.1016/j.chb.2013.01.046>
7. Valkenburg, P. M., & Peter, J. (2011). Online communication among adolescents: An integrated model of its attraction, opportunities, and risks. *Journal of Adolescent Health*, 48(2), 121–127. <http://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.08.020>
8. Gámez-guadix, M., & Gini, G. (2016). Journal of Applied Developmental Psychology Individual and class justi fi cation of cyberbullying and cyberbullying perpetration: A longitudinal analysis among adolescents. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 44, 81–89. <http://doi.org/10.1016/j.appdev.2016.04.001>
9. Baldry, A. C., Farrington, D. P., & Sorrentino, A. (2016). Cyberbullying in youth: A pattern of disruptive behaviour. *Psicología Educativa*, 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.pse.2016.02.001>
10. Festl, R. (2015). Perpetrators on the Internet: Individual and structural explanation factors of cyberbullying in school. *International Communication Association (ICA) 65th Annual Conference*, 59, 1–37. <http://doi.org/10.1016/j.chb.2016.02.017>
11. You, S., & Lim, S. A. (2016). Longitudinal predictors of cyberbullying perpetration: Evidence from Korean middle school students. *Personality and Individual Differences*, 89, 172–176. <http://doi.org/10.1016/j.paid.2015.10.019>

# Оценка на адреналната андрогенна продукция при пациенти на хронично лечение с метадон

*С. Петров<sup>1</sup>, М. Орбецова<sup>1</sup>, Я. Илиев<sup>2</sup>, Д. Бояджиев<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Втора катедра по вътрешни болести, секция „Ендокринология и болести на обмяната“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

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

<sup>3</sup>Факултет по математика и информатика – Приложна математика и моделиране, Пловдивски университет „Паисий Хиландарски“

## Въведение

Според доклад на СЗО от 2015 г., 270 милиона души, или 5% от човечеството, са употребявали, поне веднъж, забранено наркотично средство през 2013 г. Средно между 26,4 и 36 милиона души злоупотребяват с опиоидни вещества в света. На първо място по честота на употреба е канабисът. Хероинът заема около 8% от общата употреба на наркотични вещества, но е най-честа причина за т. нар. проблемна употреба на наркотици. Разпространението и употребата на наркотични вещества се свързва с високи нива на престъпност и транасмесивно предавани инфекции, с високо значение за обществото, като хроничен вирусен хепатит С и HIV (1).

През 2012 г., в България, е актуализирана законовата уредба за условията и реда за осъществяване на програми за лечение с агонисти и агонисти-антагонисти на лице, зависими към опиоиди (2). Според актуална информация от Националния център по наркомании в страната функционират 32 програми за лечение с агонисти и агонисти-антагонисти, разположени на територията на 14 града в страната. Общийят им капацитет е 5 196 лечебни места. Общийят брой разрешени места за лечение с Ме-

тадон хидрохлорид е 4 751, а със Субститол 445 (3).

Хроничната поддържаща терапия с метадон е с доказана ефективност за намаляване на разпространението на трансмисивно предавани инфекции сред интравенозните наркомани, като например ХИВ, хепатит В, хепатит С, подобряване ефективността на анти-ретровирусното лечение на ХИВ/СПИН и лечението на хронични вирусни хепатити (4). При пациентите подложени на хронично лечение с метадон се отчита намаляване на престъпността (5) и използването на забранени наркотични вещества (6), подобряване на социалната интеграция и семейните взаимоотношения. Хронично поддържащо лечение с метадон оказва положителен ефект върху подобряване качеството на живот, спрямо изходното ниво (7).

Хроничната експозиция на опиоиди, включително опиоидни агонисти, като метадон, води до редица ендокринни нарушения, като хипогонадизъм, намалена андрогенна продукция, еректилна дисфункция, остеопороза, инфертилит, дистериоза (8, 9, 10, 11, 12, 13)

Адреналните хормони дехидроепинадростерон (DHEA), дехидроепинадростерон сулфат (DHEA-S) и андростен-

дион са прекурсори на тестостерона. Надбъречно-коровите андрогени се синтезират и отделят от zona reticularis. Серумните нива на сулфата на DHEA (DHEA-S) могат да се използват като маркер за андрогенна продукция от надбъречната кора при двата пола (14). Хроничната употреба на опиоиди потиска адреналната андрогенна продукция с понижаване нивата на DHEA-S, съпътства изявата на опиоид-индуцирания хипогонадотропен хипогонадизъм и задълбочава клиничните прояви на последния (12).

### **Цел**

Да се оцени влиянието на хроничното поддържащо лечение с метадон върху адреналната андрогенна продукция, на базата на серумни нива на DHEA-S, при пациенти в програми за лечение с опиеви агонисти.

### **Задачи**

1. Хормонална оценка на адреналната, андрогенна продукция, чрез изследване нивата на DHEA-S при пациенти на лечение с метадон, както и при здрави контроли.

2. Анализ на взаимовръзката между продължителност на експозиция, доза на метадон и серумни нива на DHEA-S.

### **Материал и методи**

С оглед изпълняването на поставените цел и задачи се проведе проспективно, обсервационно, трансверзално проучване при българска популация от пациенти подложени на хронично поддържащо лечение с метадон и сходни по пол, възраст и ИТМ клинично здрави и неупотребяващи психоактивни вещества контроли. В проучването са включени 76 па-

циента, от които 64 мъже и 12 жени, на хронично лечение с метадон с минимална продължителност 3 месеца и 30 клинично здрави контроли, 19 мъже и 11 жени, сходни по възраст и индекс на телесна маса. При подбора на пациентите се използваха следните критерии:

#### *Включващи критерии:*

- ✓ Пациенти подложени на хронична терапия с метадон най-малко за период от три месеца в етап на рехабилитация и поддържащо лечение
- ✓ Лица на възраст между 20 и 40 години
- ✓ Преминали успешно (отрицателни) уринни тестове за хероин, марихуана
- ✓ Подписано лично от пациента информирано съгласие

#### *Изключващи критерии:*

- ✓ Пациенти с анамнеза за хронично ендокринно заболяване
- ✓ Спиране на лечението с метадон през последните шест месеца
- ✓ Бременност
- ✓ Пациенти с позитивни уринни тестове за хероин и марихуана

На пациентите бе снемано анамнеза за продължителността на лечение с метадон, дозата към момента на изследване, продължителността на употреба на хероин преди иницииране на терапия с метадон, както и анамнеза за съпътстващи заболявания, прием на медикаменти и пълни антропометрични данни. Пациентите се групираха, по три критерия – \*продължителност на лечение с метадон, \*доза и \*продължителност на експозиция на хероин преди началото на лечение с метадон, използвайки 25', 50' и 75' персентил, проспективно в четири групи за всеки фактор: ниска, средно ниска, средно висока и висока. За контролната

група се подбраха клинично здрави лица, сходни по възраст, пол и индекс на телесна маса (ИТМ), без анамнестични данни за употреба на наркотични, опиати или други психо-активни вещества. При всички участници в проучването са измервани нивата на DHEA-S в допълнение към клиничната, антропометричната и биохимичната оценка.

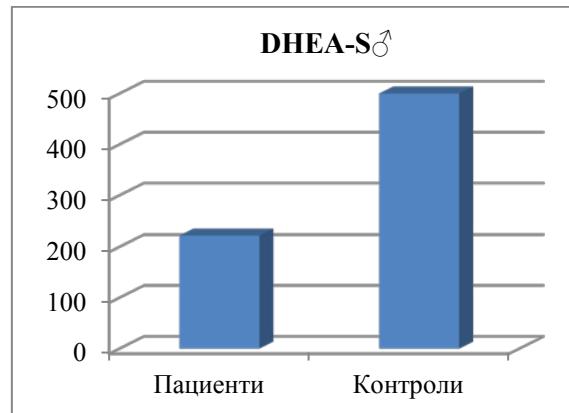
### Резултати и обсъждане

При мъжете се установиха статистически значими разлики, с по-ниски serumни нива на DHEA-S при пациентите в сравнение с контролите:  $222.327 \pm 101.026 \mu\text{g/dL}$  спрямо  $500.142 \pm 69.82 \mu\text{g/dL}$ ,  $P < 0.0001$ .

При жените разликата не достига статистически значимост ( $158.408 \pm 77.91 \mu\text{g/dL}$  спрямо  $235.255 \pm 134.80 \mu\text{g/dL}$ ,  $P > 0.05$ ), най-вероятно поради относително малкия брой анализирани участнички

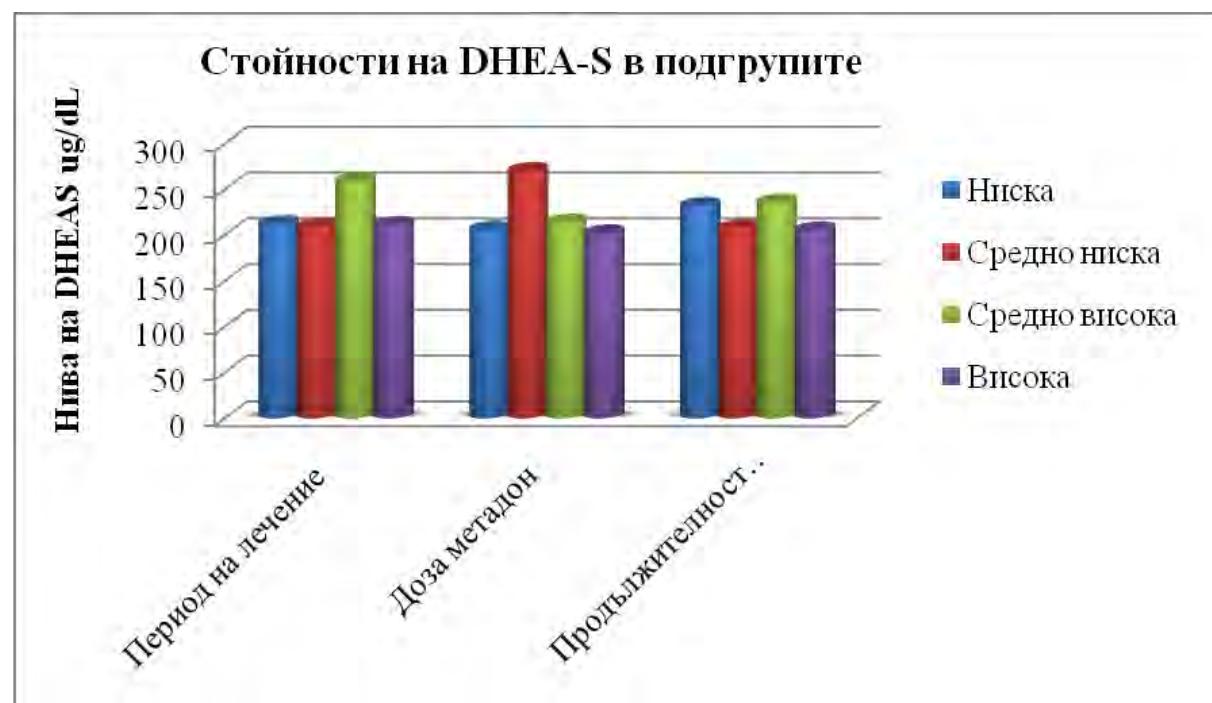
във връзка с естеството на обхванатия контингент наркозависими лица.

**Табл. 1.** Нива на DHEA-S между пациенти vs. контроли



При вътреш груповия анализа, на пациентската група, по критерии: доза, време лечение с метадон, време употреба на хероин, не се установиха статистически значими разлики между отделните подгрупи.

**Табл. 2.** Нива на DHEA-S в подгрупите по критерии



## **Изводи**

1. Хроничното лечение с метадон при мъжки пол води до супресия на адреналната андрогенна продукция, оценена чрез серумни нива на DHEA-S.

2. Проучването не показва статистически значими разлики в нивата на DHEA-S при жени, което вероятно се дължи на малкия брой изследвани лица.

3. Продължителността на лечение, дозата на прилагания препарат и периода на употреба на хероин, преди началото на лечението, не оказват влияние върху нивата на DHEA-S.

Съпътстващата адренална андрогенна недостатъчност, би следвало да се има предвид, при определяне на комплексен подход за лечение на опиевите зависимости.

## **Библиография**

1. UNODC, World Drug Report 2015. available at <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2015.htm>
2. Наредба № 2 за условията и реда за осъществяване на програми за лечение с агонисти и агонисти-антагонисти на лица, зависими към опиоиди от ЗКНВП (Обн. ДВ. бр. 49 от 29.06.2012 г.)
3. available at: <http://www.ncn-bg.org/reg1.php>
4. WHO. The Practices and context of Pharmacotherapy of opioid dependence in Central and Eastern Europe. WHO. Geneva 2004
5. Bell J, Hall W, Byth K. Changes in criminal activity after entering methadone maintenance. Brit J Addiction 1992; 87: 251-8
6. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. Addiction 1998; 93: 515-32.
7. Wang PW, Lin HC et al. Comparison of outcomes after 3-month methadone maintenance treatment between heroin users with and without HIV infection: a 3-month follow-up study. Harm Reduct J. 2015 May 8;12:13
8. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. J Pain 2008; 9(1): 28-36
9. 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.
10. Miller KK, Sesmilo G, Schiller A, et al. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(2):561-7.
11. Bachmann G, Oza D. Female androgen insufficiency. Obstet Gynecol North Am 2006; 33: 589-8.
12. 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.
13. Kim TW, Alford DP, Malabanan A, et al. Low bone density in patients receiving methadone maintenance treatment. Drug Alcohol Depend 2006; 85: 258-62.
14. Xing Y, Lerario AM, Rainey W, Hammer GD Development of adrenal cortex zonation. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 Jun;44(2):243-74

# Ефекти на арипипразол и оланзапин върху пасивно обучение и памет при експериментален модел на индиректна психостимулация с метилфенидат

---

Мариян Тополов, Дамянка Гетова

Катедра по фармакология и лекарствена токсикология, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Въвеждането на второ поколение атипични или неконвенционални антипсихотици в експерименталната и клинична практика доведе до сериозен напредък в комплексната фармакотерапия на шизофренната болест. Тези препарати проявяват по-слабо изразени нежелани ефекти идващи от страна на централната нервна система, като намален риск от екстрапирамидни симптоми, например акатизия и късни дискинетични симптоми. Подобреният профил на поносимост на атипичните антипсихотици се дължи от части и на повлияването на серотонинергичната невромедиация.

**Оланзапин** се прилага като антипсихотично, антиманийно и стабилизиращо настроението психотропно средство, което показва широк фармакологичен профил към множество рецепторни системи (Castle и съавт, 2012) [1]. В експериментални проучвания е доказан афинитетът на оланзапин към редица рецептори за серотонин 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub> и 5HT<sub>6</sub>, допамин D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> и D<sub>5</sub>, холинергични мускаринови рецептори M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, α<sub>1</sub>-адренергични рецептори и хистаминови H<sub>1</sub> рецептори. Изследвания върху поведението на животни показват ясен серотонинов, допаминов и холинергичен антагонизъм, който съвпада с рецептор-

свързващия му профил (Fu и сътр, 2000) [2]. Проучване на Kinopsи сътр. (2008) [3] показва, че повлияването на когнитивна симптоматика от оланзапин във фиксирани дози от 10, 20 и 40 mg дневно за 8 седмици не показва разлики в ефективността.

Клиничен метаанализ на оланзапин в двадесет студии [4] показва, че той може да повлиява благоприятно позитивна, негативна и когнитивна симптоматика със значително слабо проявени екстрапирамидни симптоми, но с изразено повишаване на телесното тегло.

**Арипипразолът** е антипсихотично лекарство произвеждано под множество лекарствени форми, включващи различни видове таблетки и разтвори за парентерално приложение. Механизмът му на действие е различен от този на останалите атипични антипсихотици. Специфичното влияние върху допаминовия D<sub>2</sub> и серотонинов 5HT<sub>1A</sub> рецептор се счита, че допринася за клиничната му ефективност без изразена седация и редки екстрапирамидни ефекти. Според Schreiber (2014) [5], който го сравнява с останалите атипици, той по рядко води до повишаване на теглото, дислипидемия и метаболитни нарушения. Вместо да antagonизира D<sub>2</sub> рецепторите, арипипразолът действа като парциален D<sub>2</sub> агонист,

парциален агонист на 5HT1A рецепторите и подобно на останалите атипични антипсихотици той антагонизира напълно 5HT2A рецепторите (Burnstein и сътр., 2005, Shapiro и съвт., 2003) [6, 7]. В някои краткосрочни проучвания, арипипразолът в 5 – 30 mg дневна доза е със сходна ефективност спрямо халоперидола и значително по-добра спрямо плацебо по отношение на негативни и когнитивни симптоми и практически не повлиява пролактиновите нива (Cane и сътр. 2002) [8]. Експериментални проучвания за въздействието на арипипразол върху някои когнитивни функции сочат, че той не влошава работната памет при плъхове и това се дължи като цяло на неговия добър профил на поносимост (Kolaczkowski и съвт., 2014) [9].

### **Цел**

Целта на настоящото експериментално проучване бе да се изследват сравнително ефектите на атипичните антипсихотици оланзапин и арипипразол върху пасивното обучение и памет на плъхове с модел на индиректна психостимулация с метилфенидат.

### **Материал и методи**

#### **1. Обща постановка на експериментите**

##### **1.1. Вид използвани животни, брой в група, условия на живот**

Използвани са бели мъжки плъхове порода Wistar начално тегло 180 – 220 грама отглеждани при стандартни лабораторни условия (08.00 – 20.00 светлина, със свободен достъп до храна и вода).

#### **1.2. Използвани химически вещества и лекарствени средства**

- Aripiprazole (Abilify, Otsuka)
- Olanzapine (Zyprexa, Eli Lilly)
- Methylphenidate (Concerta, Janssen-Cilag)

#### **2. Методи за пасивно обучение:**

Използва се автоматичен електронен апарат за пасивен авойданс с наказателно подкрепление на плъхове (passive avoidance test with negative reinforcement, тестове step-through и step-down). Животните, тестиирани за обучение и запомняване по теста за пасивен авойданс step-through са същите, на които се провеждат и step-down теста.

##### **2.1. Step-throughtest**

Използва се автоматичен електронен апарат за пасивен авойданс с наказателно подкрепление (Automatic set-up for passive avoidance, “step-through”, UgoBasile, Italy).

Експериментите върху плъхове се провеждат в клетка, предназначена за този вид животни. Всеки експериментален ден включва 3 тренировки през 60 минути по стандартната програма на апарата със следните параметри: закъснение (delay) от 7 секунди преди да се отвори вратата, последвано от 12 секунди отворена врата. Ако плъхът премине през това време в тъмното помещение вратата автоматично се затваря и по решетъчния под на клетката в продължение на 9 секунди протича ток 0.4 mA, т.е. животното получава електрическа стимулация. Ако плъхът не премине в тъмното помещение автоматично се включва брояч за време (в секунди), който отчита максимално 3 минути ( $180 \pm 2$  секунди).

Провежда се два дни обучителна сесия. Тестовете за запаметяване са два: тест за краткосрочна памет – 24 часа след обучителната сесия и тест за дълготрайно съхраняване на паметовите следи на 10-ти ден (считано от първия ден на тренировката). При тестовете за памет се използва същата програма, но електрическата стимулация е 0.3 mA.

Като критерий за обученост се приема престой на плъха в светлото помещение на апаратта в рамките на максималното време от 178 секунди при 2 последователни тренировки.

## 2.2. Step-downtest

Използва се автоматичен електронен апарат за пасивен авойданс с наказателно подкрепление (Automatic set-up for passive avoidance, “step-down”, UgoBasile, Italy).

При експериментите върху пода на стандартна клетка се поставя пластмасова платформа за плъх и се използва въведената от нас програма в електронната част на апаратта “step-down”. Всеки експериментален ден включва 2 тренировки през 60 минути.

Постановка на експеримента: плъхът се поставя върху пластмасовата платформа, която след включване на апаратта избира вертикално. При слизане на плъха от нея с 3-те или 4-те лапи се подава електрическа стимулация 0.4 mA по решетъчния под на клетката в продължение на 10 секунди. Животното се счита за обучено, ако при 2 последователни тренировки има престой върху платформата над 60 секунди.

Провежда се 2 дни обучение. Тестовете за запаметяване са 24 часа след по-

следния обучителен ден и на 9-ия ден от началото на теста “step-down”. При тестовете за запаметяване програмата е със същите параметри, но без електрическа стимулация.

Животните, тестираны за обучение и запаметяване по теста за пасивен авойданс step-down са същите, на които се проведени и тестовете за пасивен авойданс step-through.

## 3. Модел на индиректна психостимулация

Използват се 4 групи животни ( $n = 8$ ):

1. Контрола, третирана с физ. разтвор 0.1 мл/100 г тегло интраперитонеално

2. Група модел третирана с 2 мг/кг метилфенидат и.п. и физ. разтвор 0.1 мл/100 г и.п.

3. Група третирана с 2 мг/кг метилфенидат и арипипразол в доза 1.5 мг/кг и.п.

4. Група третирана с 2 мг/кг метилфенидат и оланзапин в доза 0.5 мг/кг и.п.

След 40 минути опитните животни се тестираят в апаратите step-through и step-down по посочените по-горе методики за пасивен авойданс.

## 4. Статистическа обработка

Статистическата обработка на получените резултати е наравена в програма Excel (Microsoft Office 2010). Определени са средната стойност (mean) и стандартните грешки на средната стойност (SEM). Сравнителният анализ между групите се извърши с прилагане на F-test Two-sample for Variances и тестовете t-test: Two-sample assuming equal/unequal variances.

## **Резултати**

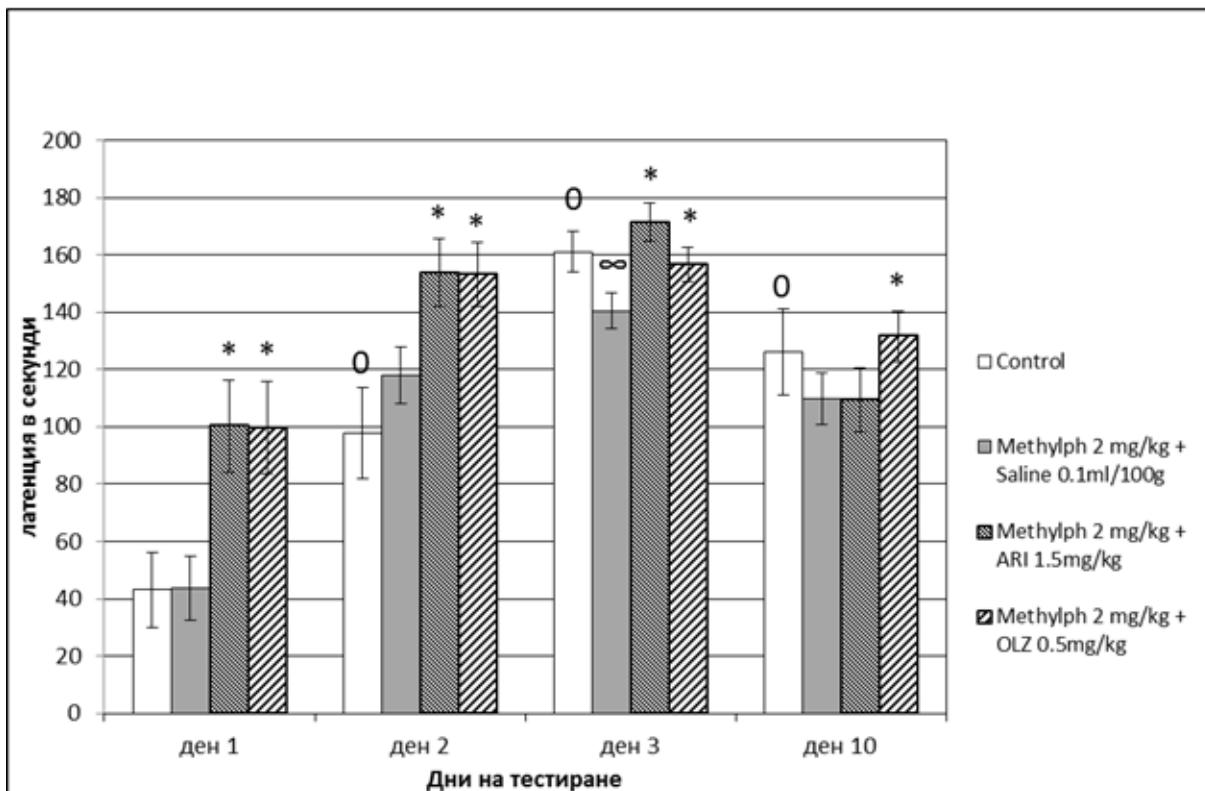
### **1. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на индиректна психостимулация, предизвикана с въвеждане на метилфенидат по теста за пасивно обучение и памет степ-тру**

При степ-тру теста за пасивно избягване контролната група животни значимо удължи времето за престой в светлото помещение на апарата през 2-рия ден ( $p < 0.05$ ) от обучителната сесия, а също и при тестовете за краткосрочна памет на 3-ти ден ( $p < 0.05$ ) и теста за дълготрайни паметови следи ( $p < 0.05$ ) в сравнение с контролната група от първи ден (Фигура 1). Групата плъхове третирана само с метилфенидат успя да понижи статистически значимо латенцията само по време на теста за краткосрочна памет ( $p < 0.05$ ) спрямо контролната група животни за същия ден (Фигура 1). Животните, на които беше приложен модел на стимулация с метилфенидат и арипипразол в доза 1.5 мг/кг успяха статистически значимо да повишат латентното време за престой в светлата част на апарата, през двата дни на обучителната сесия ( $p < 0.05$ ) и по време на теста за краткосрочна памет на 3-ти ден ( $p < 0.05$ ) спрямо групите, третирани само с метилфенидат за съответните дни (Фигура 1). Групата, на която бяха приложени метилфенидат и оланзапин в доза 0.5 мг/кг повиши статистически значимо латенцията през 1-ви ( $p < 0.05$ ) и 2-ри

ден ( $p < 0.05$ ) от обучителната сесия и по време на тестовете за краткосрочна ( $p < 0.05$ ) за дългосрочна памет ( $p < 0.05$ ) спрямо групата третирана само с метилфенидат за съответния ден (Фигура 1).

### **2. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на индиректна психостимулация, предизвикана с въвеждане на метилфенидат по теста за пасивно обучение и памет степ-даун**

При степ-даун теста с негативно подкрепление, единствено контролната група плъхове повиши статистически значимо латентното време за престой върху платформата на апарата по време на теста за краткосрочна памет на 3-ти ден ( $p < 0.05$ ) и теста за дълготрайни паметови следи на 9-ти ( $p < 0.05$ ) ден в сравнение с контролната група плъхове от 1-вия ден (Таблица 1). Групата третирана с метилфенидат не промени статистически достоверно латентното време за престой върху платформата по време на обучителната сесия и тестовете за краткосрочна и дългосрочна памет спрямо контролните групи за съответните дни (Таблица 1). На животните, на които бе приложен метилфенидат и съответно арипипразол в доза 1.5 мг/кг и оланзапин в доза 0.5 мг/кг също не се отчете статистически достоверна промяна в латенцията по време на обучителната сесия и тестовете за краткосрочна и дългосрочна памет (Таблица 1).



**Фиг. 1.** Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на индиректна психостимулация с метилфенидат по теста за пасивно избягване с наказателно подкрепление (степ трю) на плъхове.

Представени са средната аритметична стойност и стандартната и грешка при брой животни в група n = 8. <sup>0</sup>p < 0.05 спрямо контрола от 1-ви ден; <sup>\*</sup>p < 0.05 спрямо контрола отсъответен ден; <sup>\*\*</sup>p < 0.05 спрямо групата с метилфенидат отсъответен ден.

**Табл. 1.** Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на индиректна психостимулация с метилфенидат по теста за пасивно избягване с наказателно подкрепление (степ даун) на плъхове. Латенция в секунди

Дни/ Групи	Контрола (физ. р-р) 0.1 мл/100 г	Метилфенидат 2 мг/кг + Физ. р-р 0.1 мл/100 г	Метилфенидат 2 мг/кг + Арипипразол 1.5 мг/кг	Метилфенидат 2 мг/кг + Оланзапин 0.5 мг/кг
1	29 ± 4.96	33.81 ± 6.02	36.87 ± 5.31	31.62 ± 5.28
2	38.56 ± 5.90	34.18 ± 5.93	39.18 ± 5.63	42.5 ± 5.86
3	45.28 ± 4.54 <sup>0</sup>	46.76 ± 5.52	39.40 ± 6.57	34.96 ± 6.09
9	44.56 ± 5.29 <sup>0</sup>	45.22 ± 4.03	38.10 ± 6.46	48.77 ± 4.78

Представени са средната аритметична стойност и стандартната и грешка при брой животни в група n = 8. <sup>0</sup>p < 0.05 спрямо контрола от 1-ви ден.

### Обсъждане и изводи

При степ-тру теста за пасивно избягване контролната група животни показва обученост като повиши латенцията на реакциите по време на обучителната сесия, а също така и по време на тестовете

за краткосрочна и дългосрочна памет. При степ-даун теста контролната група животни показва обученост, но задачата беше запаметена както при теста за краткосрочна, така и за дългосрочна памет.

Плъховете с модел на индиректна психостимулация показваха стимулиращ ефект (скъсен престой в светлото помещение) само по време на теста за краткосрочна памет при степ-тру теста, докато степ-даун теста не беше повлиян.

В едно от най-новите експериментални проучвания на психостимуланти Motaghinejad и сътр. (2015) [10] чрез поведенчески методики наблюдават нарушение в способностите за обучение и запаметяване на плъхове, третирани многократно с метилфенидат в различни дози по тестове с наказателно подкрепление воден лабиринт на Морис. Получените от нас резултати потвърждават тези находки, още повече Scherer и сътр. (2010) [11] установяват, че когнитивните нарушения в пространствената и работна памет при плъхове, третирани хронично с метилфенидат в доза 2 мг/кг дневно се дължат на занижена ацетилхолинестеразна активност в префронталния кортекс, а също така и на редукция в нивата на мозъчния невротрофичен фактор BDNF.

Животните получили двата антипсихотика арипипразол и оланзапин успяха да антагонизират ефекта на метилфенидата, като подобриха обучителната способност и формираха краткотрайни паметови следи. При степ-тру теста плъховете третирани с оланзапин показваха подобни резултати от тези третирани с арипипразол, на фона на метилфенидат по време на теста за дълготрайни паметови следи. Някои автори (Chen and Tzeng, 2013) предполагат, че арипипразол приложен в ниски дози може да се проявява като допаминергичен агонист и да потенцира ефектите на метилфенидата, когато са приложени заедно (12). Нашите изследвания не подкрепят тази

теза, тъй като не наблюдавахме синергичен ефект на двата медикамента. Други (Huang CC et al, 2008) сочат, че едновременното приложение на оланзапин и метилфенидат спомага за изчезване на симптомите на униполарна депресия при хора вероятно поради известен синергичен ефект на медикаментите върху поведението и мисловните процеси (13). Нашите изследвания показват, че оланзапинът антагонизира в по-силна степен от арипипразола централно-стимулиращите свойства на метилфенидата.

### **Заключение**

В заключение при степ-тру теста за пасивно избягване атипичния антипсихотик оланзапин подобри запаметяването в сравнение с арипипразола, докато при степ-даун теста за пасивно избягване и двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин не показваха ефект върху процесите на обучение и запаметяване върху модел на индиректна психостимулация с метилфенидат на плъхове.

**Проучването е част от научен проект СДП-03/2014 г., финансиран от МУ – Пловдив**

### **Библиография**

1. Castle JD, Buckley PF. Schizophrenia. Oxford: Oxford University Press 2012; 62-3
2. Fu Y, Zhu ZT, Chen LJ et al. Behavioral characteristics of olanzapine: an atypical neuroleptic. Acta Pharmacol Sin. 2000; 21(4):329-34.
3. Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. J Clin Psychopharmacol. 2008; 28(4):392-400
4. Duggan L, Fenton M, Rathbone J et al. Olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 18(2):CD001359
5. Schreiber R, Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT1A receptor activation. 2014; 110:72:80

6. Burstein ES, Ma J, Wong S et.al. Intrinsic Efficacy of Antipsychotics at Human D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, and D<sub>4</sub> Dopamine Receptors: Identification of the Clozapine Metabolite N-Desmethylclozapine as a D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> Partial Agonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 315(3):1278–87
7. Shapiro DA, Renock S, Arrington E et al. Aripiprazole, A Novel Atypical Antipsychotic Drug with a Unique and Robust Pharmacology. *Neuro-psychopharmacology* 2003; 28(8):1400–11.
8. Kane JM, Carson WH, Saha AR et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(9):763-71.
9. Kolaczkowski M, Marcinkowska M, Bucki A et al. Novel 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists/D<sub>2</sub> receptor partial agonists targeting behavioral and psychological symptoms of dementia. *Eur J Med Chem.* 2015; 92:221-35
10. Motaghinejad M, Motevalian M, Ebrahimpour A et al. Reduction of Methylphenidate Induced Anxiety, Depression and Cognition Impairment by Various doses of Venlafaxine in Rat. *Int J Prev Med.* 2015; 6:52
11. Scherer EB, da Cunha MJ, Matté C et al. Methylphenidate affects memory, brain-derived neurotrophic factor immunocontent and brain acetylcholinesterase activity in the rat. *Neurobiol Learn Mem.* 2010; 94(2):247-53.
12. Chen TY, Tzeng NS. Aripiprazole: a dopamine modulator that mimics methylphenidate in producing faster antidepressant effects. *Med. Hypotheses,* 2013, 18(2): 183-5. Doi:10.1016/j.medhy.2013.05.009.
13. Huang CC, Shiah IS, Chen HK, Mao WC, Yeh YW. Adjunctive use of methylphenidate in the treatment of psychotic unipolar depression. *Clin.Neuropharmacol,* 2008, 31(4): 245-7.

#### **Адрес за кореспонденция**

Мариян Тополов

Катедра по фармакология и лекарствена токсикология

Фармацевтичен факултет

Медицински университет – Пловдив

гр. Пловдив – 4000

бул. „В. Априлов“ 15А

e-mail: mtopolovmd@gmail.com

# Експресионен анализ на хипокси-индуцираната miR-21-3р при ларингеален карцином

Силва Гирагосян<sup>1</sup>, Гергана Станчева<sup>1</sup>, Тодор Попов<sup>2</sup>, Юлиан Рангачев<sup>2</sup>,  
Димитър Конов<sup>2</sup>, Спиридон Тодоров<sup>2</sup>, Ваньо Митев<sup>1</sup>, Радка Кънева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Център по молекулна медицина, катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

<sup>2</sup> Клиника УНГ болести, Катедра УНГ болести, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Медицински университет – София

## Въведение

В световен мащаб ларингеалният плоскоклетъчен карцином (ЛПКК) е вторият по честота на заболеваемост от групата ракови заболявания обхващащи главата и шията (1). За 2012 г. в световен мащаб са диагностицирани 156,877 пациенти (1,1% от всички ракови заболявания) с ларингеален карцином, и са регистрирани 83,376 смъртни случая вследствие от заболяването (1,0% от всички смъртни случаи) (2). Според „Годишник на заболяваемостта от злокачествени новообразувания в България за 2013 г.“ честотата на ларингеални карциноми в България е 8,9 на 100 000 индивиди, а смъртността – 5,6 на 100 000 индивида (3). Въпреки напредъка на подходите на лечение, като хирургична намеса, радио- и химиолечение, не се наблюдава подобрене в терапевтичния резултат и смъртността остава висока с 5-годишна преживяемост около 60% без значителна промяна през последните десетилетия (4). Докато основните етиологични фактори като тютюнопушене и злоупотреба с алкохол са добре проучени, то детайлните механизми на ларингеалната канцерогенеза остават не напълно изяснени. Поради тази причина е необходимо да се разработят полезни и успешни маркери за прилагане в кли-

ничната практика, отличаващи пациенти с лоша прогноза или висок риск от повторно възникване на малигнено заболяване в областта на ларинкса.

Микро-РНК са некодиращи белтък рибонуклеинови транскрипти с дължина 20 – 24 нуклеотида, които участват в регулацията на повече от 30% от белтък-кодиращите гени в човешкия геном (5). В последните години много изследователски екипи докладват важната регулаторна роля на микро-РНК и участието им в отговора на клетката към хипоксия (6). Докладвани са редица микро-РНК с променени експресионни нива при настъпване на хипоксия, включително miR 21 (7) (8). Fasanaro et al. (2008) установява, че HIF1 свързвани места се наблюдават при HRM (хипокси регулирани микро-РНК) промотори (9). Тези открития предполагат, че HIF1 регулира ген-ната експресия на редица микро-РНК.

## Цел

Целта на настоящето изследване е да се изследва връзката между нивата на експресия на хипокси-индуцираната miR-21-3р и HIF1 $\alpha$ , както и потенциалът за използване на miR-21-3р като диагностичен биомаркер при пациенти с първичен плоскоклетъчен ларингеален карцином.

## **Материали и методи**

### **Пациенти и проби**

В настоящето изследване са включени общо 38 пациенти диагностицирани с ларингеален плоскоклетъчен карцином, преминали през Клиника по УНГ болести, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София в периода 2010 – 2013. На всички пациенти беше взето предватително информирано съгласие за участие в проучването и протоколът на изследването беше одобрен от Комисията по етика към Медицински университет – София. Туморна и нормална тъканни преби бяха

отделени от всеки пациент по време на оперативна интервенция и свежо замразени в течен азот (-196°C) до 15 минути. Пробите бяха транспортирани до Центъра по молекулна медицина към Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София, където се съхраняват при -80°C. Допълнително беше взет материал за провеждането на имуноистохимия, с цел определяне патологичните характеристики на пробата (Таблица 1). Нито един от включените в настоящето изследване пациенти не беше преминал химио- или радиолечение до момента на операцията.

**Табл. 1.** Клинична характеристика на болните от ларингеален карцином, при които са изследвани експресионните нива на miR-21-3p

Характеристика	Брой пациенти (%)
Възраст (години), средна възраст ± стандартно отклонение > 55 ≤ 55	59,41 ± 10,68 (обхват 41 – 84 години) 9 (23,68) 29 (76,32)
Пол Мъже Жени	35 (92,10) 3 (7,90)
T стадий T1 T2 T3 T4	1 (2,63) 2 (5,26) 19 (50,00) 16 (42,11)
N стадий N0 – негативен N1-3 – позитивен	7 (18,42) 31 (81,58)
G стадий G1 – добре диференциран тумор G2 – умерено диференциран тумор G3 – слабо диференциран тумор	15 (39,47) 21 (21,26) 2 (5,26)

### **Изолиране на тотална РНК от тъканен материал и обратна транскрипция**

Тотална РНК беше изолирана от свежо замразената туморна и нормална тъкан с помощта на кит за РНК екстракция от тъкан с колонки (RNeasy Mini Kit,

Qiagen, Inc., Valencia, Ca, USA), като се следваха инструкциите на производителя. Концентрацията на изолирана тотална РНК беше количествено определена чрез спектрофотометър NanoDrop ND-1000 (ThermoFisher Scientific, Walmington, DE, USA). От всяка проба

500 ng тотална РНК беше използвана за получаване на кДНК (cDNA, copy DNA) с помощта на кит miScript II RT Kit (Qiagen). Обратната транскрипция беше осъществена в две последователни стъпки: 60 мин/37°C; 5 мин/95°C. След приключване на процедурата пробите бяха прехвърлени на 4°C като се пристъпи към последващите стъпки или бяха съхранени съхраняваха на -20°C за по-дълъг период от време.

### **Количествено определяне на miR-21-3р**

За да се определят експресионните нива на miR-21-3р в туморна и нормална ларингеална тъкан се проведе qPCR в реално време с помощта на апарат 7900HT Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems). Всяка реакция беше осъществена в 10 µL тотален обем, съдържащ кДНК матрица, специфичен праймер, универсален праймер и SYBR Green Supermix (Qiagen). Условията, при които се проведе qPCR в реално време бяха следните: 15 мин/95°C, последвани от 40 цикъла от 15 сек/94°C, 30 сек/55°C и 30 сек/70°C. Експресионните нива бяха нормализирани към вътрешна контрола RNU6B (Qiagen). Относителната експресия беше анализирана чрез метода  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ .

### **Статистически анализ**

Резултатите от проведените изследвания бяха обработени чрез статистически пакет SPSS 17.0. Резултати от предходно изследване на експресионните нива на HIF1α чрез RT-qPCR при същите пациенти бяха включени в корелационния анализ между изследваната от нас микро РНК и HIF1α. За статистически значими резултати бяха приети тези, при които  $p < 0.05$ .

## **Резултати**

### **Относителна експресия на miR-21-3р при пациенти, диагностицирани с рак на ларинкса**

Резултати от RT-qPCR бяха използвани за анализиране на експресионните нива на miR-21-3р при 38 пациента с рак на ларинкса. Наблюдаваха се повишени експресионни нива (RQ стойности  $> 2$ ) при 30 (78.94%) пациенти, понижени нива на експресия (RQ стойности  $< 0.5$ ) при 2 (5.26%) пациенти и липса на промяна (RQ между 0.5 и 2) при 6 (15.79%) пациенти. Извършеният тест на Wilcoxon показва, че нивата на изследваната микро-РНК са значимо по-високи в туморна тъкан в сравнение с нормална тъкан ( $p < 0.001$ ) (Фигура 1).

### **Разграничителна способност на miR-21-3р при туморна и нормална ларингеална тъкан**

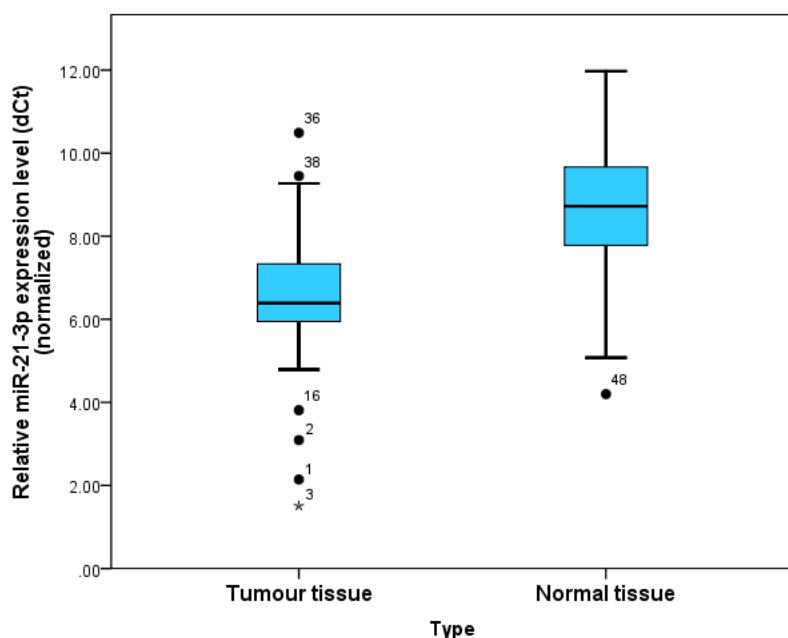
За да се определи чувствителност и специфичност на miR-21-3р като биомаркер за разграничаване на туморна от нормална ларингеална тъкан беше построена ROC крива. Анализът на ROC кривата във включената от нас извадка пациенти показва, че miR-21-3р може да разграничи ларингеална туморна от нормална тъкан с чувствителност 84.2% и специфичност 73.7% (Area Under Curve (AUC) = 0.819; 95% CI: 0.720 – 0.917;  $p = 1.76 \cdot 10^{-6}$ ) (Фигура 2).

### **Корелация между miR-21-3р и HIF1α и клиникопатологичните характеристики**

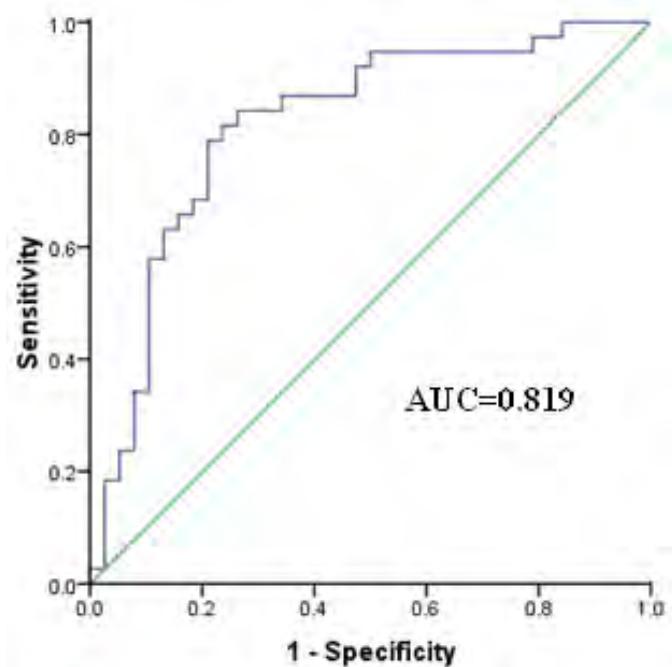
Рангова корелация на Спирман ( $r_s$ ) беше използвана за установяване наличието и силата на зависимост между изследваната микро-РНК miR-21-3р, хи-

покси-индуциращ фактор 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) и клиникопатологичните характеристики. Установи се значима положителна умерена корелация между двете променливи, с коефициент на корелация  $r_s = 0.478$  ( $p < 0.001$ ) (Фигура 3) и коефициент на

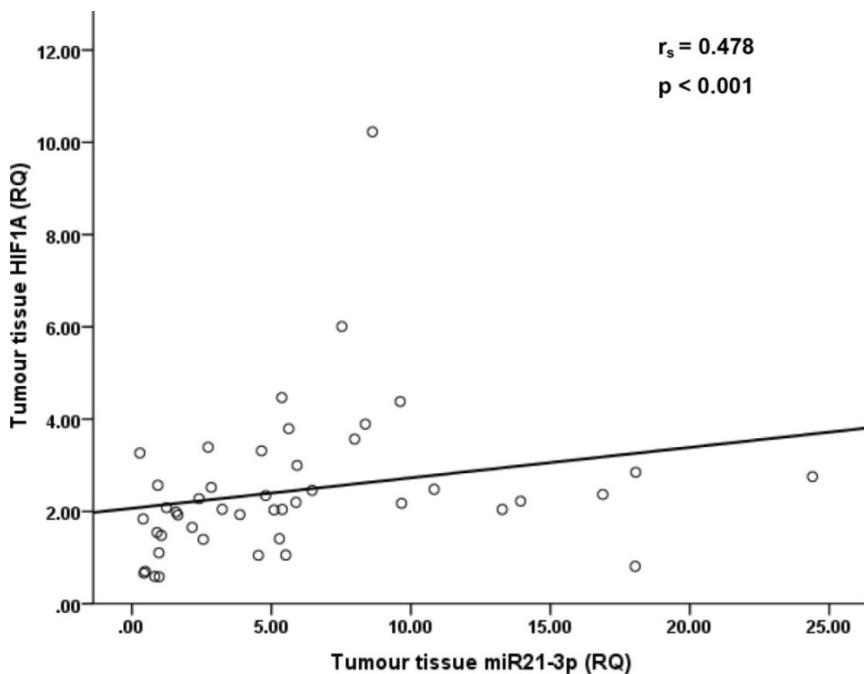
детерминация  $r^2 = 22.8\%$ . Не се наблюдаваха значими корелационни зависимости между изследваната микро РНК и клиникопатологичните характеристики като възраст, пол, Т стадий, N стадий и G стадий.



**Фиг. 1.** Средната стойност на dCt на miR-21-3p в туморна тъкан ( $dCt = 6.41$ ) е значимо по-ниска от тази на нормалната тъкан ( $dCt = 8.53$ ),  $p < 0.001$



**Фиг. 2.** ROC крива на miR-21-3p, показваща разграничителната способност на маркера в тъканен материал от ларингеален карцином с  $AUC = 0.819$  ( $p = 1.76 \cdot 10^{-6}$ )



**Фиг. 3.** Корелация между тъкнните експресионни нива на miR-21-3р и HIF1 $\alpha$  при пациенти с ларингеален карцином, с коефициент на корелация  $r_s = 0.478$  ( $p < 0.001$ )

### Обсъждане

miR-21 участва в онкогенни клетъчни процеси, включващи засилена клетъчна пролиферация, апоптоза, инвазия и метастазиране (1). Повишени нива на експресия се наблюдават при глиобластома, рак на гърдата, рак на панкреаса, както и при ракови заболявания на глава и шия (10–12). Подобно на тези открития нашият екип установи повишени нива на експресия на изоформа miR-21-3р при ларингеален плоскоклетъчен карцином в голяма част от изследваната извадка. В допълнение ние установихме, че повишните нива на онкогенната miR-21-3р могат да служат като биомаркер в медико-биологичната и клиничната практика, който с висока специфичност и чувствителност да разграничи туморна от нормална ларингеална тъкан. Повишената експресия на miR-21 се свързва с лоша прогноза и терапевтичен изход при рак на дебелото черво (13), а при овариални

ракови клетки miR-21-3р участва в резистентността на раковите клетки към цисплатина (14). Doberstein и съавтори (2014) докладват, че miR-21-3р инхибира L1CAM при ендометриален, овариален и рак на бъбреците и би служила като потенциален биомаркер в клиничната диагностика (15).

miR-21 една от хипокси-регулираните микро-RНК, като съществуват данни, доказващи че експресията на miR-21 е зависима от HIF1, който има роля на транскрипционен фактор. Установено е, че свързващи места за HIF1 се намират на около 2 килобази от гена кодиращ pre-miR-21 транскрипта (6), от който чрез последващи процеси се получават две зрели микро-RНК (изоформи). Чрез корелационен анализ ние установихме значима умерена положителна корелация между miR-21-3р и HIF1 $\alpha$ , чиято молекула е от ключово значение при настъпване на хипоксия.

## **Изводи**

Настоящите резултати показват, че miR-21-3р има онкогенно значение за развитието на ЛПКК, подобно на HIF1 $\alpha$ . Необходими са допълнителни изследвания в разширена извадка за потвърждаване на нашите първоначални резултати както и по-детайлно изучаване на връзката между ключовия регулатор на клетъчната хипоксия HIF1 $\alpha$  и miR-21-3р при ЛПКК. В допълнение miR-21-3р би могла да бъде полезен маркер за разграничаване на туморна от нормална ларингеална тъкан в медико-биологичната и клинична практика.

## **Библиография**

1. Hu A, Huang J-J, Xu W-H, Jin X-J, Li J-P, Tang Y-J, et al. miR-21 and miR-375 microRNAs as candidate diagnostic biomarkers in squamous cell carcinoma of the larynx: association with patient survival. Am J Transl Res. 2014;6(5):604–13.
2. Fact Sheets by Population [Internet]. [cited 2016 Apr 4]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
3. PD-Rakov-2015.PDF [Internet]. [cited 2016 Mar 15]. Available from: [http://www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov\\_registar/PD-Rakov-2015.PDF](http://www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov_registar/PD-Rakov-2015.PDF)
4. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2005 Mar;16(3):481–8.
5. Philippidou D, Schmitt M, Moser D, Margue C, Nazarov PV, Muller A, et al. Signatures of microRNAs and selected microRNA target genes in human melanoma. Cancer Res. 2010 May 15;70(10):4163–73.
6. Xu X, Kriegel AJ, Jiao X, Liu H, Bai X, Olson J, et al. miR-21 in ischemia/reperfusion injury: a double-edged sword? Physiol Genomics. 2014 Nov 1;46(21):789–97.
7. Shen G, Li X, Jia Y, Piazza GA, Xi Y. Hypoxia-regulated microRNAs in human cancer. Acta Pharmacol Sin. 2013 Mar;34(3):336–41.
8. Kulshreshtha R, Ferracin M, Wojcik SE, Garzon R, Alder H, Agosto-Perez FJ, et al. A microRNA signature of hypoxia. Mol Cell Biol. 2007 Mar; 27(5):1859–67.
9. Hua Z, Lv Q, Ye W, Wong C-KA, Cai G, Gu D, et al. MiRNA-Directed Regulation of VEGF and Other Angiogenic Factors under Hypoxia. PLoS ONE. 2006 Dec 27;1(1):e116.
10. Fassan M, Baffa R, Palazzo JP, Lloyd J, Crosariol M, Liu C-G, et al. MicroRNA expression profiling of male breast cancer. Breast Cancer Res BCR. 2009;11(4):R58.
11. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. Cancer Res. 2005 Jul 15;65(14):6029–33.
12. Liu J, Lei D-P, Jin T, Zhao X-N, Li G, Pan X-L. Altered expression of miR-21 and PTEN in human laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2011;12(10):2653–7.
13. Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. JAMA. 2008 Jan 30;299(4):425–36.
14. Pink RC, Samuel P, Massa D, Caley DP, Brooks SA, Carter DR. The passenger strand, miR-21-3p, plays a role in mediating cisplatin resistance in ovarian cancer cells. Gynecol Oncol. 2015 Apr; 137(1):143–51.
15. Doberstein K, Bretz NP, Schirmer U, Fiegl H, Blaheta R, Breunig C, et al. miR-21-3p is a positive regulator of L1CAM in several human carcinomas. Cancer Lett. 2014 Nov 28;354(2):455–66.

# Кожна сензитивност и фотосензитивност към алергени от стандартна епикутанна и фотоепикутанна серия

Донка Бръмбарова<sup>1</sup>, Цветана Абаджиеva<sup>1\*</sup>, Румяна Янкова<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup>Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

\*Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

\*\*Центр по дерматовенерология и алергология, УМБАЛ „Пълмед“ – Пловдив

## Въведение

През последните години все по-често се наблюдават кожни реакции в резултат на променена сензитивност и фотосензитивност към лекарствени и козметични средства [1] за локално приложение. Все повече хора употребяват депигментиращи и фотозащитни локални препарати със или без лекарско предписание, което увеличава риска от нежелани реакции, включително кожни сензитивни и фотосензитивни такива.

## Цел

Да се проучат кожните реакции спрямо стандартни епикутанни и фотоепикутанни алергени, включително локални депигментанти и фотопротектори.

## Материал и методи

Включени са:

- здрави лица над 18 години
- без обриви по кожата, в добро общо състояние, без тежки общи заболявания и контраиндикации за провеждане на тестуването (остър инфаркт на миокарда, некомпенсиран захарен диабет, некомпенсирана тиреотоксикоза, бъбречна недостатъчност, активна туберкулоза, бременност, остра и хронична екзема, уртикария, микоза и др.)

- без прием и локално приложение на медикаменти, повлияващи резултата от тестуването (кортикоиди, антихистамини, транквилизатори, симпатикомиметици)

## Кожно-алергични изследвания:

Използвани са:

- Patch test – с базова европейска стандартна серия (European Baseline Series) с 30 алергена и контрола. Отчитане според изискванията на International Contact Dermatitis Research Group.
- Photopatch test – прилагане на двойен набор от 20 фотоалергена от базовата европейска фотосерия (European Photopatch Baseline Series) и контрола, сравнително отчитане на облъчените с UV-A лъчи и необлъчените полета

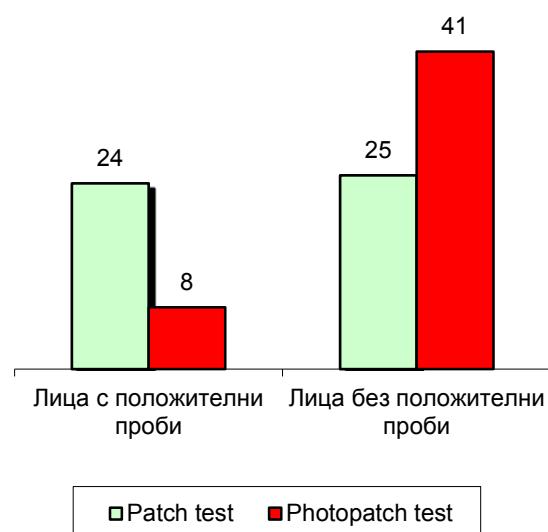
## Резултати и обсъждане

От обследваните 52 човека (21 мъже и 31 жени) са тестувани 51 здрави лица на възраст от 18 до 82 години.

Трима отпадат: един пациент, поради наличие на обрив в момента на прегледа, а двама, поради неявяване за отчитане на резултатите.

Преобладаващата част от тестуваните са хора в активна възраст, само четири са пенсионери (7,69%).

При Patch test са отчетени положителни преби при по-голям брой тестувани лица в сравнение с Photopatch test. При епикутанното тестуване на 48 час са отчетени положителни преби при 24 души (46,2%), а при 25 (48,1%) всички преби са отрицателни. При фотоепикутанното тестуване са отчетени 12 положителни преби при 8 лица и при 41 души всички преби са отрицателни (фиг. 1).



**Фиг. 1.** Отчетени реакции при Patch и Photopatch test

При Patch test с базовата европейска серия от 30 алергена са отчетени 44 положителни преби (фиг. 2):

- ✓ Cobalt Chloride hexahydrate: 6 положителни преби (0,39% от всички 1519 отчетени преби)
  - Към *Nickelsulfate hexahydrate* и *Potassium dichromate*: по 5 положителни преби (0,33%)
  - Към *4-phenylenediamine base*, *Neomycin sulfate* и *Benzocaine*: по 3 положителни преби (0,20%)
  - Към *Thiuram mix*, *Lanolin*, *Balsam Peru*, *4-tert-butylphenol formaldehyde resin*, *Mercaptobenzothiazole* и *Budesonide*: по 2 положителни преби (0,13%)

- Към *Colophony*, *Formaldehyde*, *Sesquiterpene lactone mix*, *Methyldibromoglutaronitrile*, *Fragrance mix I*, *Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde* и *Textile dye mix*: по 1 положителна преба (0,07%)

- ✓ Към 11 алергена не бяха отчетени положителни реакции – *Clioquinol*, *Paraben mix*, *N-Isopropyl-N-phe-nyl-4-phenylenediamine*, *Mercapto mix*, *Epoxy resin*, *Fragrance mix II*, *Qua ternium 15*, *2-metho-xy-6-n-pentyl-4-benzo-quinone (primin)*, *5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (kathon cg)*, *Tixocortol-21-pivalate* и *Methylisothiazolinone*.

Най-честите алергени при епикутания тест: Cobalt Chloride hexahydrate, Nickelsulfate hexahydrate и Potassium dichromate, са често срещани в бита и в професионалната среда [1, 2]. Те са основен фактор за развитие на алергичен контактен дерматит, самостоятелно или в комбинация по между си. Nickelsulfate hexahydrate е по-чест алерген при жени-те. Той се намира в козметични средства (сенки, моливи, спирали за очи, очна линия) и бижута [3]. Свръхчувствителността към Nickelsulfate hexahydrate е рисков фактор за развитие и на екзема на ръцете [4]. Освен като причинители на контактен дерматит [5], Cobalt Chloride hexahydrate и Nickelsulfate hexahydrate се смятат за основен рисков фактор за развитие на дисхидрозiformена екзема [6].

При Photopatch test с базовата европейска фотосерия от 20 алергена и контрола са отчетени следните преби:

- ✓ **Положителни фотоепикутани преби: 12**
  - Към *Benzophenone-3*: 4 положителни преби (0,39% от всички отчетени 1029 преби при Photopatch test при 49 тестувани лица)

- Към Ethylhexyl methoxycinnamate, Octocrylene, Isoamyl p-Methoxycinnamate и PABA: по 2 положителни реакции (0,19%)

• Към 15 алергена не беше отчетена фоточувствителност: Benzophenone-4, 4-Methylbenzylidene camphor, Butyl Methoxydibenzoylmethane, Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenol triazine, Drometizole trisiloxane, Ketoprofene, 2-(4-Diethylamino-2-hydroxy benzoyl)-benzoic acid hexylester, Ethylhexyl triazole, Methylene bis-benzotriazolyl tetramethyl-butylphenon, Etofenamate, Diethylhexyl butamido trizone, Piroxicam, Benzidamine hydrochloride, Promethazine hydrochloride и Decyl glucosid

#### ✓ Контактни реакции:

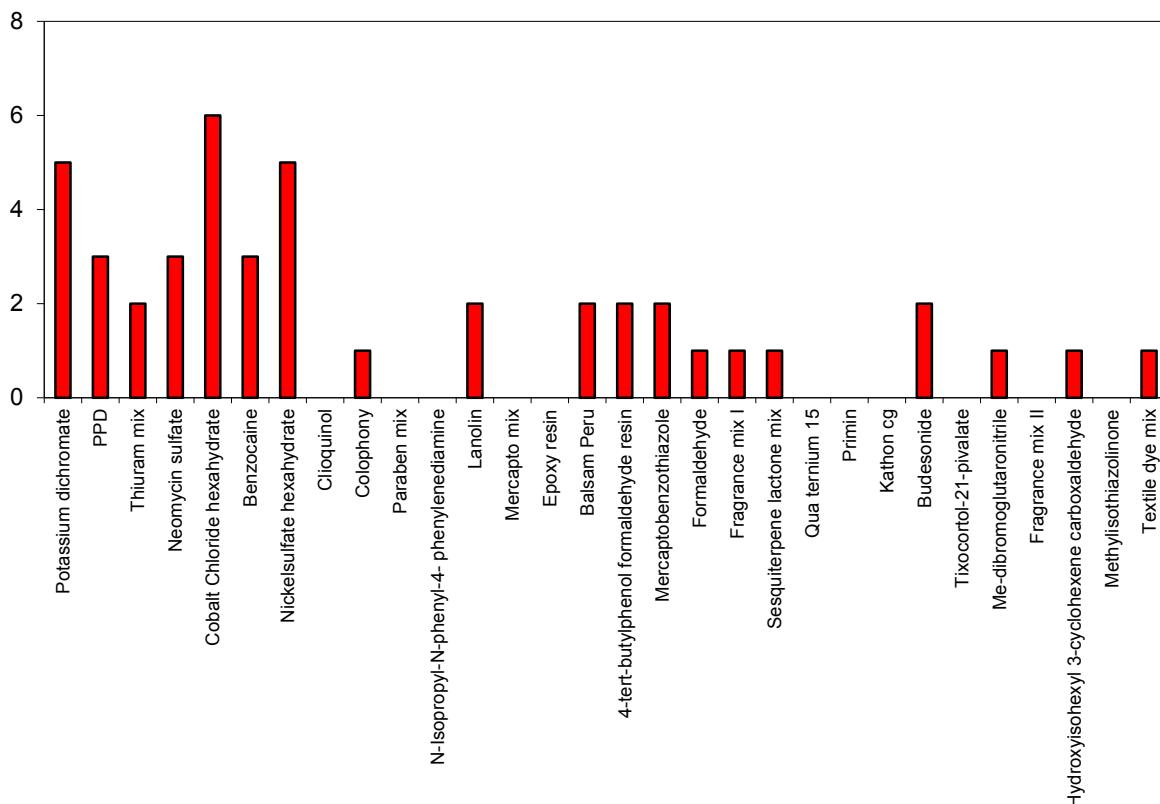
- Към Benzophenone-4: 2 слабо (1+) положителни реакции (0,19%)

#### ✓ Десенсибилизация:

- Към Ethylhexyl methoxycinnamate, Octocrylene и Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenol triazine: общо 6 реакции на десенсибилизация (0,58% от всички отчетени преби)

Всички отчетени позитивни фотоепикутанни преби са към химични фотофилтри. Към тях често се установяват позитивни реакции [1], поради което са включени в базовата европейска фотосерия. Отчените реакции на десенсибилизация се обясняват с ефекта на УВ-лъчите, за това те се използват за фототерапия при екзема на ръцете [4].

Предстоят още изследвания и набиране на още данни, за да може се направи по-достоверна оценка за честотата на епикутанните и фотоепикутанните реакции сред популацията.



**Фиг. 2.** Patch test: отчетени 44 положителни епикутанни преби

На всички тестувани с положителни епикутанни преби са дадени препоръки за избягване на контакт с установения алерген [2], а при тези с позитивни фототипутични преби за прилагане на фоторазличите [7] и избягване на слънчева и УВ-светлина след контакт с фотоалергена.

### **Библиография**

1. Дърленски Р, Казанджиева Ж, Николова А Нежелани кожни реакции към козметични средства: практически аспекти, Дерматология и венерология, Број 1/2011, стр. 36-45, ISSN 0417-0792, 2011.
2. Казанджиева Ж, Дърленски Р, Герговска М, Янкова Р, Тонев С, Кадурина М, Господинов Д, Христакиева Е, Ганчева Д, Николова А, Дерменджиева З, Ганчева М, Гроздева Д, Етуров Д, Березоев П, Цанкова Л, Кирчева К, Станева Р, Милкова К, Гюрова М, Андасорова Р, Борисов Б, Матеев Г, Василева С, Обрешкова Е, Праматаров К, Цанков Н Екзема на ръцете – национален консенсус за диагностика и лечение на БДД (секция по дерматоалеергология), Дерматология и венерология, Број 1/2014, Стр. 72-80, ISBN 0417-0792, 2014.
3. Bordel-Gómez M, Miranda-Romero A, Castro-deza-Sanz J Epidemiology of contact dermatitis: prevalence of sensitization to different allergens and associated factors. Actas Dermosifiliogr. 2010 Jan-Feb;101(1):59-75.
4. Казанджиева Ж, Дърленски Р, Герговска М, Янкова Р, Тонев С, Кадурина М, Господинов Д, Христакиева Е, Ганчева Д, Николова А, Дерменджиева З, Ганчева М, Гроздева Д, Етуров Д, Березоев П, Цанкова Л, Кирчева К, Станева Р, Милкова К, Гюрова М, Андасорова Р, Борисов Б, Матеев Г, Василева С, Обрешкова Е, Праматаров К, Цанков Н Екзема на ръцете – национален консенсус за диагностика и лечение на БДД (секция по дерматоалеергология), Дерматология и венерология, Број 1/2014, Стр. 72-80, ISBN 0417-0792, 2014.
5. Казанджиева Ж, Дърленски Р, Янкова Р, Берова Н, Тонев С, Кадурина М, Господинов Д, Христакиева Е, Николова А, Мандаджиева М, Матеев Г, Василева С, Цанков Н Национален консенсус за диагностика и лечение на контактния дерматит, Дерматология и венерология, Број 2/2011, Стр. 3-16, ISBN 0417-0792, 2011 г.
6. Герговска М, Дърленски Р, Казанджиева Ж Дисходрозиформена екзама, Дерматология и венерология, Број 1/2013, стр. 12-17, ISSN 0417-0792, 2013.
7. Дурмишев Л Фотопротекцията – методи и правила, Топмедика, Број 2 – 2010, Стр. 19-20, ISBN 1314-0434, 2010.

### **Адрес за кореспонденция**

Д-р Д. Бръмбарова  
МУ – Пловдив, МФ,  
Катедра по дерматология и венерология  
Бул. „В. Априлов“ 15А  
Тел. 0876781555  
e-mail: d.brambarova@abv.bg

# Проучвания върху контактната алергия сред медицински работници

Донка Бръмбарова<sup>1</sup>, Цветана Абаджиеva<sup>1\*</sup>, Румяна Янкова<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup>Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

\*Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

\*\*Центр по дерматовенерология и алергология, УМБАЛ „Пълмед“ – Пловдив

## Въведение

Контактният дерматит е болестен проблем, често срещан при медицинските работници [1, 2]. Работещите в здравеопазването са подложени на въздействието на множество фактори от професионалната среда. Измежду заболяванията, които най-често се отбелязват в тази професионална група са астма, контактен дерматит/екзема, уртикария и ринит [3, 4]. Като причинни фактори се обвиняват почистващите препарати, латекса и лошото качество на въздуха в помещението. Контактният дерматит от лична защитна екипировка, в частност ръкавици, се среща главно при работници от здравеопазването [5].

## Цел

Цел на проекта е с епикутанно тестуване да се оцени наличието на контактна свръхчувствителност сред медицински работници със или без клинично проявен контактен дерматит.

## Материали и методика

### Материал (медицински персонал)

Изследвани са медицински работници без лечение с кортикоステроиди, антихистамини, имуносупресори и други средства влияещи на реактивността.

## Методика

Направено е епикутанно тестуване (patch test) с базова европейска серия от 28 алергена и с 5 допълнителни професионални алергени и иританти, в количество 15 – 25 mg (mcl), фиксирани чрез хипоалергенни пластири за 48 часа върху кожата на гърба. Отчитане на 48-ми, при необходимост и на 72-ри, 96-ти час и 7-ми ден.

## Резултати и обсъждане

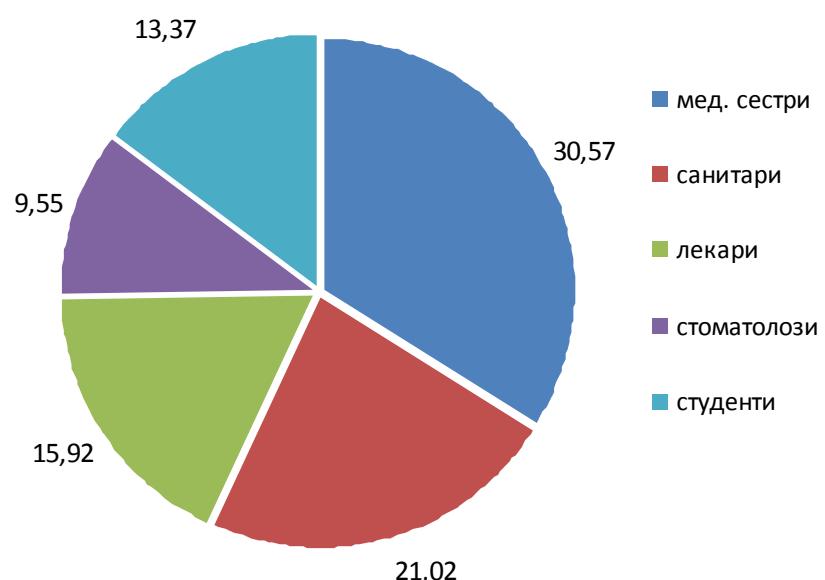
От първоначално обследваните 224 медицински работника, в проучването са включени 157. Професионалната им принадлежност е: медицински сестри 48 (30,57%), санитари 33 (21,02%), лекари 25 (15,92%), стоматолози 15 (9,55%), лаборанти 15 (9,55%) и студенти 21 (13,37%) (фиг. 1).

Диагностичен профил на изследваните: 123 лица (78,3%) – с предходни или настоящи симптоми: 24 лица (15,3%) – с латентна контактна алергия без клинични прояви, но с положителни епикутани тестове; 34 лица (21,6%) – здрави, без клинични прояви и с негативни епикутани тестове. (Фиг. 2)

Установените най-чести контактни алергени от базовата европейска серия сред 157 изследвани медицински работници са: Nickelsulfate hexahydrate (16%), Thiuram mix (12%), Cobalt chloride

hexahydrate (10%), Methyldibromoglu-taronitrile (10%), Tixocortol-21-pivalate (10%), Clioquinol (9%), Paraben mix (9%), 2-methoxy-6-n-pentyl-4-benzoquinone (Primin) (9%). Други 20 алергена са с

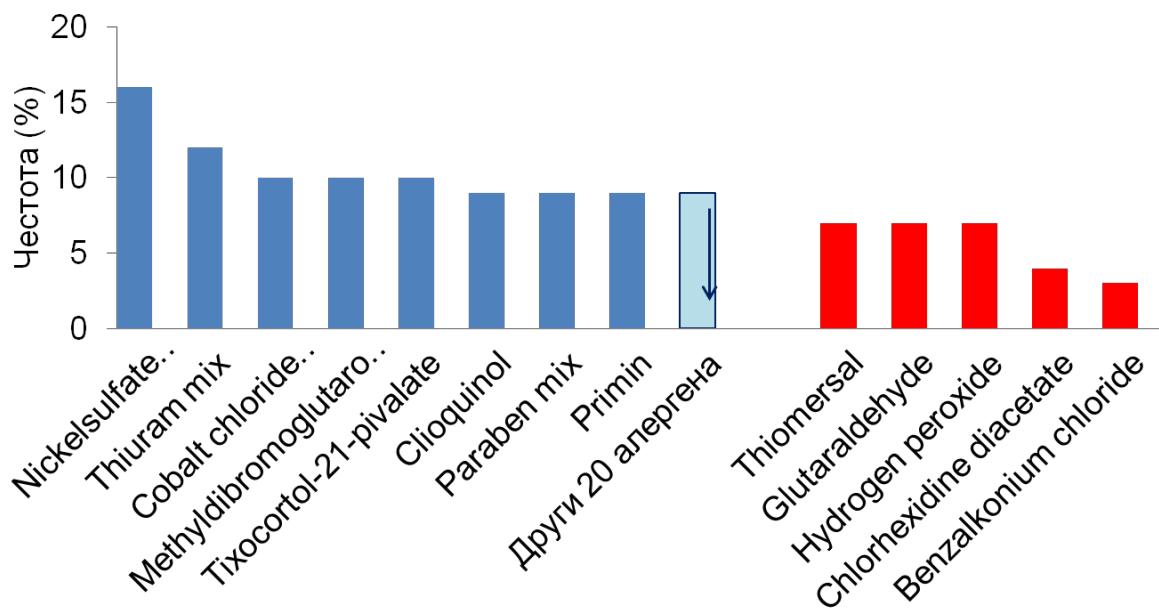
честота под 9%. Най-чести допълнителни професионални алергени: Thiomersal (7%), Glutaraldehyde (7%), Hydrogen peroxide (7%), Chlorhexidine diacetate (4%), Benzalkonium chloride (3%) (Фиг. 3.)



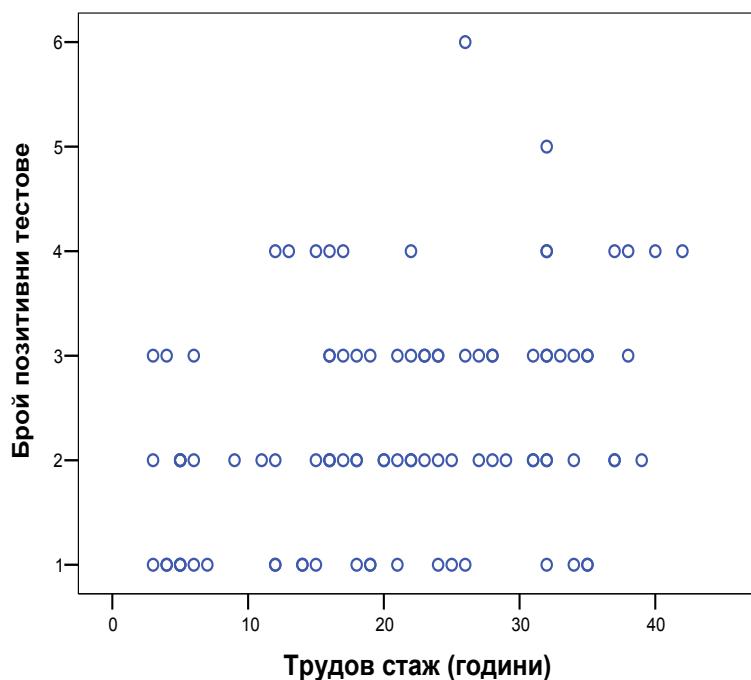
**Фиг. 1.** Професионална принадлежност (%)



**Фиг. 2.** Клинични диагнози при 123 пациенти (%)



**Фиг. 3.** Контактни алергени: ■ – стандартни; ■ – професионални



**Фиг. 3.** Корелация между трудов стаж в години и брой позитивни реакции

Наблюдава се позитивна сигнификантна корелация между продължителност на трудов стаж и брой позитивни реакции ( $r = 0.317$ ,  $p < 0.01$  Коефициент на линейна корелация на Pearson). Статистическа обработка на данните от проуч-

ването – с програма SPSS 19 for Windows. (Фиг. 3.)

Реакциите на контактна свръхчувствителност към повечето алергени от базовата европейска серия при проучвания от нас контингент са относително близки

с тези сред цялото население в региона, като се установява позитивна сигнификантна корелация между продължителност на трудов стаж и брой позитивни реакции.

Контактна сенсибилизация, обичайна за здравните работници [4], е открита към Thiomersal, дезинфектантите Glutaraldehyde и Hydrogen peroxide, както и към компонентите на Thiuram mix, налични в защитните ръкавици.

В нашето проучване сред медицински работници се установяват в по-висок процент от откриваните при общата популация алергични реакции към контактни алергени, компоненти на дезинфектанти, антисептици и консерванти, а именно Methylbromoglutaronitrile, Formaldehyde, Hydrogen peroxide, Glutaraldehyde, 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (Kathon CG) и Thiomersal. Това се обяснява с честия контакт на медицинските работници с тези средства, с нарушаване барьерните функции на кожата при честата употреба на силни детергенти, което води до по-лесно проникване на алергените и развитие на алергични реакции [3, 4, 5].

### Библиография:

1. Казанджиева Ж, Дърленски Р, Янкова Р, Берова Н, Тонев С, Кадурина М, Господинов Д, Христакиева Е, Николова А, Мандаджиева М, Матеев Г, Василева С, Цанков Н Национален консенсус за диагностика и лечение на контактния дерматит, Дерматология и венерология, Брой 2/2011, Стр. 3-16, ISBN 0417-0792, 2011
2. Казанджиева Ж, Дърленски Р, Герговска М, Янкова Р, Тонев С, Кадурина М, Господинов Д, Христакиева Е, Ганчева Д, Николова А, Дерменджиева З, Ганчева М, Грозева Д, Етуров Д, Березоев П, Цанкова Л, Кирчева К, Станева Р, Милкова К, Гюрова М, Андасорова Р, Борисов Б, Матеев Г, Василева С, Обрешкова Е, Праматаров К, Цанков Н Екзема на ръцете - национален консенсус за диагностика и лечение на БДД (секция по дерматоалеергология), Дерматология и венерология, Брой 1/2014, Стр. 72-80, ISBN 0417-0792, 2014
3. Rosenman KD, Reilly MJ, Schill DP, et al. Cleaning products and work-related asthma. J Occup Environ Med. 2003;45:556-563.
4. Suli C, Parziale M, Lorini M, et al. Prevalence and risk factors for latex allergy: a cross sectional study on health-care workers of an Italian hospital. J Investig Allergol Clin Immunol. 2004;14:64-69.
5. Cleenewerck M.-B. Update on medical and surgical gloves. European Journal of Dermatology. 20, 4, 434-42, July-August 2010.

### Адрес за кореспонденция

Д-р Д. Бръмбарова  
МУ – Пловдив, МФ,  
Катедра по дерматология и венерология  
Бул. „В. Априлов“ 15А  
Тел. 0876781555  
e-mail: d.brambarova@abv.bg

# Сухо око: микроструктурно изследване при синдром на Sjögren

Кристиан Василев<sup>1</sup>, Яна Манолова<sup>1,2</sup>, Христина Групчева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – гр. Варна

<sup>2</sup>Специализирана болница за активно лечение по очни болести – гр. Варна

## Въведение

Синдромът на Sjögren (SS) е автоименно заболяване, характеризиращо се с възпаление и лимфоцитна деструкция предимно на слъзните и слюнчените жлези. Синдромът често е асоцииран с офталмологична симптоматика – синдром на слъзнадисфункция, следствие от намалена продукция на водната фаза на слъзния филм (1, 4).

Синдромът на сухо око включва широк комплекс от клинични белези и субективни симптоми, които правят дефиницията и класификацията му многообразна. Това е и една от причините да има много термини, свързани с това състояние хронично сухо око, дисфункция на слъзния филм, сух кератоконюнктивит. Синдромът на сухото око е чест проблем в очната клинична практика. Въпреки това съществуват трудности за точно и подробно диагностициране и за лечението му, тъй като не винаги клиничните белези съвпадат със симптомите, съобщени от страна на пациента (1).

Лазер сканиращата конфокална микроскопия (*in vivo* LSCM) е нов подход за изследване на живо на биологичните тъкани. Уникалните физични характеристики на тази методика позволяват микроскопска визуализация до ниво клетка на всички роговични слоеве, обемна реконструкция в дълбочина, както и изследване на кръвотока в лимбалните съ-

дове в реално време. С помощта на специален софтуер на апаратата се извършват прецизни измервания и изчисляване на плътността на клетки и специфични структури, което позволява детайллен качествен и количествен анализ на изменението на роговицата и предната очна повърхност в норма и при различни патологични състояния (2). В България тази методика се прилага успешно от няколко години (2).

## Цел

Целта на проучването е да се оценят промените на предната очна повърхност – роговица и конюнктива, както и на Мейбомиевите жлези (МЖ), при пациенти със сухо око и синдром на Sjögren (SS). Да изследва разпределението на Лангерхансовите клетки в роговицата на тези пациенти на живо чрез лазер-сканираща конфокална микроскопия.

## Материали и методи

В проучването са включени общо 40 очи, от които 20 очи на 10 пациенти със субективни съжалвания и обективни клинични признания на сухота в очите и SS, и контролна група от 20 очи на 10 здрави пациенти на същата възраст. Лазерната конфокална микроскопия на живо е извършена на всички субекти с ново поколение лазерен конфокален микроскоп HRT3-RCM (Heidelberg Retina Tomograph – Rostock Cornea

Module, Heidelberg Engineering GmbH, Germany). Работата на микроскопа се базира на диоден лазерот клас I ( $\lambda = 670$  nm), резолюцията е 1  $\mu\text{m}$  и 4  $\mu\text{m}$  (съответнолатерална и вертикална), увеличението е до 800 пъти. Изследвана е централната част на роговицата, както и централната и вътрешната трета на долния клепач при всички очи. Качествените снимки (без артефакти от движение и компресионни линии) от различните слоеве са селектирани за последващ качествен и количествен анализ. За целите на аколичествения анализ клетките (на базалния епител, предна, задна строма и ендотел) и ацинарните на МЖ са преброени с помощта на вградения софтуер на апаратата. Данните са представени като гъстота на клетките ( $\text{кл}/\text{мм}^2$ )  $\pm$  SD. Оценено е също наличието и разпространението на Лангерхансови клетки в роговицата.

### **Резултати и обсъждане**

При пациентите със SS се наблюдават деструктивни промени на жлезистата структура, а именно: запушване на лumen на Мейбомиевите жлези и увеличен ацинарен диаметър. Средният ацинарен диаметър на контролите е  $40,4 \pm 9,2$   $\mu\text{m}$ , а на пациентите със сух синдром –  $79,2 \pm 7,4$   $\mu\text{m}$  (Фигура 1, 2). На конфокалната микроскопия се наблюдава също гландуларна атрофия с възпалителна инфильтрация и перигландуларна фиброза (Фигура 2). Средната плътност на възпалителни клетки е  $211 \pm 15$   $\text{кл}/\text{мм}^2$ , като тежестта на възпалителна инфильтрация на конфокалната микроскопия корелира с клиничната картина на слъзна дисфункция.

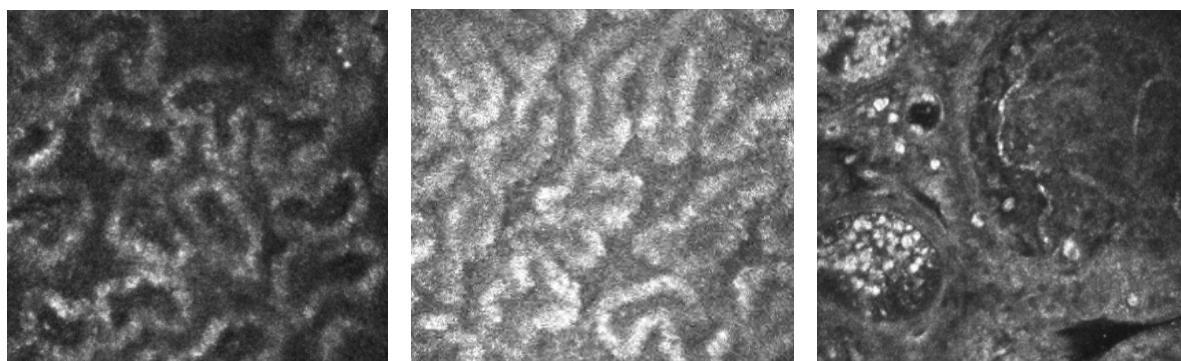
Тази дисфункция може да причини алтерация на слъзния филм и появява на следната симптоматика: дразнене, клинично значимо възпаление и нарушаване на предната очна повърхност.

Плътността на ацинарните единици при пациентите със SS е средно  $47,5 \pm 1,3/\text{мм}^2$ , което е значително по-ниско в сравнение с контролите –  $118 \pm 3/\text{мм}^2$ . В плътността на клетките от различните роговични слоеве също се наблюдава значителна редукция при пациентите със SS в сравнение с контролната група (таблица 1).

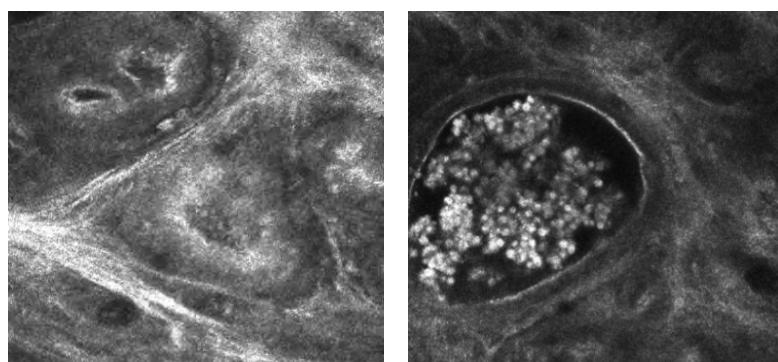
**Табл. 1.** Сравнение между плътността на клетките в различните роговични слоеве при изследваната група очи на пациенти със синдром на Съогрен и контролни здрави очи

Роговичен слой	Брой клетки $\pm$ SD/ $\text{мм}^2$ при здрави очи	Брой клетки $\pm$ SD/ $\text{мм}^2$ при очи със SS
Базален епител	$5048 \pm 56$	$4603 \pm 70$
Предна строма	$288 \pm 43$	$112 \pm 12$
Задна строма	$251 \pm 39$	$150 \pm 13$
Ендотел	$2848 \pm 108$	$2532 \pm 102$

Наскоро, сравнение на конфокална микроскопия при пациенти с първичен SS, и контролни индивиди показват също значителни микроструктурни изменения на предната очна повърхност, свързани с клинични признаци на сухо око. Villani и съавтори също провеждат проучване, което показва, че всички слоеве на роговицата са засегнати от сухотата, изразено в редукция на клетъчната плътност (5).



**Фиг. 1.** Вляво – нормална структура на Мейбомиевите жлези, в средата и вдясно – Мейбомиеви жлези с изразена възпалителна реакция около и в самите ацинарни единици



**Фиг. 2.** Конфокалнамикроскопия на МЖ при пациент със SS: Вляво – изразена фиброза на периглануларната тъкан

По отношение на МЖ при пациенти със сухо око и SS проведени проучвания на екип от Милано доказват увеличен ацинарен диаметър (94 – 106 vs. 49 – 53 mm) и диаметър на жлезните каналчета (48 – 50 vs. 32 – 35 mm), хиперрефлексивност на секрета, и намалена плътност на ацините (57 – 64 vs. 110 – 121 n/mm), което се потвърждава и от нашите резултати (7).

### Изводи

Способността на конфокалната микроскопия да изследва живи тъкани на микроструктурно ниво разкрива нови хоризонти към разбирането на хомеостазата на очната повърхност. На базата на микроструктурния анализ чрез лазерна конфокалнамикроскопия на живо беше установена морфологична връзка между

структурните промени на предната очна повърхност и МЖ с тежестта на субективни оплаквания и обективни симптоми на сухо око при пациенти със синдром на Съогрен. Това е методика с потенциал за промяна на подхода на диагностика и мониториране при пациенти със синдром на слъзнадисфункция с различна етиология.

### Библиография

1. Шандурков И. Сухо око-диагностични методи и съвременни тенденции на лечение СТЕНО 2011
2. Иванчева В. Има ли златен стандарт за оценка на роговицата? Наука и младост, Сборник научни съобщения от конкурсна сесия, 2013, 283-287
3. Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of Dry eye syndrome Onvision-related quality of life. Am J Ophthalmol, 2007;143:409–415.
4. Poole TR, Graham EM. Ocular manifestations of rheumatologic disorders. Curr Opin Ophthalmol,

- 1999;10(6): 458-63.
5. Villani E, F Mantelli, P Nucci. In vivo confocal microscopy of the ocular surface: ocular allergy and dry eye. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2013;13(5): 569–576.
6. Villani E, Beretta S, De Capitani M, et al. In vivo confocal microscopy of Meibomian glands in Sjogren's syndrome. *IOVS*, 2011;52:933–939.
7. Villani E, Mantellid F, Nuccia P, In vivo confocal microscopy of the ocular surface: Ocular allergy and dry eye. *Curr Opin Allergy Clinical Immunol*, 2013;5:569-576.

# Кератопатия при глаукома – микроструктурни доказателства

---

Валери Шехеров

Катедра „Очни болести и зрителни науки“, Медицински университет – гр. Варна

## Въведение

Терминът глаукома се отнася към група заболявания, чиято обща характеристика е оптична невропатия със загуба на зрителна функция. Въпреки че повишено вътречно налягане е един от рисковите фактори, неговото наличие или отсъствие няма водеща роля в дефиницията на заболяването [6].

В литературата има малко съобщения, описващи промените в роговицата при пациенти с глаукома и особено изследвани с лазер-скенираща конфокална микроскопия. Още по-рядко се срещат такива изследвания, направени чрез HRT 3 Rostock corneal module за морфометричен анализ. Доскоро единствено хистологичното изследване с биопсия позволява установяването на преклинични изменения на предната очна повърхност на клетъчно ниво. Днес в офтальмологията са достъпни нови неинвазивни методики за образна диагностика като оптичната кохерентна томография и лазер сканиращата конфокална микроскопия на живо (LSCM). LSCM е използвана за неинвазивно визуализиране или т. нар. „биопсия на живо“ на микроструктурни изменения при различни роговични и конюнктивални заболявания, включително и в България [1, 2].

## Цел

Настоящото проучване има за цел да се направи микроструктурен анализ на промените в роговицата при пациенти с

първична откритоъгълна глаукома чрез лазер сканираща конфокална микроскопия (LSCM) на живо.

## Материал и методи

Изследвани са общо 120 очи на 60 пациенти, разделени в две групи. Първата група (Б) включва 80 очи на 40 здрави пациенти (средна възраст 55.4 г.), втората – 40 очи на 20 пациенти с диагноза първична откритоъгълна глаукома (Група А), под медикаментозен контрол. Пациенти със съпътстващи очни заболявания и патология са изключени от проучването. Всеки участник е информиран за целта на проучването, рисковете, евентуалния дискомфорт от изследванията и е преминал предварително пълен очен преглед. На всеки пациент, отговарящ на включващите критерии и подписал информирано съгласие, е извършена лазер сканираща конфокална микроскопия (LSCM) на живо с ново поколение микроскоп HRT 3 RCM (Heidelberg Retina Tomograph 3 – Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Germany). Изследвана е централната част на роговицата при всички очи. Качествените снимки (без артефакти от движение и компресионни линии) от таргетните слоеве са селектирани за последващ качествен и количествен анализ с помощта на вградения софтуер на апаратата. Данните са представени като гъстота на клетките ( $\text{кл}/\text{мм}^2$ )  $\pm \text{SD}$ .

## Резултати и обсъждане

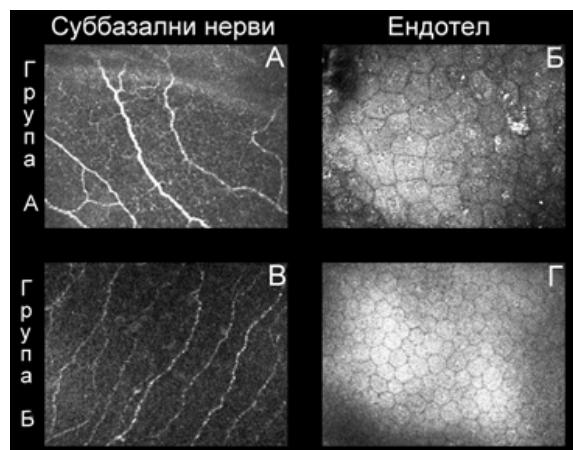
Тонопахиметричните изследвания при двете групи показват различия в стойностите на вътречното налягане. Изчислената средна централна роговична дебелина показва близки стойности при двете изследвани групи, съответно  $548.20 \pm 5.62$   $\mu\text{m}$  и  $541.65 \pm 11.2$   $\mu\text{m}$ . Изчислената средна гъстота на клетките в епителния слой е както следва: за здрави очи  $5048.20 \pm 5.62$  кл/ $\text{mm}^2$  и за очите с глаукома  $3948.20 \pm 8.62$  кл/ $\text{mm}^2$ . Гъстотата на кератоците в предна и задна строма също е калкулирана. На ниво ендотел са установени съществени различия в клетъчната архитектоника. Клетъчната ендотелна гъстота е понижена до  $2411.20 \pm 65.2$  клетки/ $\text{mm}^2$ , докато при здрави очи е  $2848.20 \pm 5.62$  клетки/ $\text{mm}^2$ . Количественият анализ на клетъчната плътност от изследваните роговични слоеве е показан на таблица 1.

**Табл. 1.** Количествен анализ на клетъчната плътност на роговично базален епител и ендотелен слой при очите от група А и Б

Група	Плътност на клетки – роговично базален епител	Плътност на клетки – роговично ендотел
А – Глаукома	$3948.20 \pm 8.62$ кл/ $\text{mm}^2$	$2411.20 \pm 65.2$ кл/ $\text{mm}^2$
Б – здрави контроли	$5048.20 \pm 5.62$ кл/ $\text{mm}^2$	$2848.20 \pm 5.62$ кл/ $\text{mm}^2$

При качествения анализ на изображенията в базалния епител и на различни нива в стромата на роговицата при 30 от 40 очи са установени пръснати хиперрефлексивни депозити с различни размери. Установен е повишен тортуозитет на суббазалните роговични нерви при очите от група А (Фиг. 1А) в сравнение с контролната група (Фиг. 1В), както и ло-

кализирани задебелявания и замъглени очертания на роговичните нерви (Фиг. 1А). На нивото на стромата се визуализират вълнообразни структури, вероятно патологично регенерирали стромални нерви, както и микроточки с различен размер и структура. Пръснати плеоморфни хиперрефлексивни депозити по роговичния ендотел са открити при 29 очи от група А и при 4 от 60 очи от група Б (Фиг. 1Б). При очите от група А е наблюдавана също различна степен на полимегатизъм и плеоморфизъм на ендотела (Фиг. 1Б), която не се установява при контролите (Фиг. 1Г).



**Фиг. 1.** Суббазални нерви и ендотел при група А (изображение А и Б) и при група Б (изображение В и Г)

Глаукомите предизвикват множество промени в окото, а тяхната точна патогенеза все още се изяснява.

Предишно проучване с помощта на корнеалнаконфокална микроскопия доказва увеличен брой на клетки тип Langerhans при очи с глаукома и по-специално в ранните стадии на увреждане на роговичните нерви [1]. Нашите данни доказват също наличието на възпалителни клетки в част от очите. Друго проучване с помощта на конфокална микроскопия демонстрира значима ре-

дукция в клончетата на суббазалния нервен плексус и промени в дълбината и тортуозитета на нервните влакна.

При качествения анализ на изображенията на стромата ние също визуализираме хиперрефлексивни структури, вероятно патологично регенерирали стромални нерви, както и микроточки с различен размер и форма. В нашето изследване доказваме незначително намаляване броя на ендотелните клетки, наличие на депозити и известна степен на полимегатизъм и плеоморфизъм. Тази ендотелиопатия повишава риска от ендотелна декомпенсация и булознакератопатия след катарактна хирургия при пациентите с глаукома.

Установената понижена плътност на клетките от роговичния базален епител вероятно е резултат на комбинация от различни механизми, включващи понижена инервация от увредения суббазален нервен плексус и алтерации на базалната мембра на. При изследването на лимбалната област в повече от половината очи на пациентите с глаукома ние установяваме по-висока рефлексивност на съединителната тъкан в сравнение с контролите, наблюдават се и ярки хиперрефлексивни клетки с вероятен възпалителен произход. Досега в литературата няма убедителни данни, които да доказват корелация на тези депозити с типа глаукома или продължителността ѝ.

## Изводи

Забавянето на диагностицирането и лечението на първичната откритоъгълна глаукома е сериозен проблем. Понастоящем има два основни момента в профилактиката на тези изменения – на първо място това е интензивния контрол на въtreочното налягане, съпроводен от

стриктен контрол на кръвното налягане и липидния статус. На второ място са методите за ранно, по възможност преклинично, откриване на заболяването последиците му както в задния, така и в предния очен сегмент [8, 3]. Лазер сканираща конфокалномикроскопия позволява неинвазивно и повторяемо изследване на живо на микроструктурните изменения на очната повърхност при пациенти с глаукома. Структурните промени, установени с тази методика, създават предпоставки за бъдещи позадълбочени наблюдения на синдрома. Лазерната конфокалномикроскопия на живо има потенциал да се използва за преклинично диагностициране на начални микроструктурни изменения на ниво роговица. Методиката има място и при проследване на хистопатологичните изменения в прогресията на увреждането на роговичните нервни влакна при глаукомнакератопатия, както и при наблюдение на ефектите от различни схеми на лечение. Следващите фази на настоящото прочуване биха могли да допринесат за по-доброто разбиране на патогенезата и хода на микроструктурните увреди на окото.

## Библиография

1. Иванчева В. Сравнителен анализ на топографски и микроструктурни методики за оценка на роговицата в норма и патология, Дисертационен труд, ИЦ Медицински университет Варна, 2014 г.
2. Иванчева В, Кръвоснабдяване и инервация на зрителния анализатор, Учебник по очни болести за студенти по медицина и дентална медицина под редакцията на проф. Д-р Хр. Групчева, Варна, СТЕНО, 2010, 23-26
3. Христова Е., Златарова З., Диагностични възможности на оптичната кохерентна томография при патологични промени в макулата, Известия на съюза на учените, Варна, 2/2013, том XVIII, 21-25
4. World Health Organization. Global status report

- on noncommunicable diseases 2014. Geneva, 2012, p79
5. Quigley H, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90: 262-7.
6. American Academy of Ophthalmology, Preferred Practice Pattern. San Francisco, Primary Angle Closure, 2005.
7. Foster P, Buhrmann R, Quigley H, et al. The definition and classification of glaucomain prevalence surveys. Br J Ophthalmol. 2002; 86: 238-42.
8. Trifonova, K.Z., Atanasov M.A., Slaveykov K. St., Despotova-Toleva L. D. „The role of general practitioners in the early diagnosis of primary open angle glaucoma“ International research journal №10 (41) 2015 (4) Nov 75-77

**Адрес за кореспонденция**

д-р Валери Шехеров, FEBO  
9002 Варна, ул. Дойран 15;  
e-mail: valeri.sheherov@gmail.com  
Тел. 0883344630

# Дисфункция на Мейбомиевите жлези и диабет: микроструктурна оценка на живо чрез лазер сканираща конфокална микроскопия

---

Валери Шехеров

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

## Въведение

Според Световната здравна организация (СЗО) към 2014 г. глобалната частота на диабета е 9% във възрастовата група над 18 г. Ефектите на захарния диабет включват дългосрочно увреждане, нарушена функция и недостатъчност на различни органи, включително и очите [5].

Най-често срещаното хронично очно усложнение на диабета и водеща причина за слепота сред трудоспособното население в икономически развитите страни е диабетната ретинопатия [6]. Освен ретинопатия, диабетът предизвиква множество други промени в окото, с особена клинична значимост са измененията на предната очна повърхност. Диабетната невротрофична кератопатия е компонент от диабетната полиневропатия и е основна причина за роговичните проблеми при пациентите с диабет [7]. Тя се изразява клинично в намалена корнеална чувствителност, увеличена дебелина, персистиращ едем, по-висок риск от прорастване на епителни клетки в стромата след рефрактивна хирургия [7]. Синдромът на слъзна дисфункция се среща с голяма честота сред диабетиците. В резултат на това, в съчетание с компрометирана инервация и микросъдови нарушения, епителните дефекти на роговицата след травма или инфекция се възстановяват по-бавно. Днес в офталь-

мологията са достъпни нови неинвазивни методики за образна диагностика като оптичната кохерентна томография и лазер сканиращата конфокална микроскопия на живо (LSCM). LSCM е използвана за неинвазивно визуализиране или т. нар. „биопсия на живо“ на микроструктурни изменения при различни роговични и конюнктивални заболявания, включително и в България [1, 2].

Счита се, че синдромът на сухо око е резултат от абнормалитет на слъзния филм, дефицит на водната фаза на съзите или повишена евапорация (1), макар че може да е последица и от непълно затваряне на клепачите или да се свързва с условията на околната среда (климатизация и др.) (2-8). Евапоративното сухо око може да е следствие от дефицит на липидна фаза („мейбум“) или да се дължи на клепачни причини-непълно или рядко мигане (9).

Мейбомиевите жлези (МЖ) са холокринни мастни жлези, открити и описани от Heinrich Meibom. Липидите, екскретирани от тях, формират повърхностния слой на слъзния филм, който забавя изпаряемостта и функционира като лубрикант за клепачите при мигателните движения (10).

## Цел

В настоящото проучване е използвана лазер сканираща конфокална микроско-

пия на живо с цел селектиране на нови диагностични параметри за оценка изменениета на МЖ при пациенти с клинично доказано евапоративно сухо око, за сравняването им със здрави контролни субекти, както и за проследяване на ефекта от едномесечна терапия.

### Материал и методи

В проучването са включени двадесет пациенти с диабет тип 1 и двадесет здрави контролни субекти. Двете групи са със сходни възрастови характеристики и еднакво разпределение по пол (средна възраст  $65 \pm 3$  г., 20 жени и 20 мъже).

Лазерната конфокална микроскопия на живо е извършена на всички субекти с ново поколение лазерен конфокален микроскоп HRT3-RCM (Heidelberg Retina Tomograph 3 – Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Germany). Изследвана е централната и вътрешната трета на долния клепач при всички очи. Качествените снимки (без артефакти от движение и компресионни линии) от различните слоеве са селектирани за последващ качествен и количествен анализ. Данните са представени като гъстота на ацините ( $\text{ацини}/\text{мм}^2$ )  $\pm$  SD.

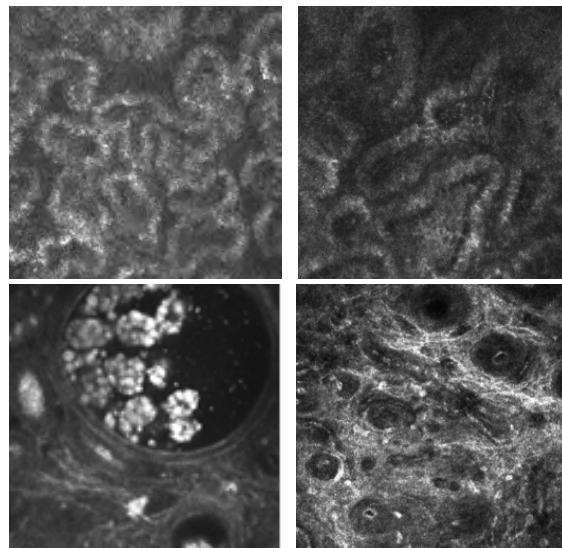
### Резултати и обсъждане

При пациентите с диабет се наблюдават деструктивни промени на жлезистата структура, а именно: запушване на лumen на Мейбомиевите жлези и увеличен ацинарен диаметър, дължащ се на задържане на „мейбум“. Средният ацинарен диаметър на контролите е  $40,4 \pm 9,2$   $\mu\text{m}$ , а на пациентите с диабет –  $89,2 \pm 8,4$   $\mu\text{m}$  (Фигура 1 А, Б, В). На конфокалната микроскопия се наблюдава също гландуларна атрофия с възпалителна инфильтрация и перигландуларна фиброза (Фигура 1 Г).

Средната плътност на възпалителни клетки е  $201 \pm 19$  кл/ $\text{мм}^2$ , като тежестта на възпалителна инфильтрация на конфокалната микроскопия корелира с клиничната картина на слъзна дисфункция (Таблица 1). Тази дисфункция може да причини алтерация на слъзния филм и появя на следната симптоматика: дразнене, клинично значимо възпаление и нарушаване на предната очна повърхност.

Плътността на ацинарните единици при пациентите с диабет е средно  $46,5 \pm 2,3/\text{мм}^2$ , което е значително по-ниско в сравнение с контролите –  $118 \pm 3/\text{мм}^2$ .

Стойностите на ВРСФ са значително понижени при пациентите с диабет ( $5,2 \pm 1,2$  сек), в сравнение с контролните субекти ( $13,5 \pm 1,4$  сек). При всички пациенти е налице корелация между тежестта на увреждане на Мейбомиевите жлези и времето на разкъсване на слъзния филм.



**Фиг. 1.** Конфокална микроскопия на живо на Мейбомиеви жлези (x800): горе ляво – ацини с нормална структура; горе дясно – ацини с нарушена структура и увеличен диаметър; долу ляво – разширена ацинарна единица, задръжка на „мейбум“; долу дясно – глангуларна атрофия, периглангуларна фиброза, възпалителен инфильтрат)

**Табл. 1.** Корелация на стойностите на ВРСФ със степента на възпаление

ВРСФ	Плътност на възп. кл.
Под 5 сек.	$244 \pm 15$ кл/мм <sup>2</sup>
От 5 до 10 сек.	$177 \pm 13$ кл/мм <sup>2</sup>
Над 10 сек.	$85 \pm 11$ кл/мм <sup>2</sup>

За функционирането на Мейбомиевите жлези се съди чрез индиректни и директни методи. Главният индиректен метод е времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ). Нашите резултати потвърждават тези на Matsumoto и съавтори, които установяват значително по-кратко ВРСФ при пациенти с ДМЖ ( $4.9 \pm 2.4$  сек), в сравнение със здрави субекти ( $8.5 \pm 3.7$  сек;  $p < 0.05$ ) (16).

Резултатите на Matsumoto и съавтори по отношение на корелацията на показателите плътност на ацините и среден ацинарен диаметър с тежестта на ДМЖ са аналогични с публикуваните от Ibrahim и колектив (11, 12). Нашите резултати също потвърждават тази зависимост. Установената от нас плътност на ацинарните единици при пациентите с евапоративно сухо око е средно  $46.5 \pm 2.3/\text{мм}^2$ , което е значително по-ниско в сравнение с контролните субекти –  $118 \pm 3/\text{мм}^2$ . Стойностите на ВРСФ също са значително понижени при пациентите със „сухо око“ ( $5.2 \pm 1.2$  сек), в сравнение с контролните субекти ( $13.5 \pm 1.4$  сек). При всички пациенти е налице корелация между тежестта на увреждане на Мейбомиевите жлези и времето на разкъсване на слъзния филм.

С помощта на лазер сканираща конфокална микроскопия на живо ние установяваме морфологично увреждане на жлезите при пациентите с диабет и евапоративно сухо око, а именно: увеличен размер на ацините, атрофични измене-

ния на ацините с периглануларна фиброза и възпалителен инфильтрат. Интензитетът на възпаление корелира с тежестта на оплакванията и слъзната дисфункция. Ние смятаме, че възпалителните процеси на МЖ при диабетици водят не само до морфологични промени, но и до качествени изменения в състава на липидната им продукция и до повишаване точката на топене на мейбума. Това корелира с описаната в литературата задръжка на секрет в лумена на жлезите и постепенното увеличаване на ацинарния диаметър (13).

### Изводи

Синдромът на слъзна дисфункция е сложно мултифакторно заболяване, характеризиращо се с развитие на имунни възпалителни процеси, засягащи очната повърхност при пациентите с диабет (1). Микроструктурният анализ чрез лазер сканираща конфокална микроскопия дава нови възможности както за диагностика на хистопатологичните изменения на очната повърхност на живо, така и за проследяване на ефекта от терапията при пациенти с диабет със симптоми на евапоративно сухо око.

### Библиография

- Шандурков И. Сухо око-диагностични методи и съвременни тенденции на лечение. СТЕНО, 2011
- Roncone M, Bartlett H et al Essential fatty acids for dry eye: a review *Cont Lens Anter Eye* 2010; 33 (2): 49-54
- McCarty CA, Bansal AK et al The epidemiology of dry eye of Melbourne, Australia *Ophthalmology* 1998 105 (6):1114-9
- Bron A. Diagnosis of dry eye *Surv Ophthalmol* 2001; 45:S221-6
- Moss S, Klein R, Klein B Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1264-8
- Foulks G, Lemp M, Jester J et al Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS) *Ocul Surf* 2007; 5: 65-203

7. Кирил Славейков, Мария Орбецова, Иван Танев, Любима Деспотова, Калина Трифонова, Катя Пеева, Стефан Вълканов Грижа за зрението на пациенти с диабет: сравнение между болнична и извънболнична помощ *Science & Technology* Vol V, Num 1, 2015
8. McCulley JP, Shine WE Meibomian gland function and the tear lipid layer *Ocul Surf* 2003; 1: 97-106.
9. Hom MM, Martison JR, Knapp LL, Paugh JR Prevalence of meibomian gland dysfunction *Optom Vis Sci* 1990; 67: 710-2.
10. Stanek S. Meibomian gland status comparison between active duty personnel and US veterans *Mil Med* 2000; 165:591-3.
11. Matsumoto Y, Sato EA et al The application of in vivo laser confocal microscopy for the diagnosis of meibomian gland dysfunction *Mol Vis* 2008; 14: 1263-1271.
12. Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, Adan ES et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of in vivo laser confocal microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2010; 117 (4): 665-72.
13. Marinova T, V Ivancheva, S Peeva, J Manolova, CN Grupcheva Microstructural changes of the Meibomian glands in patients with evaporative dry eye-new diagnostic approach *Trakia journal of sciences* 2012, Vol 10, 2, 110-117

**Адрес за кореспонденция**

д-р Валери Шехеров, FEBO  
9002 Варна, ул. Дойран 15  
e-mail: valeri.sheherov@gmail.com  
Тел. 0883344630

# Микроструктурен анализ на живо на дегенеративни изменения на конюнктивата

Валери Шехеров

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

## Въведение

Пингвекулата и птеригиумът са най-често срещаните дегенеративни заболявания на конюнктивата [1]. Появата и разрастването им върху очната повърхност причиняват дразнене, зрителни нарушения и козметичен дефект, който е и най-честата причина пациентът да потърси лекарска консултация.

Всеки човек е подложен на риск от развитието и на двете дегенеративни заболявания, тъй като в тяхната патогенеза ключова роля има излагането на слънчева светлина. Кумулативното излагане на слънчева светлина е приемано за основен рисков фактор за развитието им, особено лъчите от късия вълнов спектър, ултравиолетовите лъчи.

## Цел

Да се открият динамичните микроструктурни промени на очната повърхност при пациенти с пингвекула и с птеригиум.

Материал и методика: С помощта на лазерна конфокална микроскопия на живо (HRT3 Rostock corneal module) са направени оптични срезове на 40 очи на 20 пациента с пингвекула и 40 очи на 20 пациента с птеригиум. Анализирани са получените изображения от двете групи пациенти.

## Материал и методи

Лазерната конфокална микроскопия на живо е извършена на всички пациенти

с диагностицирана пингвекула и птеригиум. Използван е ново поколение лазерен конфокален микроскоп, Rostock Corneal Software Version 1.2, HRT3-RCM (Heidelberg Retina Tomograph 3 – Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Germany). Лазерната конфокална микроскопия на живо е извършена на всеки пациент с птеригиум или с пингвекула в две полета: на чиста роговица в близост, на чиста роговица до новообразуванието и върху полето с пингвекула или с птеригиум. Снимките са направени в двете точки в една и съща последователност за всеки пациент. Централна роговица и назалната булбарна конюнктива (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.

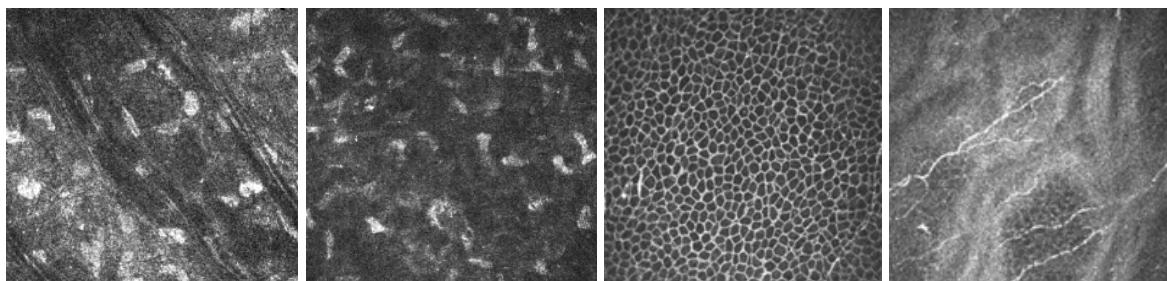
## Резултати и обсъждане

Микроструктурните характеристики на клинично нормална конюнктива и лимб на пациентите служи за сравнение с находката от групата пациенти с птеригиум и с пингвекула. Количествените и качествени характеристики на чиста роговица са проследени като са изчислени гъстотата и формата на клетките. Честотата на базалните епителни клетки и на кератоцитите в предна строма (Фигура 1А и 1Б) е изчислена. В базалния епител на нормална роговица са изброени  $4231 \pm 52$  клетки/ $\text{мм}^2$  (Фигура 1В). Не

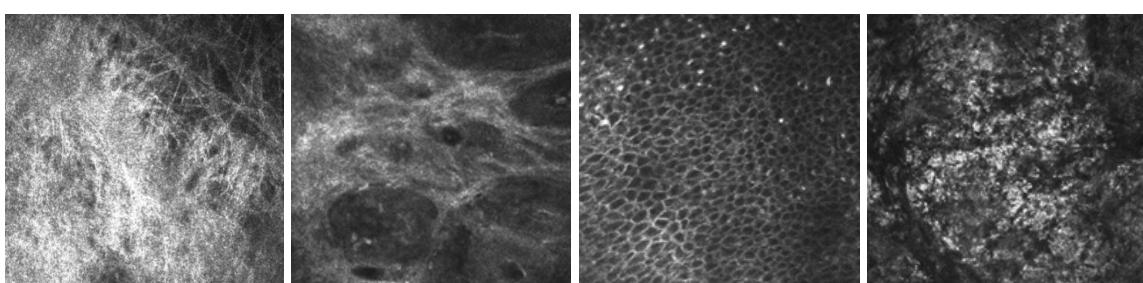
са установени възпалителни прояви и по епитела не се наблюдават възпалителни клетки. Стромата се характеризира с правилно подредени, приблизително еднакви по големина кератоцити. На ниво базален нервен плексус (Фигура 1Г) ясно се отличават нервните влакна, без да се открояват патологични микроструктурни промени. При очите с пингвекула се наблюдават гнезда от фиброзна тъкан в зоната на пингвекула (Фигура 2А). Съединителнотъканините клетки оформят повлекла (Фигура 2Б). Често картина на пингвекулата се допълва с ясно изразена възпалителна реакция. По епитела се наблюдава изразена инфильтрация на възпалителни клетки (Фигура 2В) и подлежаща активна съдова мрежа. В съседство стромата се представя със стриран

строеж. Броят на стволовите клетки е намален (Фигура 2Г), което е най-видимо на ниво лимб.

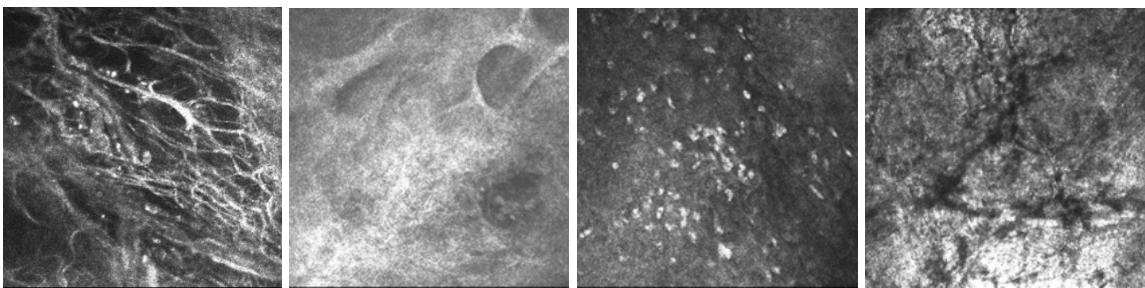
Нашето наблюдение включва и група от 20 очи с птеригиум. При тази група на снимките от конфокалния микроскоп се открояват фиброзна тъкан с гнезден строеж (Фигура 3А и 3Б). Отново се откриват белези на възпалителна реакция. В стромата се визуализират полета с дълбока инфильтрация от възпалителни клетки (Фигура 3В). Денегеративни промени се откриват на ниво епител. Липсват стволови клетки (Фигура 3Г), а структурните деформации се визуализират като гънки. Тук деструктивните промени в роговицата могат да се наблюдават на всички нива.



**Фиг. 1А и 1Б** – Нормална предна строма на нормална централна роговица, **1В** – Епител на нормална роговица, липсват следи от възпалителни клетки, клетките са със запазен строеж, форма и гъстота; **1Г** – Микроструктурна снимка на нормален базален нервен плексус на чиста роговица



**Фиг. 2А.** Пингвекула – натрупване на фиброзна тъкан; **2Б** – повлекла от фиброзна тъкан; **2В** – множество възпалителни клетки по епителния слой; **2Г** – наблюдава се липса на стволови клетки на микроструктурно ниво



**Фиг. 3.** Птеригиум – **3А** наблюдават се гнезда от фиброзна тъкан в строежа на птеригиум; **3Б** – Фиброзните влакна оформят гнезда от подлежащата тъкан; **3В** – визуализира се дълбока инфильтрация от възпалителни клетки; **3Г** – липсват нормални стволови клетки

Предишни хистопатологични изследвания, основани на хирургично ексцизиран материал, посочват инвазия от фибробластична тъкан, разделяща базалните корнеални епителни клетки от Баумановия слой, с деструкция на подлежащата повърхностна корнеална строма [10-14]. Нашите резултати корелират с други близки изследвания, съобщаващи за микроструктурни промени, на база хистология [8-17]. Използвайки лазерна конфокална микроскопия на живо ние описваме намаляване броя на кератоцитите. Наблюдаваме издължаване на клетките на базалния корнеален епител, на границата птеригиум-роговица. Подобни промени са били описани в предишни хистологични изследвания [18].

Морфологичната нерегулярност на суббазалния нервен пlexus и намалена-та гъстота на роговичните епителни клетки и на кератоцитите са друга находка, за която не се откриват съобще-ния в литературата. Роговичната инерва-ция има важна трофична роля за рогови-цата, така че промени в суббазалния нервен слой на роговицата биха изиграли роля за намалението на гъстотата на епителните клетки и тази на кератоцитите в роговиците на очи с птеригиум или неговите прекурсори [18].

Хистологичните промени при пингвекула са аналогични на еластоза на кожата, причинена от слънчева светлина. Съставена е от абнормни колагенови гнезда и съединителна тъкан. Има замес-тване на еластичните влакна с еластозни фибри. Процеси, които водят до еластоидни промени в конюнктивата, се наб-людяват при увреждане от УВ радиация [6, 7].

Конюнктивата е ранима от УВ радиа-цията, тъй като тя е тънка, не е кератинизирана и няма пигментен епител. Сле-дователно, образуването на пингвекула изисква по-кратко време и по-малко ин-тензивно излагане на ултравиолетови лъчи, отколкото развитието на слънчева еластоза на кожата.

## Изводи

На базата на микроструктурния анализ чрез лазерна конфокална микроскопия на живо беше установена морфологична връзка между структурните промени в очната повърхност, настъпили при паци-енти с пингвекула и с птеригиум.

Лазерната конфокална микроскопия на живо може да се използва при прос-ледване на хистопатологични изменения в прогресията на птеригиум и пингвеку-ла и при наблюдение на ефектите от раз-лични схеми на лечение. Също така нас-

тоящото прочуване може да допренесе за по-доброто разбиране на патогенезата на тези две очни заболявания. Бъдеща клинико-патологична корелация би изяснила тяхната етиопатогенезата 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. Alpay A, Ugurbas SH, Erdogan B. Comparing techniques for pterygium surgery. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 69–74
3. Youngson RM. Recurrence of pterygium after excision Br J Ophthalmol 1972;56:120-5
4. Abiose A. Treatment of pterygium in Lagos, Nigeria. E Afr Med J 1997;54:327-31.
5. Reference Solar Spectral Irradiance: Air Mass 1.5. Retrieved 2009-11-12
6. Understanding UVA and UVB, retrieved 2012-04-30
7. Coroneo Minas, The canary in the coalmine, UV&the eye, 2012-07-27, 6-8
8. Ozone layer, retrieved 2007-09-23
9. Bradley JC, Yang W, Bradley RH, Reid TW, Schwab IR. The science of pterygium. *Br J Ophthalmol* 2009 June 9.
10. Yan Wang, Feng Zhao, Wenqing Zhu, Jianjiang XU, Tianyu Zheng, Xinnghuai Sun In Vivo Confocal Microscopic Evaluation of Morphologic Changes and Dendritic Cell Distribution in Pterygium. *American Journal of Ophthalmology* Vol 150, No. 5, 2010
11. Papadia M, Barabino S, Rolando M. In vivo confocal microscopy in a case of pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*; 39(6):511–513, 2008
12. Papadia M, Barabino S, Valente C, Rolando M. Anatomical and immunological changes of the cornea in patients with pterygium. *Curr Eye Res*; 33(5):429–434, 2008
13. Zhivov A, Beck R, Guthoff RF. Corneal and conjunctival findings after mitomycin C application in pterygium surgery: an in-vivo confocal microscopy study. *Acta Ophthalmol*; 87(2):166 –172, 2009
14. Jeanie Chui, Minas T. Coroneo, Lien T. Tat, Roger Crouch, Denis Wakefield, and Nick Di Girolamo Ophthalmic Pterygium:A Stem Cell Disorder with Premalignant Features. *The American Journal of Pathology*, Vol. 178, No. 2, Feb 2011
15. Yan Wang, Feng Zhao, Wenqing Zhu, Jianjiang XU, Tianyu Zheng, Xinnghuai Sun In Vivo Confocal Microscopic Evaluation of Morphologic Changes and Dendritic Cell Distribution in Pterygium. *American Journal of Ophthalmology* Vol 150, No. 5, 2010
16. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 17(8):989 –995, 2003
17. Araki K, Ohashi Y, Kinoshita S, Hayashi K, Kuwayama Y, Tano Y. Epithelial wound healing in the denervated cornea. *Curr Eye Res* 13(3):203–211, 1994
18. Ivancheva V, T Marinova, S Peeva, Y Manolova, C Grupcheva New diagnostic approach to pterygium-optical coherent tomography and in vivo laser scanning confocal microscopy Trakia journal of sciences 2012, Vol 10, 2,126-133.

### Адрес за кореспонденция

д-р Валери Шехеров, FEBO  
9002 Варна, ул. Дойран 15  
e-mail: valeri.sheherov@gmail.com;  
Тел. 0883344630

# Клинично приложение на скала за определяне тежестта на метаболитния синдром като рисков фактор за съдови заболявания

---

К. Бахчеванов<sup>1</sup>, П. Атанасова<sup>1</sup>, Митков Митков<sup>2</sup>, К. Чомпалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по неврология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Втора катедра по вътрешни болести, Секция по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Метаболитният синдром (МетС) представлява комплекс от взаимно свързани рискови фактори за развитие на сърдечносъдови заболявания (ССЗ) и захарен диабет (1). Същевременно те са лесно достъпни клинични показатели – артериално кръвно налягане, обиколка на талията, нива на HDL-холестерола, триглицериди и кръвна захар на гладно, основа на диагностичните критерии за МетС (2). Зависими са и от етнически, расови и полови различия. С тези особености е съобразено последното предложение за диагностични критерии на МетС от Международната диабетна асоциация (2). Диагностични критерии са с бинарна природа, която не позволява точна оценка на риска, който носят във времето. На пациента се поставя диагноза „метаболитен синдром“ на база на стойности извън референтните (над или под критичните нива), за определен показател от съответните диагностични критерии. Това не позволява да се диагностицира МетС при отклонени, но гранични критерийни стойности (*които, сами по-себе си е възможно да носят скрит и недооценен по-висок кардиометаболитен риск!*), както и адекватна оценка за тежестта на подлежащия процес. Един от начините за преодоляване

на тези ограничения, е предложението за поставяне на диагнозата да се използва непрекъснат ред от стойности (continuum values) (3), т. нар. непрекъсната скала за МетС (continuous metabolic syndrome score – cMSc).

За настоящото проучване ние избрахме предложената от Gurca и съавт. (2014) скала за определяне тежестта на МетС – CTMC (MSSS – metabolic syndrome severity score, степен на тежестта на метаболитния синдром), която включва както клинични параметри, така и демографски характеристики като пол и раса (REF).

## Цел

Да се проведе клинично проучване при здрави доброволци на средна зряла възраст за идентифициране на лица с вероятно повишен риск от МетС и пилотно валидиране на скала за определяне тежестта на синдрома като рисков фактор за ССЗ.

## Материал и методи

За проучването бяха подбрани 64 доброволци, изследвани за периода октомври 2014 – октомври 2015 г. **Включващите** критерии на проучването бяха: възраст от 45 до 55 год., с нормално ежедневно функциониране и консултирани с ендокринолог за възможно нали-

chie на метаболитен синдром (с или без показатели за ЗД2). **Изключващите** критерии бяха: преживяни сърдечносъдов или мозъчносъдов инциденти; чепномозъчна травма, дегенеративни и възпалителни заболявания на нервната система; епилепсия, други (освен ЗД2) ендокринологични заболявания; прием на лекарства, които биха повлияли метаболизма (напр. кортикоステроиди), без да се изключва приема на статини. С всички участници беше проведено клинично интервю; физикално, неврологично и лабораторни изследвания. За всеки участник беше попълнена (от изследователите) анкетна карта-въпросник с данни от проведеното интервю; някои от регистрираните основни демографски и антропометрични характеристики на участниците; налични съдови рискови фактори (СРФ) и заболявания (в миналото и настоящи, с или без провеждано лечение в тази връзка).

Лабораторното изследване включваше изследване на венозна кръв взета сутрин на гладно за показателите кръвна захар, липопротеинисвисока плътност (HDL-холестерол), триглицериди (TGL), общ холестерол по стандартни методи. Допълнително бе изследвана кръв за ПКК, урея, креатинин, АСАТ, АЛАТ.

Въз основа на информацията от анкетната карта и изследванията пациентите бяха разпределени в 2 основни групи – 32 пациента покриващи поне 3 от критериите за метаболитен синдром и 32 контроли, които не покриваха критериите за MetC (но могат да бъдат с 1 или 2 положителни диагностични критерия за MetC); за всеки участник беше изчислена СТМС (в персентили и z-стойност), посредством електронен калкулятор беше извършено изчисляване на СТМС

(<http://publichealth.hsc.wvu.edu/biostatistics/metabolic-syndrome-severity-calculator/mets-severity-calculator/>). Формулите за изчисление на СТМС използват фактите: възраст, раса, пол, обиколка на талията, TGL, HDL-холестерол, систолно кръвно налягане и кръвна захар и за първоначалната оценка на „тежестта“, която носи всеки отделен фактор е послужила базата данни на проучването NHANES в САЩ (4). Допълнително бяха изчислени и следните индекси за оценка на кардиоваскулярния риск: qRISK ([www.qrisk.org](http://www.qrisk.org)) и предсказана възраст на сърцето (Framingham risk score) (онлайн калкулятор на [www.framinghamheartstudy.org/](http://www.framinghamheartstudy.org/)) (5)(6).

*Статистическа обработка и анализ.* По своя характер проведеното проучване беше напречно-срезово. Качествените показатели на изследването бяха представени като брой (процент), а количествените бяха обработени с помощта на вариационен анализ (средни стойности и стандартни отклонения). Нормалното разпределение на данните беше проверено с помощта на теста на Шапиро-Уилк. Сравненията бяха направени чрез параметрични и непараметрични методи за две независими извадки (съответно t-тест на Стюдънт или тест на Ман-Уитни), както и еднофакторен дисперсионен анализ. При категорийните променливи бе приложен методът хиквадрат или точният тест на Фишер. Използван бе корелационен анализ и бе изчислен както корелационният коефициент на Пирсън със съответния коефициент на детерминация за приблизителна оценка на силата на връзката между количествените променливи, така и корелационният коефициент на Спирмън, когато разпространението на данните се

различава от нормалното. При тези случаи като коректна бе интерпретирана само връзката, изследвана с помощта на непараметричния коефициент на корелация на Спирмън. Нивото на достоверност на нулевата хипотеза е възприето като  $p = 0,05$ , ако не е посочено друго.

### Резултати и обсъждане

От набраните 64 доброволци, осем отпаднаха от проучването. Само данните за 56 лица бяха включени в крайния анализ на завършилите проучването лица.

**Табл. 1.** Сравнителни демографски и клинични характеристики (вкл. СРФ – заболявания) на включените в проучването доброволци. Забележка: МС/ЗД – метаболитен синдром/захарен диабет тип 2; АН, артериално налягане; АХ, антихипертензивна. Брой (процент) или средна стойност (стандартно отклонение); „Да“ се отнася до наличието на симптом, характеристика или положителен (патологичен) резултат;  $^{\#} p < 0,05$  или  $^{\$} p < 0,01$  – показва наличие на разлика между пациенти с МС/ЗД и контроли, установена с  $\chi^2$ -тест или точния тест на Фишер.

Характеристика [единици]*	Здрави (контроли)	Пациенти с МС/ЗД2*	Общо
Брой	<b>29</b> (51,8)	<b>27</b> (48,2)	56 (100)
Пол [м/ж] <sup>#</sup>	6 (20,7) / 23 (79,3)	13 (48,1) / 14 (51,9)	19 (33,9) / 37 (66,1)
Възраст	50,59 ± 3,41	49,59 ± 3,44	50,11 ± 3,43
Образование [средно/висше]	5 (17,2) / 24 (82,8)	8 (29,6) / 19 (70,4)	13 (23,2) / 43 (76,8)
Тютюнопушене [не/бивши пушач/да]	13 (46,4) / 7 (25) / 8 (28,6)	11 (20,4) / 7 (13) / 8 (14,8)	24 (24,4) / 14 (25,9) / 16 (29,6)
Прием на лекарства [не/да]	6 (75) / 2 (25)	3 (25) / 9 (75)	9 (45) / 11 (55)
Фамилна обремененост [не/да] <sup>#</sup>	4 (44,4) / 5 (55,6)	0 (0) / 12 (100)	4 (19) / 17 (81,0)
Болести – съдови рискови фактори:			
Сърдечносъдови заболявания (ССЗ) [не/да] <sup>#</sup>	20 (71,4) / 8 (28,6)	11 (42,3) / 15 (57,7)	31 (57,4) / 23 (42,6)
Захарен диабет тип 2 [не/да] <sup>#</sup>	29 (100) / 00	21 (77,8) / 6 (22,2)	50 (89,3) / 6 (10,7)
Дислипидемия [не/да] <sup>#</sup>	22 (81,5) / 5 (18,5)	14 (53,8) / 12 (46,2)	36 (67,9) / 17 (32,1)
Хипертония (АХ) [не/да] <sup>\$</sup>	28 (96,6) / 1 (3,4)	11 (40,7) / 16 (59,3)	39 (69,6) / 17 (30,4)
Други болести [не/да]	17 (81) / 4 (19)	13 (72,2) / 5 (27,8)	30 (76,9) / 9 (23,1)
<b>Компоненти на метаболитния синдром:</b>			
HDL < 1 ммол/л (мъже) или HDL < 1,29 жени или лечение [не/да] <sup>\$</sup>	25 (86,2) / 4 (13,8)	10 (37) / 17 (63,0)	35 (62,5) / 21 (37,5)
TGL > 1,7 ммол или лечение [не/да] <sup>\$</sup>	28 (96,6) / 1 (3,4)	7 (25,9) / 20 (74,1)	35 (62,5) / 21 (37,5)
Глюкоза > 5,6 mmol/l или лечение или ЗД2 [не/да]	19 (65,5) / 10 (34,5)	8 (29,6) / 19 (70,4)	27 (48,2) / 29 (51,8)
Систолно АН > 130 или диастолно АН > 85 или АХ лечение [не/да] <sup>\$*</sup>	28 (96,6) / 1 (3,4)	11 (40,7) / 16 (59,3)	39 (69,6) / 17 (30,4)
Обиколка на талията > 94 см за мъже или > 80 см за жени [не/да] <sup>#</sup>	11 (37,9) / 18 (62,1)	3 (11,1) / 24 (88,9)	14 (25) / 42 (75)

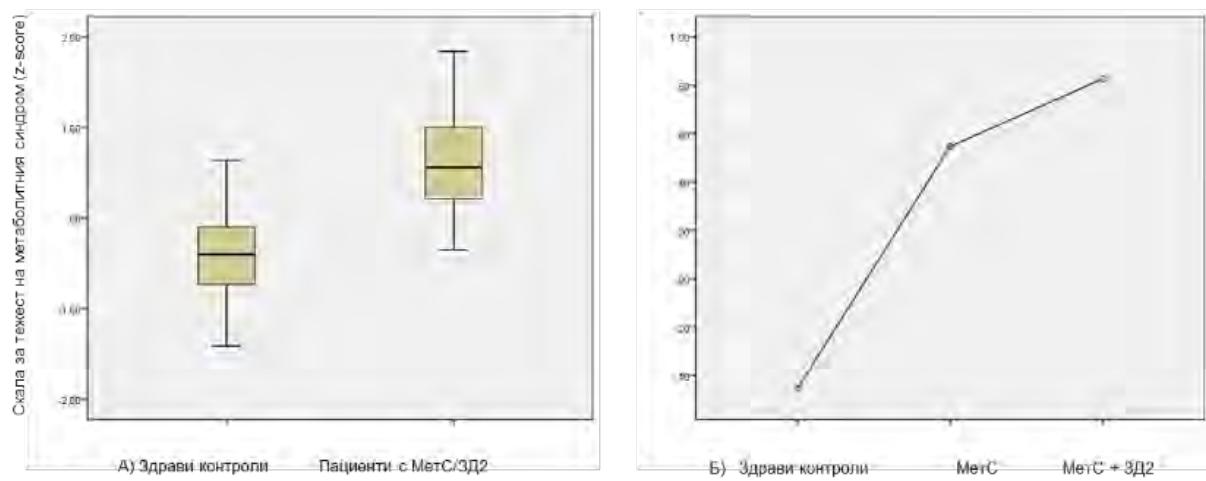
Те бяха разпределени в две основни групи – здрави лица (контроли) бяха ( $n = 29,51$ , 8%) и групата с МетС/ЗД ( $n = 27,48$ , 2%). Направеното сравнение между демографските характеристики на участниците не показва съществени разлики, с изключение на доминиращото участие на жените. Всички компоненти на МетС като находки при здравите контроли и при пациентите с МетС бяха достоверно различни в двете основни клинични групи (табл. 1).

При здравите контроли на средна възраст  $50,59 \pm 3,41$  год. предсказаната възраст на сърцето беше  $52,14 \pm 9,43$  год. При пациентите с MetC на средна възраст  $49,59 \pm 3,44$  год. предсказаната възраст на сърцето беше  $65,08 \pm 12,83$  год. Изчисленияят 10-годишен сърдечносъдов риск за лицата от контролната група беше  $3,79\% \pm 2,41\%$ , а за пациентите с MetC –  $7,90\% \pm 7,38\%$ . Изчисленияят индекс за тежест на MetC при здравите контроли беше с отрицателен знак според z-score –  $-0,45 \pm 0,5$ , а според персентили беше  $34,41 \pm 16,62$ . Изчисленият индекс за тежест на MetC при пациентите с MetC беше значимо по-висок: z-score  $0,60 \pm 0,57$ ; персентили –  $69,97 \pm 17,13$  (фиг. 1). Всички сравнени показатели двете групи лица бяха със значима разлика на средните стойности

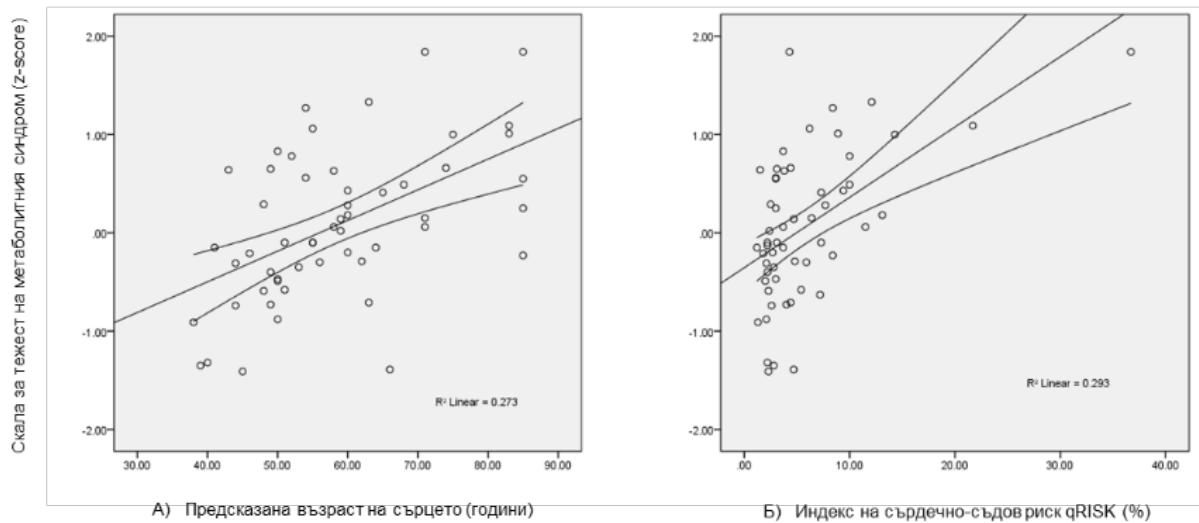
( $p < 0,05$ ).

Беше потърсена и установена положителна корелация на тежестта на MetC с други рискови фактори за ССЗ или компоненти на MetC, които не са използвани (нито директно нито косвено) при изчисляването на скалата. Такава беше установената корелация между СТМС и диастолното кръвно налягане (ДКН) (кофициент на корелация на Спирман ( $Rho = 0,399, p < 0,003$ )).

Във връзка с друг, трети подход за валидиране на скалата за тежест на MetC беше потърсена и установена положителна корелация на СТМС с предсказаната възраст на сърцето ( $Rho = 0,508, p < 0,001$ ) и с изчислената процентна оценка (индекс) QRISK за 10-годишния риск от развитие на ССЗ (съответно, и  $Rho = 0,522, p < 0,001$  показани на Фиг. 2).



**Фиг. 1.** Сравнение на СТМС между здрави контроли и пациенти с MetC/ЗД2. Панел А илюстрира разликата между средните стойности на z-score. Панел Б илюстрира разликата между здрави контроли, пациенти с MetC и ЗД2 (ANOVA)



**Фиг. 2.** Линейна корелация между СТМС и предсказаната възраст на сърцето (панел А) и индекс на 10-годишния сърдечно-съдов риск qRISK (%) (панел Б)

### Обсъждане

Новата скала за тежест на метаболитния синдром (СТМС), изчислена по данни и формули от Gurcan и съавт. (2014), апробирана сега у нас при здрави доброволци на средна зряла възраст, също показва статистически достоверна разлика и в двата си варианта (като z-стойност и като персентили) с по-високи (т.е., по-рискови) стойности при групата пациенти с MetC/ЗД2.

Установените по-високите стойности на СТМС при пациентите с MetC/ЗД2, както и достоверните разлики с групата от здрави лица (в България, при популация, различна от онази в САЩ, при която са били установени зависимостите за моделиране и първоначално изчисляване и формулиране на СТМС), бяха едни от основните елементи на процеса на валидиране на тази скала за тежест на MetC клинично приложена за първи път у нас. Освен това беше установената значима положителна корелация и с други рискови фактори за ССЗ или компоненти на MetC, които не са използвани (нито директно нито косвено) при изчисляването

на СТМС. Беше установена и положителна корелация на СТМС с предсказаната възраст на сърцето и с изчислената процентна оценка “QRISK” за 10-годишен риск от развитие на ССЗ. И двете характеристики са с по-високи (рискови) стойности при групата пациенти с MetC/ЗД2 (съответно, 65,08 год. и 7,90%).

Като потвърждение, би трябвало да разглеждаме и достоверната корелация между предсказаната възраст на сърцето и календарната възраст ( $\rho_{\text{Спирман}} = 0,381$ ,  $p < 0,005$ ), изчислена за цялата група доброволци. Предсказаната възраст на сърцето (средно около 58,4 год., по-висока със средно 8,2 години и значимо различна ( $p < 0,001$ ) от календарната възраст на пациенти с MetC/ЗД2 и здрави лица – въпреки, че средната календарна възраст беше една и съща и в двете изследвани групи (около 50,1 год.).

### Изводи

Ние считаме за успешно проведеното от нас клинично проучване за пилотно валидиране в България на американската

скала СТМС на Gurca и съавт. (2014). Въпреки ограниченият брой на включените в проучването участници на средна зряла възраст бяха установени достоверни разлики между показателите на двете основни клинични групи – здрави лица и идентифицирани с изследването носители на MetC с или без ЗД2)

### **Библиография**

1. Христов В, Гочева Н, Петкова М, Захариева С, Танкова Ц, Орбецова М, et al. Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром“ за поведение при метаболитен синдром. Наука Ендокринология. 2010;4:53–70.
2. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. Lancet [Internet]. 2005;366:1059–62.
3. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2005 Aug 25 [cited 2015 Aug 31];28(9):2289–304.
4. Gurka MJ, Lilly CL, Oliver MN, DeBoer MD. An examination of sex and racial/ethnic differences in the metabolic syndrome among adults: a confirmatory factor analysis and a resulting continuous severity score. Metabolism.; 2014 Feb;63(2):218–25.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ [Internet]. 2008 Jun 28;336(7659):1475–82.
6. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf P a, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation [Internet]. 2008;117(6):743–53.

# Актуално състояние и съвременни тенденции при употребата на наркотични вещества

*С. Петров<sup>1</sup>, М. Орбецова<sup>1</sup>, Я. Илиев<sup>2</sup>, Н. Сирачка<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Втора катедра по вътрешни болести, секция „Ендокринология и болести на обмяната“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

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

<sup>3</sup>Катедра по вътрешни болести, секция „Ендокринология и болести на обмяната“, Медицински факултет, Медицински университет – Плевен

## Въведение

Опиоидите са основно средство за обезbolяване и доставяне на удоволствие още от ранната история на човечеството (1). Употребата на опиоиди под различна форма показва трайна тенденция за задържане на честотата през последното десетилетие. Злоупотребата и зависимостта към опиоиди, като хероин, морфин, опиоидни болкоуспокояващи е сериозен проблем, с глобални мащаби, който засяга здравното, социоалното и икономическото благополучие на всяко общество.

## Актуално състояние на употребата на наркотични в световен и национален план

По данни на World Drug record – 2015, през 2013 г., около 250 млн. души в света, във възрастта между 15 и 64 години, са използвали забранено наркотично вещество, което представлява около 5.2% от населението на Земята. Средно между 26,4 и 36 милиона души злоупотребяват с опиоидни вещества в света. Хероин, кокаин и други наркотични вещества, водят до смъртта на около 200 хиляди души в света. Разпространението и употребата на наркотични вещества се свързва и с високи нива на престъпност

и транасмесивно предавани инфекции, с високо значение за обществото, като хроничен вирусен хепатит С и HIV (2).

Честотата на употреба и разпространение на наркотични вещества остава стабилно през последните три години. Най-употребяваният наркотик е канабиса със среден брой употребяващи лица от 140 млн. лица, като показва трайна тенденция за завишаване от 2009 г. насам. Все по-популярни са т.нар. синтетични drogi, като амфетамини, със среден брой употребяващи от 30 млн. души и екстази със среден брой употребяващи от 15 млн.

**Табл. 1.** Честота на употреба на различните наркотични вещества World Drug Report 2015

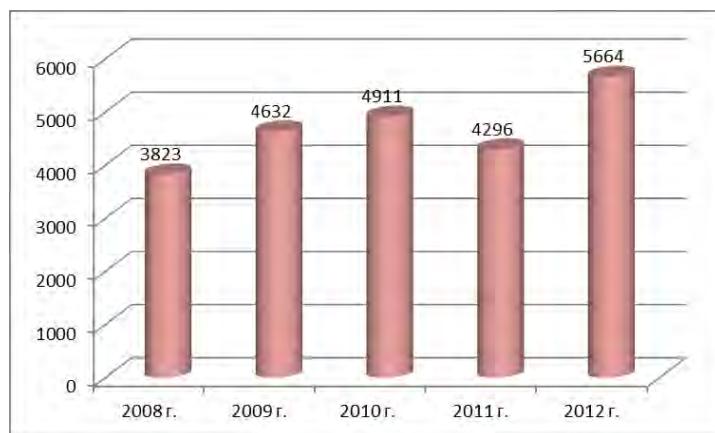
	Процент от населението, което използва този наркотик		Брой лица употребяващи тази droga (в хиляди)	
	Нисък	Висок	Нисък	висок
Канабис	2.7	4.9	128.480	232.070
Опиоиди	0.6	0.8	27.990	37.560
Опиати	0.3	0.4	12.920	20.460
Кокаин	0.3	0.4	13.800	20.730
Амфетамини	0.3	1.1	13.870	53.870
Екстази	0.2	0.6	9.340	28.390
Всички наркотични вещества	3.4	7	162.000	329.000

Отчita се обезпокояващ дисонанс при опиатите. През последните 2 години се стига до рекордни мащаби на отглеждане на опиум, достигайки над 310 хил. хектара, с основен производител Афганистан. Употребата на опиати, за сметка на това, не бележи прираст и остава стабилна със средна стойност от 16 млн. души и на опоиди, със среден брой употребяващи от 32 млн.

Според годишния доклад на „Европейския център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите“, повече от 80 млн. възрастни или почти една четвърт от възрастното население на Европейския съюз са опитвали незаконни наркотици някога през живота си. Най-често използваният наркотик е канабисът (от 78,9 млн. души), с по-ниска честота се характеризира употребата на кокаин (15,6 млн. души), амфетамини (12 млн. души) и MDMA – екстази (12,3 млн. души). Макар, че употребата на хероин и други опоиди остава относително слабо разпространена, с тези наркотици продължават да се свързват най-много случаи на заболявания и смърт и най-високите разходи за лечение за употреба на наркотици в Европа (3).

През 2012 г. е проведено национално проучване относно: нагласи и употреба

на психоактивни вещества сред населението на Република България. Обхваща представителна извадка за населението на страната във възрастовия диапазон 15 и 64 години. Обхванати са общо 5 325 лица в посочения възрастов интервал (4). Резултатите от това проучване са в унисон с международните данни и показва, че най-масовото употребявано наркотично вещество е канабисът, като 7,5% от анкетираните са го опитали поне веднъж в живота си. или между 6.8 – 8.2% от населението, или около 335 – 400 хиляди лица. На второ място по честотата на употреба е групата на стимулантите: екстази – 2.0% (1.6 – 2.4 %, приблизително 80 – 115 хиляди), амфетамини – 1.2 % (0.9 – 1.5%, приблизително 45 – 75 хиляди) и кокаин – 0.9 % (0.7 – 1.2%, приблизително 35 – 60 хиляди). Употребата „през живота“ на хероин, LCD и други халюциногени и различни видове инхаланти е в рамките до 0.5%. Специално внимание предизвикват анаболните стероиди (в групата до 0.5%) и успокоителните/сънотворните, които по процент на употреба изпреварват и канабиса (8.4%, 7.7 – 9.1%, приблизително 380 – 445 хиляди), но като форма на медикаментозна наркомания особено сред по-възрастното население.



**Фиг. 1.** Брой регистрирани лица по линия „Наркотици“ (2008 – 2012 г.) (употребяващи и разпространяващи) (5)

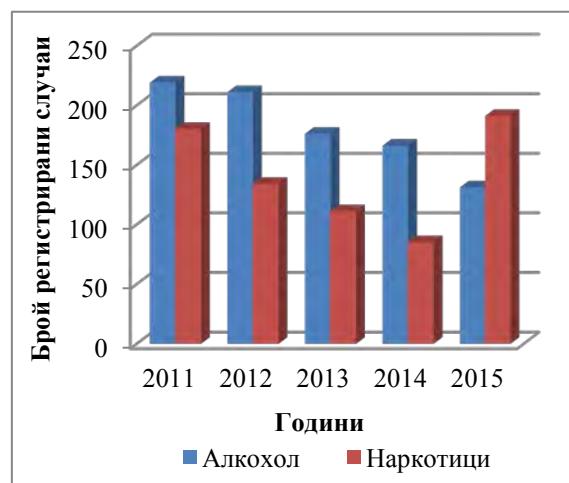
В България средно 11.6% от населението, във възрастта между 15 и 64 години, са употребявали наркотично вещество през живота си, като най-популярният наркотик отново е канабис. Тревожещ факт е високият процент млади хора, във възрастов диапазон 15 – 34 години, употребили наркотици през последните 12 месеца – 12.5%.

Важен фактор, при анализа за употребата на наркотици, се отчита и процентът на проблемно употребяващи. Дефиницията за проблемно употребяващи наркотици е: инжектиране на наркотици или продължителна/редовна употреба на опиати, кокаин и/или амфетамини (6). Проблемната употреба на наркотици може да бъде разделена на важни подгрупи. Генерално разграничение може да се направи между употребата на хероин, която исторически погледнато е причината за по-голямата част от проблемната употреба на наркотици в повечето от страните в ЕС, и проблемната употреба на стимуланти, която преобладава във Финландия и Швеция, където большинството проблемно употребяващи наркотици използват като основно вещество амфетамин. По същия начин, в Чехия употребяващите метамфетамин традиционно формират една значителна част от проблемно употребяващите наркотици (7). Въпреки тенденциите за намаляване на употребата на хероин, процентът на проблемно употребяващите наркотици е най-голям за сметка на хероина.

При проучване, оценяващо проблемната употреба на наркотици в България, се установява, че средната възраст на първата употреба на хероин сред проблемно употребяващите е 18.6 години, а средната възраст при първото инжектиране е 19.9 години. Средната възраст на

първата употреба на други опиоиди е 21.1 години, а средната възраст при първото инжектиране на други опиоиди е 21.4 години. Средната дневна доза в дните на употреба на хероин през последните 30 дни е била 0.32 гр. (8)

Употребата на наркотични вещества се асоциира като основна причина за остри интоксикации и причина за смъртни случаи, като за България през изминалата година се регистрирани 21 смъртни случая. През предходните пет години се отчита трайна тенденция към завишаване честотата на острите интоксикации от наркотични вещества, като за регион Пловдив, за 2015 г. са регистрирани общо 191 случая на остро отравяне с наркотици, от които 112 са хоспитализирани лица.



**Фиг. 2.** Сведение за остри интоксикации, свързани с употреба на психоактивни вещества (наркотици и алкохол) Регион Пловдив; Дани – РЗИ Пловдив

## Изводи

Тенденции и заключение: Тенденцията за разпространение и употреба на наркотични вещества, в световен мащаб, се запазва.

- Броят на употребяващите наркотици лица нараства, респективно с нараст-

ването на населението в света.

- Най-често използваният наркотик остава канабисът.
- Все повече се увеличава честотата на т.нр. „модерни drogi“.
- Хероинът е на първо място, като причина за проблемна употреба на наркотици.
- Забелязва се драстично увеличение честотата на острите интоксикации, с наркотични вещества, за 2015 г., за регион Пловдив. Увеличението на честотата е за сметка на хоспитализираните лица.

### **Библиография**

1. Baraka A. Historical aspects of opium. MEJ Anesthesiol 2000; 15 :423 – 436
2. [www.unodc.org/documents/wdr2015/World\\_Drug\\_Report\\_2015.pdf](http://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf)
3. Доклад на „Европейския център за

мониторинг на наркотиците и наркоманиите”:  
[http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_239505\\_BG\\_TDAT15001BGN.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_239505_BG_TDAT15001BGN.pdf)

4. Нагласи и употреба на психоактивни вещества сред населението на възраст 15-64 години в България ’2012”, Национално проучване, октомври – декември 2012, Агенция СОВА ХАРИС, Национален фокусен център за наркотици и наркомании
5. Отчет за работата на областните дирекции на МВР по линия „НАРКОТИЦИ“ общо за страната за 2012 г.
6. EMCDDA Statistical Bulletin, available at: <http://stats05.emcdda.europa.eu/en/page018-en.html>
7. Kraus L, Augustin R, Frischer M, Kümmeler P, Uhl A, Wiessing L. (2003) Estimating prevalence of problem drug use at national level in countries of the European Union and Norway. Addiction; 98: 471-85.
8. Проучване по метода „Снежна топка“ сред проблемно употребляващи наркотици в 6 български градове (Видин, Добрич, Кюстендил, Перник, Сливен, Шумен), методически и финансово осигурено от Национален фокусен център за наркотици и наркомании, декември 2011 – февруари 2012 г.

# Проучване клиничното приложение на комплексен подход към лечението на хроничните рани на долните крайници

Светослав Славчев<sup>1</sup>, Николай Спасов<sup>1</sup>, Драгомир Дарданов<sup>2</sup>, Владислав Стоянов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

<sup>2</sup>Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към Александровска болница, МУ – София

## Въведение

Хроничните рани на долните крайници (ХРДК) са незаздравяващи в продължение на повече от 3 месеца [1]. Те са често срещано заболяване. По статистически данни, в САЩ са засегнати около 6,5 милиона пациенти [2]. Етиологията им е разнообразна – може да бъде от съдов характер (артериална или венозна недостатъчност), нарушения в микроциркуляцията, системни заболявания, метаболитни нарушения, като диабет, васкулити и др. [3].

Лечението им е трудно и продължително и изиска комплексен подход, който има за цел отстраняване на рисковите фактори, контрол на придружаващите заболявания, подобряване на периферното кръвообращение, възстановяване структурната цялост и регенерацията на кожата [4]. Значителен проблем представлява лечението на инфицирани ХРДК.

## Цел

Представяне и анализиране собствени резултати от комплексното лечение на пациенти с ХРДК и предлагане на лечебно-диагностичен алгоритъм за поведение.

## Материал и методи

За периода юни 2014 – февруари 2016 г., амбулаторно са лекувани 23 пациенти с ХРДК. Съотношението мъже:жени е 16 (69,5%):7 (30,4%). Възрастта на болните варира между 40 и 80 години.

На табл. 1 е представено разпределението на пациентите по водеща болестна причина за хроничната рана.

Табл. 1.

		Мъже	Жени
Брой пациенти		16	7
Произход на раната	Артериална	4	0
	Венозна	7	2
	Смесена (включително декубитална)	6	4
Основно заболяване	Диабет	2	2
	АХ	1	
	ИБС		
	Тромбофлебит	4	1

На всички пациенти е извършен пълен клиничен преглед и допълнително – взета клинична лаборатория, микробиология, доплер на артериални и венозни съдове на долните крайници, абдоминална ехография и др. Приложено е системно и патогенетично лечение на основното заболяване. При данни за инфекция (оток, хиперемия, гноевидна сек-

реция, болка, наличие на некротични матери), е приложено системно антибиотично лечение.

На табл. 2 е представено терапевтичното поведение.

**Табл. 2.**

Взета микробиология		7	1
Терапия	Антибиотик	5	2
	Венотонизи	4	2

След осъществяване на прегледа, се започва локално лечение на раната, следващо следните етапи:

1) Избор на метод за обработка на раната (некректомия и/или дебридман, вкл. отстраняване на хиперкератози или хипергранулации, опресняване на ръбовете и дъното на раната).

2) Иригiranе на раната с антисептичен разтвор (например Prontosan®).

3) При наличие на некроза, използваме ензимна некролиза с Neprolysin® (съдържащ протеолитичен ензим, извлек от *Bacillus subtilis*).

4) При рани в стадий на гранулация и епителизация, използваме Post-Neprol (разработка на Института по Органична Химия към БАН). Той представлява глицериново-нишестен гел, съдържащ като главен активен компонент колагенов хидролизат, който подхранва кожата и стимулира нейната регенерация. Освен това има хибитан, който поддържа раната стерилна. От епителизиращия гел се нанася тънък слой, който се разнася равномерно в областта на раната.

5) За запазване на образувания биофилм и целостта на образуващите се в по-късен етап гранулации, използваме Bactigras (тулена превързка с хлорхексидинацетат). Хлорхексидинацетатният антисептик бавно се освобождава от

превързката и осигурява продължително действие срещу Грам-положителните и Грам-отрицателните бактерии.

6) В зависимост от секрецията на раната, използваме абсорбиращи превързки – Zetuvit E (при силно секретиращи рани); пенести – например PermaFoam®, Sterimed®Foam или Allevyn® (при умерена секреция) и хидроколоидни – Hydrocoll (при лечение на рани във фазата на гранулация и епителизация)

7) Така направената превързка се фиксира с бинт

Освен локалното лечение на раната, при пациенти с диабет се проведе интензифицирано инсулинолечение до нормализиране на кръвнозахарния профил.

Пациенти с артериална недостатъчност получаваха и съдоразширяващи, а тези с венозна недостатъчност – венотонизи и еластокомпресия.

При двама пациенти се направи свободна кожна пластика.

В литературата съществуват данни за благотворното действие на автоложния кръвен serum. Локалното приложение на автоложен кръвен serum може да бъде използвано при лечението на труднозаставащи ХРДК.

За определяне стадия и развитието на раната, използвахме следните показатели: подобрен статус на раната, започване на заздравяване, спадане на отока, намаляване на болката, нормализиране на параклиничните показатели (кръвна захар, левкоцити), нормална телесна температура, микробиологичен контрол и др.

## Резултати

След приложеното комплексно лечение при 65% (15 пациенти) раните зараснаха напълно, при 35% (8 пациенти) раните са в процес на заздравяване. При

никой от пациентите не се наблюдава влошаване. От получените микробиологични резултати се наблюдават следните инфекциозни причинители: Грам-положителни аероби – *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Enterococcus* spp.; Грам-отрицателни аероби ентеробактерии – *E. coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp.



Фиг. 1.



Фиг. 2.



Фиг. 3.



Фиг. 4.

### Обсъждане

В практиката не съществува единен метод за лечение на ХРДК.

Използваните от нас препарати Neprolysin® и Post-Neprol в комплексния метод за лечение на ХРДК са безопасни и ефективни. Neprolysin се прилага при рани в ексудативна фаза с наличие на некроза, а Post-Neprol – в пролиферативната фаза (на гранулация и епителизация) [5]. Neprolysin® се комбинира с локален антисептичен разтвор, но не с локални антибиотици или йод-съдържащи антисептици. В пролиферативната фаза прилагането на хидроколоидни превръзвки е препоръчително [6]. Комбинацията им с Post-Neprol не води до странични ефекти.

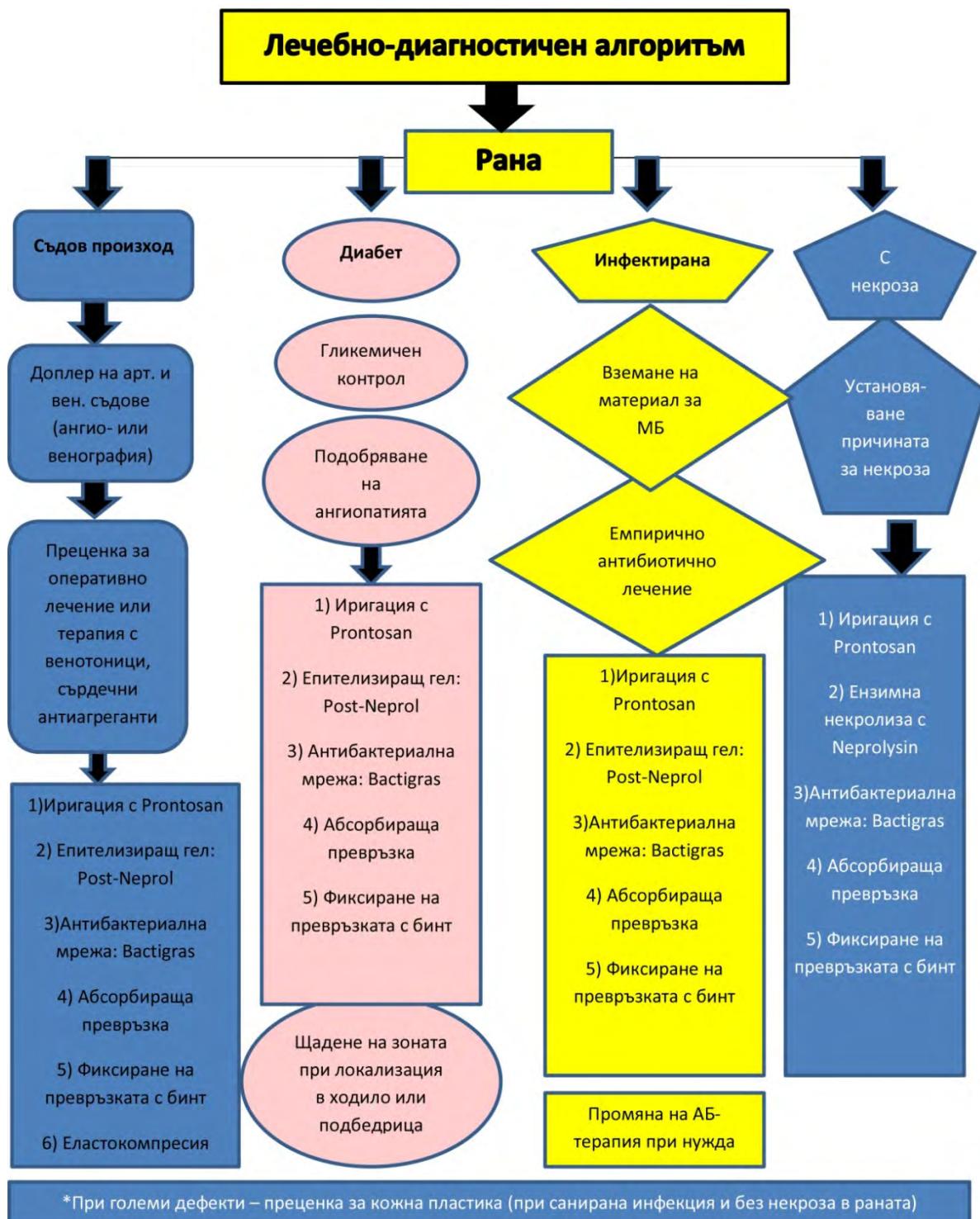
На база литературен обзор и собствени резултати, предлагаме лечено-диагностичен алгоритъм при лечение на ХРДК. Табл. 3.

В литературата не съществува единомислие по отношение на вида на антибиотик за емпирична терапия, както и за продължителността. Според N. Omar 2008, при данни за лека до умерена инфекция се препоръчва терапия с един антибиотик насочен спрямо Грам-положителните бактерии, напр. пеницилазоустойчиви пеницилини, първа гене-

рация цефалоспорини или клиндамицин; при по сериозна и усложнена инфекция се препоръчва добавяне на агент срещу Грам-отрицателни бактерии и евентуал-

но антианаеробен препарат, напр. III – IV генерация цефалоспорини, бета лактам/беталактамазен инхибитор, хинолони и метронидазол.

Табл. 3.



Задължително според нас трябва да бъде микробиологичното изследване преди започване на емпиричната антибиотична терапия и евентуално нейната корекция след получаване на резултата от антибиограмата.

### **Извод**

Предложената от нас тактика дава отлични резултати, като се наблюдава подобрене или напълно заздравяване на рани с давност от няколко месеца до години.

На табл. 3 е представен лечебно-диагностичният алгоритъм.

### **Библиография**

1. Werdin F. et al. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. ePlasty, 2009
2. Chandan K. Sen et al Human Skin Wounds: A Major and Snowballing Threat to Public Health and the Economy
3. Greer N, Foman N, Dorrian J, et al. Advanced Wound Care Therapies for Non-Healing Diabetic, Venous, and Arterial Ulcers: A Systematic Review, 2012
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013 - Optimal Care of Chronic, Non-Healing, Lower Extremity Wounds: A Review of Clinical Evidence and Guidelines
5. USAGE OF ENZYMES IN THE THERAPY OF CHRONIC WOUNDS. PRELIMINARY RESULTS Peter Nedkov, Iovcho Topalov\*, Dragomir Daridanov\*\*, Plamen Christov
6. Nelson E., M. Bradley. Cochrane Database Syst. Rev., 24, 2007
7. Omar N. et al. Novel antibiotics for the management of diabetic foot infections. Int J Antimicrob Agents, 2008
8. Д. Дарданов и съавт. – Лечение на хронични инфектирани рани на долните крайници
9. Андреев А. (п.р.). Съдови заболявания. Академично издателство „Проф. Марин Дринов”, София, 1998
10. Попкиров С. Гнойно-септична хирургия. Трето издания. ИК-ВАП, Пловдив, 1999
11. Lazarus G, Valle F, Malas M, et al. Chronic Venous Leg Ulcer Treatment: Future Research Needs: Identification

### **Адрес за кореспонденция**

Светослав Данчев Славчев

Студент МФ СУ

тел. 0885509297

# Локално приложение на автоложен кръвен серум при комплексното лечение на трудно зарастващи хронични рани на долните крайници – първоначални резултати

*Николай Спасов<sup>1</sup>, Светослав Славчев<sup>1</sup>, Владислав Стоянов<sup>2</sup>, Драгомир Дарданов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

<sup>2</sup>Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към Александровска болница, МУ – София

## Въведение

Лечението на хроничните рани на долните крайници (ХРДК) е трудно и продължително. Изиска време, средства и постоянство. Съществуват различни материали и техники за третиране на тези рани, но резултатите не винаги са положителни. Това ни провокира да потърсим по-успешен локален метод за тяхното лечение. Последни проучвания са установили, че богатата на тромбоцити плазма (БТП) може да ускори заздравяването на раните [1]. Тромбоцитите играят две важни роли в зарастването на раните: хемостатична, както и подпомагат зарастването. След активиране на тромбоцитите и образуване на съсиреци, се освобождават растежни фактори от гранули, разположени в техните клетъчни мембрани [2, 3]. Тези фактори изпълняват ролята на биологични медиатори, които насърчават клетъчното активиране чрез свързване към специфични клетъчни повърхностни рецептори [2, 3]. От тромбоцитите се отделят и бактерицидни фактори, които спомагат борбата с инфекциозните причинители [4].

Слабо проучен е въпросът за използването на автоложен кръвен серум (АКС) като аналог на БТП при лечение-

то на хронични рани [Тодоров].

## Цел и задачи

Представяне и анализиране на първоначалните резултати от локалното приложение на автоложния кръвен серум при комплексното лечение на трудно зарастващи ХРДК, както и лечебно-диагностичен алгоритъм за неговото използване.

## Материал и методи

За периода ноември 2015 – февруари 2016 г., амбулаторно са лекувани 3-ма болни с трудно зарастващи ХРДК. От тях 2 жени и 1 мъж. Първият пациент (мъж на 75-годишна възраст) има хронична рана в дисталната част на дясното стъпало от 6 месеца. Придружаващо заболяване – диабет тип 2, с усложнение – полиневропатия. В хода на лечението раната се инфицира. Направена ампутация на 3ти и 4ти пръст и прекъснато сухожилието на 2ри пръст. Приложено е б-седмично антибиотично лечение. Започната се терапия с АКС. Вторият пациент (жена на 64-годишна възраст) има хронична рана на медиалната част на дясната подбедрица с давност от 2 години. Получена вследствие на удар. Лекувана без подобрение през това време. Прид-

ружаващо заболяване – диабет тип 2. Третият пациент (жена на 83-годишна възраст) има хронични рани на двете подбедрици с давност от 3 години. Придружаващи заболявания: диабет тип 2, хронична артериална недостатъчност на крайниците (ХАНК) и хронична венозна недостатъчност (ХВН). На паци-

ентите е направен пълен клиничен преглед.

След оценка на факторите на раната, представени в таблица 1, се започна локално лечение на раните с АКС.

На таблица 1 са представени факторите, които трябва да се вземат под внимание при една хронична рана.

**Табл. 1.**

№	Фактори	Описание
1.	Етиология/размер на раневия дефект	Размер, дълбочина, ангажиране на анатомични структури в дълбочина
2.	Състояние на ръбовете на раната	Гладки, неправилни, неравни, подкопани, с джобове и рецесуси
3.	Състояние на дъното на раната (wound bed)	Наличие и количество на некротична тъкан, състояние и състав на некрозата – есхара, круста, влажна некроза, наличие на чужди тела, чиста рана
4.	Състав и вид на ексудата	Кървав, серо-хеморагичен, гноен, изсъхнал
5.	Ниво на бактериална колонизация	Белези на ранева инфекция
6.	Анатомична локализация на раната	В добре или неадекватно кръвоноснабдена зона
7.	Възраст на раната	Остра травма, време от нараняването до получаване на първа помощ, условия, предполагащи развитието на хронична рана

Автоложният кръвен serum се получава като от пациента се вземат 50 мл венозна кръв в епруветки по 10 мл. Изчаква се 15 – 20 минути докато се получи кръвен съсилик. След това се центрофугира 10 минути до получаване на бледожълта течност (серум) над съсирика. Полученият serum внимателно с пипета се прехвърля в стерилен контейнер за

съхранение.

Раната се третира по следния начин:

- Обработка на раната.
- Промиване на раната с антисептичен разтвор (Prontosan®)
- Накапване със стерилна спринцовка от автоложния кръвен serum в раневата повърхност и инфильтриране на малко количество в ръбовете ѝ.

4. Поставяне на – Post-Neprol® (разработка на Института по органична химия към БАН). Той представлява глицериново-нишестен гел, съдържащ като главен активен компонент колагенов хидролизат, който подхранва кожата и стимулира нейната регенерация. Освен това има хибитан, който поддържа раната стерилна. От епителализация гел се нанася тънък слой, който се разнася равномерно в областта на раната.

5. За запазване на образувания биофилм и целостта на образуващите се в по-късен етап гранулации, използваме Bactigras®.

6. В зависимост от секрецията на раната, използвахме абсорбиращи прев-

ръзки. При първия пациент – Zetuvit® E и Sterimed® Foam. При втория пациент – Zetuvit® E и Sterimed® Foam. При третия пациент – Sterimed® Foam.

7. Фиксиране на превръзка с бинт.

### Резултати

Наблюдаваното развитие на хроничните рани при тримата пациенти е много добро. При първия пациент раните напълно заздравяха за периода от 5 месеца. При втория пациент раните заздравяха напълно за период от 3 месеца. При третия пациент раните са в отлично състояние във фаза на прогресираща епителизация и частично затваряне.

#### Първи пациент – снимки.



17-12-2015 година

Тризиране на раната с АКС след овладяване на инфекцията



17-02-2016 година

Напълно заздравяване на тази част от раната.



17-12-2015 година  
Състояние на раната след инфекцията  
и преди започването на терапията с АКС



17-02-2016 година  
Състояние на раната след 2-месечно лечение с  
АКС и обработка на раната.



17-03-2016 година



07-04-2016 година



11-05-2016 година  
Раната е напълно заздравяла.



## Втори пациент – снимки



15-02-2016 година  
Първи амбулаторен преглед на раната.  
Обработка. Започната терапия с АКС.



07-04-2016 година



14-04-2016 година



21-04-2016 година

Раната е напълно зараснала.

## Обсъждане

Заздравяването на хроничните рани причинява дискомфорт на пациентите с висока социална цена. Бързото заздравяване на раните подобрява качеството им на живот, защото се преустановява нуждата от постоянно лечение.

При локалното приложението на автоложен кръвен serum, при лечението на ХРДК не установихме странични ефекти. Според нас АКС в комбинация с гела с колагенов хидролизат оказва много добро въздействие върху лечението на труднозаразстващи ХРДК, защото при обработката на тромбоцитите в serumа се отделят редица растежни фактори: тромбоцитни растежни фактори (PDGF), трансформиращ растежен фактор (TGF), - $\beta$  фибробластен растежен фактор (FGF), инсулиноподобен растежен фактор (IGF) -1, епидермален растежен фактор (EGF), съдов ендотелен растежен фактор (VEGF). Всички тези фактори са включени във fazите на регенерация на раната.

## Извод

Локално приложение на автоложен кръвен serum при комплексното лечение на трудно заразстващи ХРДК е безопасно. Първоначалните резултати са обнадеждаващи. Необходими са още клинични и лабораторни проучвания на метода.

## Книгопис

1. Knox R. L., Hunt A. R., Collins J. C., DeSmet M., Barnes S. Platelet-rich plasma combined with skin substitute for chronic wound healing: a case report. *Journal of Extra-Corporeal Technology*. 2006;38(3):260–264.
2. Canalis E. Clinical review 35: growth factors and their potential clinical value. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1992;75(1):1–4. doi: 10.1210/jc.75.1.1.
3. Rothe M., Falanga V. Growth factors. Their biology and promise in dermatologic diseases and tissue repair. *Archives of Dermatology*. 1989; 125(10):1390–1398. doi: 10.1001/archderm.1989.01670220086015.
4. Dankert J., Krijgsfeld J., van Der Werff J., Joldersma W., Zaai SA. Platelet microbicidal activity is an important defense factor against viridans streptococcal endocarditis. *J Infect Dis*. 2001;184:597–605.
5. Greer N., Foman N., Dorrian J., et al. Advanced Wound Care Therapies for Non-Healing Diabetic, Venous, and Arterial Ulcers: A Systematic Review, 2012

6. Андреев А. (п.р.). Съдови заболявания. Академично издателство „Проф. Марин Дринов”, София, 1998
7. Попкиров С. Гнойно-септична хирургия. Трето издания. ИК-ВАП, Пловдив, 1999
8. Д. Дарданов и състав. – Лечение на хронични инфектирани рани на долните крайници.
9. Проф. Т. Тодоров – лична информация.

**Адрес за кореспонденция**

Николай Валериев Спасов  
студент – МФ – СУ  
тел. 0898836766

# Еволюцията в хирургичното лечение на остряя калкулозен холецистит

Валентин Иванов<sup>1</sup>, Ганчо Костов<sup>2</sup>, Гергина Петева<sup>1</sup>, Росен Димов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Специална хирургия“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив; Клиника по хирургия, УМБАЛ „Каспела“

## Въведение

Холецистектомията е най-често използваната хирургична интервенция при заболяванията на жълчната система и най-често прилаганата операция днес по света<sup>[1-2]</sup>. Развитието на холецистектомията започва с отворения достъп на Карл Лангенбух през 1882 г., усъвършенства се с лапароскопския достъп от Филип Море и продължава да се развива и до ден днешен.

## Цел

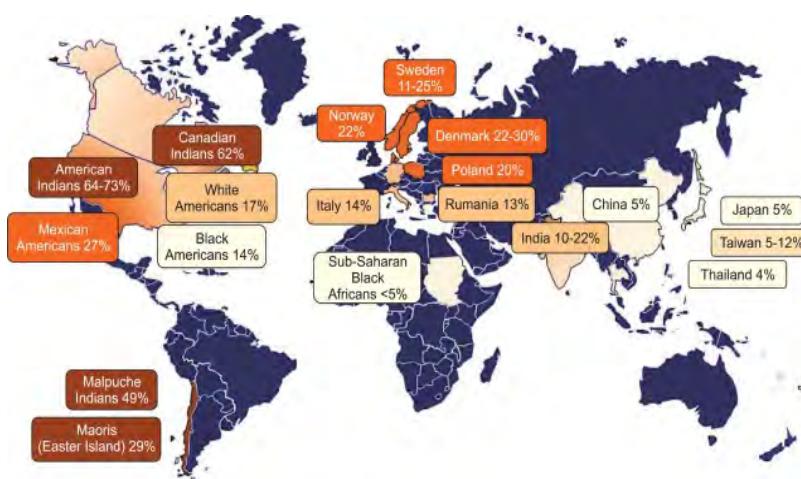
Нашата цел е да представим историческото, настоящото и бъдещото хирургично лечение на остряя калкулозен холецистит.

## Обзор

Острят холецистит е едно от най-често срещаните заболявания по света. В Америка всяка година се диагностицират

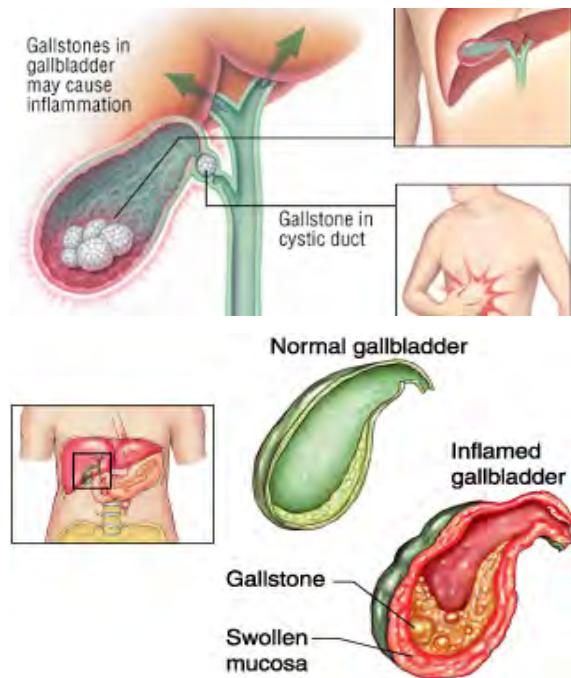
над 20 милиона случаи на холецистит и се прилагат ежегодно над 500 000 холецистектомии. Само в Съединените Шати, всяка година се извършват средно 120 000 холецистектомии, резултат от холецистит<sup>3,4,5</sup>. Всяка трета жена и всеки шести мъж по света страдат от жълчно-каменна болест. Рискът от развитие на това заболяване е правопропорционален на възрастта. Висок пик в заболяемостта се наблюдава при болни над 40-годишна възраст – от 4 до 19 пъти повисок.

Най-добрият и най-точният епидемиологичен скрининг за жълчно-каменна болест се прилага чрез ултрасонографското изследване<sup>5</sup>. На негова база се установява, че калкулозния холецистит преобладава при индо-американците, канадците, а в Европа при жителите на Норвегия и Дания<sup>6</sup> (Фиг. 1).



Фиг. 1.

Острият калкулозен холецистит има мултифакторна етиологична генеза. Рисковите фактори за развитие на това тежко заболяване са: женски пол, етнос, фамилност, генетична предразположеност, дислипидемия, диабет, метаболитен синдром, бърза загуба на килограми, диета, парентерално хранене, начин на живот, социално-икономически фактори, подлежащи хронични заболявания, чернодробни заболявания, болест на Крон и употреба на наркотични вещества<sup>6</sup>. Най-честата причина за неговата изява са жълчните камъни, които възникват в жълчния мехур, поради дисбалансът на холестерол и жълчни соли в него (Фиг. 2).



**Фиг. 2.**

Туморите на черния дроб, панкреаса или в редки случаи на жълчния мехур могат да предизвикат блокаж в оттичането на жълчен сок. Установено е, че в 1 от 20 случая на това заболяване не се откриват жълчни камъни<sup>7</sup>.

Първоначалното лечение на острия

холецистит започва с отбременяване на гастроинтестиналния тракт, парентерална хидратация, антибиотично лечение, корекция на електролитните нарушения и аналгетици.

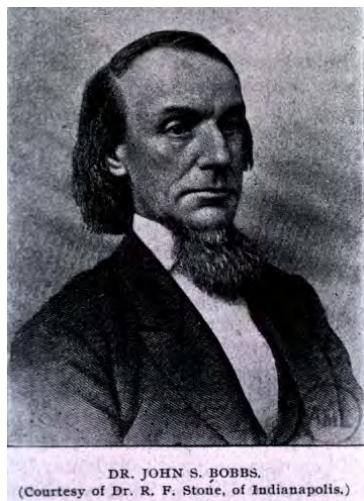
Дефинитивното лечение на жълчно-каменната болест е холецистектомията. Изучаването на това заболяване започва през 1085 г.п.х в Египет, където е открит първият жълчен камък в мумията на жрецът Амен. Александър Траянус е първият описал „камък“ в жълчните пътища. С възникването на човешката дисекция, през 15<sup>ти</sup> и 16<sup>ти</sup> век, биват описани жълчните камъни и последствията от тяхното съществуване.

През 1734 г. Жан-Луи Пети (Фиг. 3), основателят на хирургията на жълчния мехур, предлага премахване на жълчните камъни и дрениране на жълчния мехур, създавайки фистула при пациент с емпием<sup>8</sup>.



**Фиг. 3.**

Джон Бобс (Фиг. 4) от Индианополис, Индiana оперирали пациентка със съмнение за овариална киста, открива възпален и срастнал жълчен мехур. Д-р Бобс премахва жълчните камъни, затваря дефекта и оставя жълчния мехур в коремната кухина. За няколко месеца пациентката се възстановява напълно и дори надживява хирурга<sup>9</sup>.



**Фиг. 4.**

Първата планирана успешна холецистостомия е извършена от нобеловият лауреат Теодор Кохер (Фиг. 5) през юни месец 1878 г.<sup>[11-12]</sup>.



**Фиг. 5.**

Докато всички погледи били насочени върху симптоматичното лечение на заболяването, Карл Лангенбух (Фиг. 6) се фокусира върху дефинитивното лечение на заболяването и извършва първата холецистектомия през 1882 г.<sup>13</sup> Първоначално пренебрегнат от хирургичното общество, Карл Лангенбух потвърждава, че холецистектомията гарантира напълно неутрализиране симptomите на заболяването и ерадициране на заболяването.

Години по-късно, методът на лекаря се модифицира с извършването му през по-малка инцизия, което от своя страна довежда до понижаване на болковата симптоматика, по-малка хирургична травма и ускорено възстановяване на пациента.



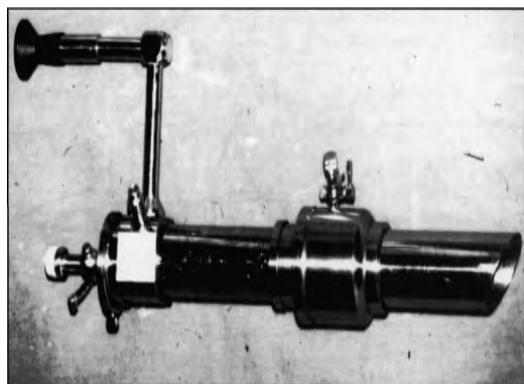
**Фиг. 6.**

Революцията в лечението на жлъчнокаменната болест се дължи на д-р Ерик Мюе (Фиг. 7), който базирали се на невероятното откритие на Сем 1980 г. – лапароскопската апендектомия, започва развитието на своята идея – лапароскопска холецистектомия. Пет години след първата лапароскопска интервенция, Мюе изобретява свой инструмент – Галоскоп (Фиг. 8), с помоха на който осъществява първата лапароскопска холецистектомия 1987 г.<sup>14</sup>

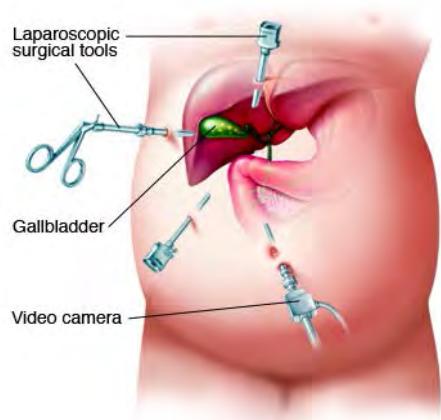
Днес лапароскопската холецистектомия е златен стандарт на лечение на калкулозния холецистит. Тя се извършва най-често посредством 4 инцизии (порта): един 10 – 12 mm в областта на пъпа, един 5 mm или 10 – 12 mm в субксифоидната област и два 5 mm порта в дясната субкостална област (Фиг. 9).



Фиг. 7.



Фиг. 8.



Фиг. 9.

По-добрият козметичен резултат, дължащ се на по-малките инцизии е сред най-маловажните предимства на тази оперативна техника. Пациентите подложени на тази интервенция съобщават за

понижаване на постоперативната болка, което от своя страна води до по-малката употреба на аналгетици. Революционни са значително по-късия възстановителен период и по-бързото връщане към нормален хранителен режим и обичайни дейности.

Д-р Джузепе Навара е хирургът, които редуцира оперативния достъп до 1 инцизия – 1 порт в областта на пъпа през 1997 г.<sup>[15]</sup> С годините неговата техника се усъвършенства с използването на нови, флексибилни инструменти, позволяващи по-прецизна и по-голяма свобода на движение в създадения пневмоперитонеум.

Проф. Жак Мареско (Фиг. 10) след 5 години работа върху опитни животни, открива начин да премахне жълчния мехур, без да нарушава целостта на коремната стена. През 2007 г., той докладва първият случай на холецистектомия използвайки – „NOTES“ – хирургия през естествени отвърстия<sup>[12]</sup>. Оперативната интервенция продължава 3 часа и завършва без никакви усложнения за пациентката, която след това се възстановява напълно. По-късно е изобретен „Anubiscope“, инструментът, чрез който са били извършени множество трансгаstralни операции (Фиг. 11).



Фиг. 10.



**Фиг. 11.**

### Заключение

Въпреки бързото развитие и обединяването на медицината с настъпващите технологични иновации, традиционната оперативна хирургия не трябва да бъде пренебрегвана, защото при настъпило усложнение при ендоскопска интервенция, единственото решение е преминаване към отворен хирургичен достъп.

### Библиография

- Karam J, Roslyn JR. Cholelithiasis and cholecystectomy. Maingot's Abdominal Operations. 12th edn. Prentice Hall International Inc; 1997. Vol 2. p. 1717-38.
- Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. Gastroenterology. 1999; 117:632-639.
- Kang JY, Ellis C, Majeed A, et al. Gallstones: an increasing problem: a study of hospital admissions in England between 1989/1990 and 1999/2000. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:561-569.

- Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004. Gastroenterology. 2004;126:1448-1453.
- Stinton L, Shaffer E. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer, Gut Liver. 2012 Apr; 6(2): 172-187.
- Everhart JE, Yeh F, Lee ET, et al. Prevalence of gallbladder disease in American Indian populations: findings from the Strong Heart Study. Hepatology. 2002;35:1507-1512.
- Петков Р, Яръмов Н. Хирургични заболявания; второ допълнително и преработено издание; Заболявания на шията; София, Медицинско издателство Арко; 2011г.108-112.
- Beal JM. Historical perspective of gall stone disease. Surg Gynecol Obstet 1984;158:81.
- De U. Evolution of cholecystectomy: A tribute to Carl August Langenbuch. Indian J Surg 2004;66:97-100.
- Shehadi WH. The biliary system through the ages. Int Surg 1979;64:63.
- Leading surgical procedures. Stat Bull Metropol Life Ins Co; 1973;54:10.
- Servetus M. (O'Malley CD, trans). Christianismi Restitutio and Other Writings. Birmingham. The Classics of Medicine Library 1989:115.
- Servetus M. (O'Malley CD, trans). Christianismi Restitutio and Other Writings. Birmingham. The Classics of Medicine Library 1989:115
- Litynski G. Erich Mühe and the Rejection of Laparoscopic Cholecystectomy (1985): A Surgeon Ahead of His Time

- Navarra G, Pozza E, Occhionorelli S, Carcoforo P, Donini I. One-wound laparoscopic cholecystectomy. British Journal of Surgery 1997; 84(5): 695.
- Marescaux J, Dallemande B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. Arch Surg 2007; 142: 823-86; discussion 823-86.

### Address for correspondence

Valentin Ivanov  
Medical University of Plovdiv  
Vasil Aprilov Blvd. 15A  
E-mail: mail.v.ivanov@gmail.com

# Проучване на когнитивните функции при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза лекувани с интерферон-бета или глатирамер ацетат

Анастасия Тренова<sup>1</sup>, Георги Славов<sup>1</sup>, Люба Митева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по неврология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по молекулярна биология, имунология и медицинска генетика,

Тракийски университет, Стара Загора

## Въведение

Множествената склероза (МС) е хронично имуномедирано заболяване на централната нервна система, при което патоморфологичния субстрат от възпалителна демиелинизация и невродегенерация обуславя широк спектър от неврологичен дефицит, инвалидизиращ пациентите след различен период от време. Когнитивните нарушения при МС са обект на научен интерес, поради определящото им значение за социална адаптация и качеството на живот на пациентите. Показателни са данните за честота на обективизирания когнитивен дефицит от 40% до 65% при проучвания в страната и от чужди колективи (1). Изследване от 2003 г. на извадка от българската МС популация установява нарушение при 64.7% от пациентите (2). Проучвания при пристъпно-ремитентна МС (ПРМС) откриват загуба на мозъчно вещество от 0.5% до 1% за 1 година. Редица изследвания оценяват значението на различни фактори за появата, развитието и тежестта на нарушенията в когнитивните функции през отделните етапи на болестната еволюция, но резултатите не са единопосочни.

## Цел

Да се проучи честотата на когнитивните нарушения при български пациенти с пристъпно-ремитентна МС, провеждащи болест-модифициращо лечение и ролята на демографски и клинични фактори за тяхното развитие.

## Материал и методи

### Клиничен контингент

**Пациенти:** В проучването са включени 159 пациенти, селектирани в Центъра за диагноза и лечение на множествената склероза към УМБАЛ „Свети Георги“ и Катедрата по неврология на Медицински университет – Пловдив според следните критерии:

### Включващи критерии:

1. клинично-дефинитивна Множествена склероза по критериите на McDonald (2010), потвърдена чрез магнитно-резонансна томография;
2. пристъпно-ремитентно протичане;
3. възраст от 18 до 60 години;
4. провеждано болест-модифициращо лечение с интерферон-бета или глатирамер ацетат в продължение на не повече от 6 месеца;
5. стадий на ремисия;

6. добро ниво на владеене на български език;
7. завършено основно образование.

**Изключващи критерии:**

1. първично хронично прогресивна и вторично прогресивна МС
2. стадий на екзацербация
3. придръжаващи, автоимунни заболявания, остри или хронични инфекции, алергии, неоплазми, декомпенсирани чернодробни, бъбречни, сърдечни и гинекологични, заболявания, мозъчно-съдова болест
4. прием на имуносупресори; лечение с кортикоステроиди преди по-малко от 3 месеца
5. шизофрения, депресия, синдром на хроничната умора при МС
6. злоупотреба с алкохол и медикаменти, употреба на наркотични и други токсични вещества.

**Контролна група:** В проучването са включени 188 клинично здрави лица, отговарящи на следните критерии:

**Включващи критерии:**

1. възраст от 18 до 60 години;
2. добро ниво на владеене на български език;
3. завършено основно образование.

**Изключващи критерии:**

1. наличие на автоимунни заболявания, остри или хронични инфекции, алергии, неоплазми, чернодробни, бъбречни, сърдечни и гинекологични, заболявания, мозъчно-съдова болест, шизофрения, депресия
2. злоупотреба с алкохол и медикаменти, употреба на наркотични и други токсични вещества.

Набирането на клиничния контингент е извършено между м. юли 2014 и м.

януари 2015 г. Всички включени лица (пациенти и контроли) са декларирали доброволното си участие чрез подписване на информирано съгласие преди започване на всички процедури по проучването.

**Методи**

1. Клинични методи – анамнеза, оценка на неврологичен статус, определяне на степента на инвалидизация чрез Expanded Disability Status Scale (EDSS)

2. Невропсихологични тестове – за скринингова оценка на състоянието на когнитивните функции са използвани:

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 3'),

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Isaacs test

3. Статистически методи – използвани са тест на Kolmogorov-Smirnov за оценка на нормалност на разпределението, Independent Samples Test, корелационен анализ, тест на Mann-Whitney. Данните са анализирани чрез статистически софтуерен продукт SPSS версия 23.

Проучването е одобрено от Комисията по научна етика към МУ – Пловдив с протокол №3/26.06.2014 г. и е финансирано от МУ – Пловдив, по научно-изследователски проект №НО-02/2014.

**Резултати**

Проучени са 159 пациенти с ПРМС и 188 клинично здрави лица. Демографските характеристики на изследвания контингент са представени в Таблица 1.

Средната възраст на началните прояви при пациентите е  $29.45 \pm 7.84$  години, средната продължителност на заболяването –  $10.60 \pm 5.70$  години, средния брой пристъпи до включване в проучването –  $3.72 \pm 1.52$ , средната продължителност

на провежданото болест-модифициращо лечение –  $59.25 \pm 33.89$  месеца. Средната степен на инвалидизация, оценена по EDSS е  $1.89 \pm 0.71$  и корелира позитивно с възрастта на пациентите и броя на пристъпите в хода на болестната еволюция ( $p < 0.05$ ).

В таблица 2 са представени резултатите от извършените невропсихологични тестове на проучения контингент.

При МС пациентите се установи значимо по-нисък резултат и при трите невропсихологични теста в сравнение с контролната група ( $p < 0.0001$ ). Корелационният анализ открива сигнификантна връзка между броя точки от SDMT на болните и следните фактори: възраст ( $p = 0.002$ ), образование ( $p = 0.041$ ), продължителност на заболяването ( $p = 0.047$ ), общ брой пристъпи ( $p = 0.032$ ) (Фигура 1). Сигнификантна обратна връзка се установява между тежестта на неврологичния дефицит оценен по EDSS и резултатите от PASAT ( $p = 0.025$ ), SDMT ( $p = 0.002$ ) и Isaacs test ( $p = 0.019$ ).

**Табл. 1.** Демографска характеристика на контингента

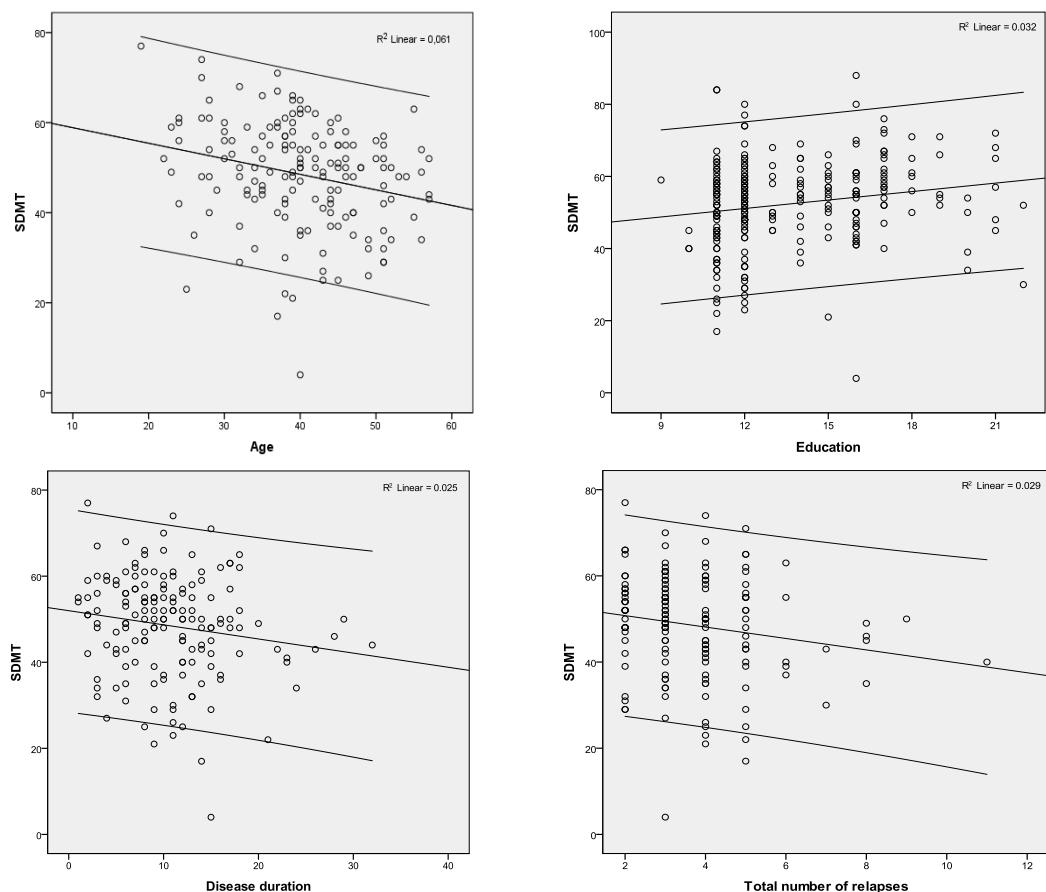
Признания*	Пациенти	Контроли
<b>Възраст</b> mean $\pm$ SD (години)	$40.08 \pm 8.48$	$39.49 \pm 10.08$
<b>Пол (брой/%)</b> <b>Жени</b> мъже	114 / 71.70% 45 / 28.3%	123 / 65.43% 65 / 34.57%
<b>Образование</b> (брой години)	$13.57 \pm 2.82$	$13.98 \pm 2.87$

\* $P > 0.05$  (не се установява статистически значима разлика между двете групи по всички представени признания).

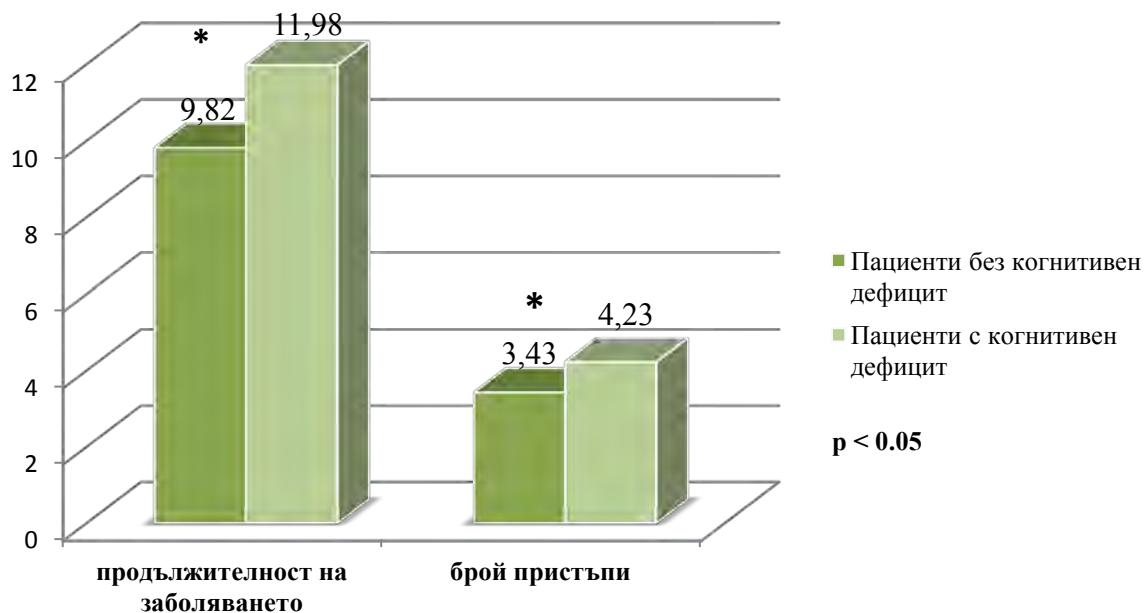
Пациентите, чийто резултат е по-нисък от средния на здравите лица с две и повече стандартни отклонения се определят като когнитивно увредени. Техният относителен дял е 35.8% ( $n = 57$ ) от болните с МС. Когнитивно увредените пациенти имат сигнификантно по-голяма продължителност на заболяването ( $p = 0.018$ ) и по-голям брой пристъпи ( $p = 0.002$ ) в сравнение с пациентите без когнитивен дефицит (Фигура 2).

**Табл. 2.** Резултати от невропсихологичните тестове при проучения контингент

Тест	Група	Mean $\pm$ SD	t	p
<b>PASAT</b>	Пациенти	$41.74 \pm 11.165$	10.590	<b>p &lt; 0.0001</b>
	Контроли	$52.71 \pm 4.991$		
<b>SDMT</b>	Пациенти	$48.50 \pm 11.887$	8.034	<b>p &lt; 0.0001</b>
	Контроли	$59.72 \pm 9.563$		
<b>Isaacs test</b>	Пациенти	$36.45 \pm 3.798$	7.020	<b>p &lt; 0.0001</b>
	Контроли	$38.80 \pm 1.353$		



**Фиг. 1.** Зависимост между резултата от SDMT на пациентите и възрастта, образование-то, продължителността на заболяването и броя на пристъпите



**Фиг. 2.** Продължителност на заболяването и брой пристъпи при пациентите с и без когнитивен дефицит

## **Обсъждане**

Факторите, които обуславят изявата на когнитивни нарушения при МС са обект на многобройни проучвания, но независимо от това все още в научната литература съществуват редица неизяснени детайли и разнопосочни становища. Като по-често засегнати когнитивни сфери при МС большинството автори посочват вниманието, работната памет, екзекутивните функции, скоростта на обработка на информацията, зрително-пространствената перцепция и памет (3, 4). В съответствие с това и аналогични на наблюденията на Генов, 2015 г., са установените в настоящото проучване по-ниски резултати от PASAT 3<sup>а</sup>, SDMT и Isaacs test при пациентите в сравнение със здравите лица (5). Използваните тестове са способни да доловят дефицит в няколко от изброените функции т.е. не са строго селективни, което ги прави много подходящи за когнитивен скрининг при МС. Установената зависимост на SDMT скора от възрастта, продължителността на заболяването и броя на пристъпите отразява хода на развитие на патологичния процес във времето. Поголямата продължителност на МС и по-високия брой екзацербации се съпътстват от нарастване на общия лезионен товар и напредване на мозъчната атрофия, които от своя страна са патоморфологичния субстрат на изявения неврологичен и когнитивен дефицит (6, 7, 8). В подкрепа на това е регистрираната от нас обратна връзка между резултатите от трите теста и степента на инвалидизация по EDSS. От друга страна анализът показва, че тази връзка е слаба, което кореспондира с общоприетото становище, че степента на физическата инвалидизация и нарушенията в когнитивната сфера

не се развиват строго паралелно (9).

Настоящото проучване регистрира клинично изявен когнитивен дефицит при около една трета от пациентите с пристъпно-ремитентна МС, провеждащи болест-модифициращо лечение с имуноактивен медикамент. Тази честота е близка, макар и по-ниска до установената от Rao и съавт., 1991 (43% при популационно-базирано проучване) и Cáceres и съавт., 2011 (43.2% в аржентинската МС популация) и съществено се различава от посочената от Papathanasiou и съавт., 2014 (53.75% сред гръцки пациенти с МС) (10, 11, 12). Значително по-голям е относителния дял (64.7%) на когнитивни нарушения сред български пациентите с МС в проучването на Генов, 2003 (2). Причините за тези различия следва да се търсят в нееднаквия изследван контингент (включване на пациенти с различна форма и/или фаза на протичане на заболяването, различно лечение, придружаващи заболявания и др.), в избора на различни невропсихологични тестове за оценка на когнитивните функции и/или в различни критерии за дефиниране на когнитивен упадък. Изявата на когнитивен дефицит при над една трета от нашите пациенти независимо от провежданото болест-модифициращо лечение кореспондира с регистрираните от Amato и съавт., 2004 когнитивни нарушения при 40% от случаите с доброкачествена МС (13). Аналогично, настоящото проучване не налага разлика в степента на инвалидизация между пациентите с и без когнитивна дисфункция, което потвърждава становището, че тежестта на физическата инвалидизация е слаб предиктор за нарушенията в когнитивната сфера.

Когнитивните нарушения по-често се

изявяват по време на релапс, чийто патогенетичен субстрат е активираната автоЭимунна демиелинизация в ЦНС (14). В съгласие с това са нашите резултати за значимо по-голям брой пристъпи и по-голяма продължителност на заболяването в групата на когнитивно увредените пациенти в сравнение с тези със съхранини когнитивни функции. Експериментални и клинични проучвания доказват същественото участие на имунни механизми в когнитивното функциониране. При базисни физиологични условия, както про-инфламаторните, така и антиинфламаторните цитокини поддържат нормалните когнитивни процеси. Продължителната активация на проинфламаторните имунни реакции, напр. при общи инфекциозни заболявания, стареене, инжеектиране на липополизахарид и др. доказано нарушава когнитивните функции (15). МС е заболяване с установен персистиращ дисбаланс в цитокинната секреция и водеща роля в патогенезата на активираната проинфламаторна цитокинна продукция от Th1 и Th17 лимфоцитните субпопулации (16). Тези патогенетични особености могат в достатъчна степен да обяснят намерената асоциация между наличието на когнитивен дефицит, продължителността на болестта и броя на пристъпите, но не дават отговор на въпроса защо част от пациентите с МС не развиват когнитивни нарушения. По-нататъшни проучвания са необходими за разкриване на други фактори влияещи върху когнитивното функциониране на болните с оглед прецизно и навременно определяне на риска и стратегията за превенция.

## Изводи

Настоящото проучване показва значителна честота на когнитивни нарушения сред пациентите с ПРМС независимо от провежданото лечение. Продължителността на заболяването и броя на пристъпите са важни фактори, свързани с риска за развитие на когнитивен упадък при МС.

## Библиография

1. Grazioli E, Yeh A, Benedict R, Parrish J, Weinstock-Guttman B. Cognitive Dysfunction in MS: Bridging the Gap Between Neurocognitive Deficits, Neuropsychological Batteries and MRI. Future Neurology 2008; 3(1):49-59.
2. Генов К. Промени в когнитивните функции при болни с множествена склероза (Клинико-психологично проучване). [Дисертация] София, ВМА, 2003.
3. Hoffmann S, Tittgemeyer M, Yves von Cramon D. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2007; 20:275-80.
4. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7: 1139-51.
5. Генов К. Фактори, влияещи на когнитивното влошаване при болни с множествена склероза (Клинико-психологично проучване). [Дисертация] София, ВМА, 2015
6. Papadopoulou A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, Stoecklin M, Gass A, Sprenger T, Radue EW, Kappos L, Penner IK. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult Scler 2013;19(10):1290-1296.
7. Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, Stromillo ML, Portaccio E, Goretti B, Federico A, Hakiki B, Amato MP, De Stefano N. Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. PLoS ONE 2012; 7(11): e44826.
8. Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BM, Bergers E, Lindeboom J, Eikelenboom MI, Scheltens PH, Barkhof F, Polman CH. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult Scler. 2005; 11(5):524-31.
9. La Rocca NG. Cognitive impairment and mood disturbances. In: Giesser BS. Primer on Multiple sclerosis. Oxford University Press Inc. 2011; pp:241-262.
10. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology 1991;41(5):685 -691.

11. Cáceres F, Vanotti S, Rao S et the RECONEM Workgroup (2011). Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33(10):1094-1098.
12. Papathanasiou A, Messinis L, Georgiou VL, Papathanasiopoulos P. Cognitive Impairment in Relapsing Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients: Efficacy of a Computerized Cognitive Screening Battery. *ISRN Neurol* 2014;151379.
13. Amato MP, Trojano M, Goretti B, Portaccio E, Siracusa G, Ricchiuti L, et al. Benign multiple sclerosis beyond expanded disability status scale: a thorough investigation on cognitive, psychological and social aspects. *Neurology* 2004;62(7):A228 [P03.098].
14. Morrow SA, Jurgensen S, Forrestal F, Munchauer FE, Benedict RHB Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2012; 258:1603 -1608.
15. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 2011;25(2):181-213.
16. Buzzard KA, Broadley SA, Butzkueven H. What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis? *Int J Mol Sci* 2012; 13(10): 12665-12709.

# Проблемно ревизионно тазобедрено ендопротезиране

Станислав Карамитев

Катедра по ортопедия и травматология, Медицинки факултет,  
Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Тазобедреното ендопротезиране, като една сравнително успешна оперативна интервенция, довежда до разширяване показанията за нейното приложение. Все по-млади пациенти се подлагат на нея, именно това води и до постепенно увеличаване броя на случаите налагащи ревизия на първично поставената ендопротеза. Бурното развитие на първичната тазобедрена артропластика в България ни кара все по-често да се сблъскваме с трудни за решаване случаи, при които не винаги постигаме желания от нас резултат.

## Цел

Целта на нашето съобщение е да представим и да анализираме случаи на проблемна ревизионна тазобедрена артропластика с които се сблъскахме през последните години 2010 – 2015 год. в нашата клиника.

## Материал и методи

За периода от януари 2010 год. до декември 2015 год. в клиниката по ортопедия и травматология на УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД гр. Пловдив сме извършили 138 ревизии на първично поставена тазобедрена артропластика. От тях, 95 ревизии са свързани със самия имплант, докато останалите 43 са мекотъканни. Наблюдаваме следното разпределение на причините, довели до ревизия на ендоп-

ротезата: асептично разхабване – 58, дълбока перипротезна инфекция – 15, рецидивираща луксация – 8, перипротезна фрактура – 14. Мекотъканна ревизия сме извършили поради: дехисценция на раната – 9, раневи хематом – 21 и повърхностна инфекция – 13. Полово съотношение: жени – 85; мъже – 53. При мекотъканните ревизии извършваме щателен дебридман на авиталните и некротични тъкани, обилен лаваж с антисептични разтвори и последващ АД или ПАД дренаж. Важно условие е включване на АБ, според предварително получена антибиограма.

При ревизиите свързани с имплантата, като асептично разхабване на ацетабуларната компонента, при наличие на кавитарен дефект – циментна или механична капсула, докато при сегментарен дефект прибягваме до ацетабуларен кейдж. При разхабено бедрено стебло, с добро качество на костта, прибягваме до използването на ревизионно с циментно закрепване, докато при налични дефекти използваме безциментни модулни заключващи бедрени стебла.

При наличие на дълбока перипротезна инфекция извършваме едно-етапна или двуетапна ревизия, чрез временно поставяне на антибиотичен спейсър, заместен по-късно от ревизионен имплант. Имаме 3 случая на резекционна артропластика, като крайна спасителна мярка от нестихващата инфекция.

При извършване на ревизионните артропластики, бяха регистрирани няколко случая, които представляват особен интерес. При тях, въпреки усилията на екипа, крайния резултат беше неблагоприятен.

### Резултати

Болните са проследени за срок от една година. Оценка на пациентите се извърши преди и след интервенцията, съответно на шеста седмица, трети месец, шести месец и една година. Клинична и функционална оценка (болка, обем на движение, както и способността да придвижване) се извърши въз основа на използваните Харис хип скор и Артрозен индекс WOMAC (1, 2). Отчетохме отличен резултат при 32 протезирани стави (92 – 95 т.), добър при 21 (81 – 85 т.), задоволителен при 3 (71 – 73 т.) и лош резултат при 2 (< 70 т.). За оценка на направените рентгенографии сме се придържали стриктно към критериите на Harris /McGann и Harris /O’Neil при компоненти с циментна фиксация, както и тези на Engh и сътр. при компоненти с механична фиксация (3, 4).

*Първият случай* беше млада 37-годишна пациентка с двустранна коксартроза на база на лупус еритематодес дисеминатус. След етапното двустранно ендопротезиране се разви дълбока инфекция в дясната тазобедрена става. При опитите за отстраняване на цимента под бедреното стебло перфорирахме косо фемура, което отчетохме на следоперативните рентгенографии след имплантиране на антибиотичния спейсър (фиг. 1). При тази пациентка инфекцията стихна едва след като отстранихме спейсъра и премахнахме радикално останалия в канала костен цимент (фиг. 2).



Фиг. 1. Перфорация на бедрото



Фиг. 2. Резекционна артропластика

*Вторият случай* бе 42-годишен пациент с двустранен Морбус Чандлър. След поетапното двустранно ендопротезиране се разви септично разхлабване на дясната тазобедрена става (фиг. 3, 4).



Фиг. 3. Двустранна артропластика



**Фиг. 4.** Дълбока инфекция

Опитът за едноетапна ревизия с антибиотичен цимент и дълго стебло тип „Имплант – Г“ беше неуспешен, което наложи тотално премахване на ендопротезата и имплантиране на дълъг антибиотичен спейсър. При окончателната операция имплантирахме модулна заключваща безциментна ендопротеза (фиг. 5, 6).



**Фиг. 5.** Резекционна артропластика



**Фиг. 6.** Безциментна ревизионна протеза

*Третият случай* бе 72-годишен пациент, при който се бе развила псевдоартроза на проксималния фемур след опит за опит за остеосинтезиране на проксималния фемур. След отстраняване на остеосинтезното средство се наложи да отстраним проксималния фемур и имплантирахме дълго туморно ревизионно стебло „Имплант – Г“. Две години покъсно поради умора на метала пациентът постъпи отново при нас с фрактура на стеблото. Случаят беше решен чрез имплантирането на стебло от същият тип, но с по-голям диаметър. Поради нестабилност извършихме и шелфинг на ацетабуларната капсула.

*Четвъртият случай* бе 52-годишка пациентка, двукратно оперирана в други клиники. При нея след автоостеопластика на ацетабулума и временно имплантиране на антибиотичен спейсър поставихме заключваща модулна безциментна ревизионна ендопротеза.

*Петият случай* бе млад 54-годишен мъж, при който в друга клиника е бил правен опит за ревизия на циментна протеза тип „Имплант – Г“. При отстраняване на ендопротезата се е получила ятrogenна перипротезна фрактура на бедрото, която е била укрепена със седем серклажа и много костен цимент (фиг. 7 – 9).

Поради вторично развилата се тежка варусна деформация на бедрото се наложи да извършим валгизираща остеотомия на бедрото след отстраняване на ендопротезата и костния цимент. Случаят беше решен чрез имплантирането на заключваща модулна безциментна ревизионна ендопротеза (фиг. 10 – 14).



**Фиг. 7 – 9.** Ятрогенна перипротеза фрактура, укрепена с множество серклажи



**Фиг. 10 – 11.** 3 мес. постоперативен резултат



**Фиг. 13.** Една година по-късно (фас)



**Фиг. 12.** 6 месеца по-късно



**Фиг. 14.** Профил

## **Дискусия**

Част от посочените случаи в нашата студия, при които крайния резултат е незадоволителен, се дължат именно на налична дълбока перипротезна инфекция. Инфекцията остава сериозно усложнение след тазобедрената артропластика (THA) и е една от водещите причина за ревизия на ставата. По литературни данни процента на инфекция след THA остават между 1 и 3%, въпреки прилаганите съвременни хирургични техники и съответна антибиотична профилактика (5, 6). Приложението на антибиотик-импрегнираните спейсъри придоби популярност през последните десетилетия. Те водят до значително висок процент на ликвидиране на инфекцията, от порядъка на 90% до 100%. Като основни предимства могат да се посочат: лечение на инфекцията, чрез постигане на високо локално антибиотично ниво в първичното огнище, поддържане подвижността на ставата, непозволяваща развитие на контракти, ограничаване образуването на значителни фиброзни сраствания, както и улесняване на реимплантацията. Като недостатъци могат да бъдат изтъкнати: луксация на спейсъра, счупването му, фрактура на проксималното бедро (7). Редица автори посочват асептичното разхлабване (AP), като основна причина за краткосрочна преживяемост на ендопротезата. То е в основата за извършването на ревизионна тазобедрена артропластика (8, 9). Това се потвърждава и в нашата серия, където най-висок е процента на AP ендопротези.

При проследяване на селектирани от нас случаи ние отчетохме сигнификантно по-добри резултати, след използването на изцяло безциментни ревизионни тазобедрени ендопротези. При ре-

визията на бедреното стебло най-висока степен на стабилност с възможност за ранна вертикализация постигнахме след употребата на модулните безциментни ревизионни заключващи стебла RMN (Метримед), докато при ревизията на ацетабуларните компоненти, отчетохме най-висок процент реоперации след употребата на меки мрежи, укрепващи дъното на ацетабулума. Значително по-добра стабилност постигнахме при употребата на твърди безциментни ацетабуларно-усилващи рингове (кейджове), при сегментни дефекти. Най-добри резултатите отчетохме при кавитарни дефекти, прилагайки безциментна press-fit ацетабуларна капсула, която допълнително фиксирахме с спонгиозни винта (10).

## **Заключение**

Ревизионното ендопротезиране на тазобедрената става е отговорна процедура, за която се изисква голям опит и добра обезпеченост с ревизионни импланти и инструменти. При неувереност на екипа и недобра обезпеченост на операционната зала е уместно тези пациенти да бъдат насочвани към профилирани клиники.

## **Библиография**

1. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 1969; 51(4):737-55.
2. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt L. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient-relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis. *J Orthop Rheumatol.* 1988;1:95-108.
3. Harris WH, McGann WA. Loosening of the femoral component after use of the medullary-plug cementing technique. Follow-up note with a minimum five-year follow-up. *JBJS Am* 1986;

- 68(7):1064-6.
4. Engh CA et al. Porouscoated total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 1994 Jan(298):89-96.
  5. García S, et al. Usefulness of adding antibiotic to cement in one stage exchange of chronic infection in total hip arthroplasty. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(4): 138-9.
  6. Schutzer SF, Harris WH. Deep-wound infection after total hip replacement under contemporary aseptic conditions. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70 (5): 724-7
  7. Anagnostakos K et al. (2006) Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers: current status. *Acta Orthop* 77:628–637.
  8. Кинов Пл. Ревизионно ендопротезиране на тазобедрената става, Дисертация, София, 2013.
  9. Puolakka TJ et al. The Finnish Arthroplasty Register: report of the hip register. *Acta Orthop Scand.* 2001.
  10. Карамитев Ст., Вл. Ставрев, А. Чифлигаров, Кр. Иванов Приложение на заключващо модулно безциментно бедreno стебло при ревизионна тазобедрена артрапластика – сп. Ортоп. и Травм. 3; 2013; стр. 117-122.

**Адрес за кореспонденция**

Д-р Станислав Карамитев, дм  
Клиника по ортопедия и травматология  
УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД  
Пловдив 4002 бул. „Пещерско шосе“ 66  
тел: +359888811879  
E-mail: dokstanly@yahoo.com

# Хирургична тактика и лечение на диабетното ходило

Димитър Хаджиев<sup>1</sup>, Иван Иванов<sup>2</sup>, Божидар Зафиров<sup>1</sup>, Мартин Дизов<sup>1</sup>,  
Теодора Кабашка<sup>1</sup>, Маргарита Тодорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по пропедевтика на хирургическите болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Диабетното ходило се среща при пациенти с неконтролиран и нерегулиран захарен диабет с нарастващи стойности на хипергликемията, водещи до сензорна невропатия и с последваща опасност от кожна уязвимост към увреждания, които почти винаги са придружени от инфекция. Налице е лесна склонност към травмиране на базата на смутена съдова циркулация, което обуславя и бавното заздравяване. Болните в голяма част от случаите подценяват наличните проблеми в стъпалата, поради наличната нарушена чувствителност, водеща до по-слаба болезненост (1-3). Диабетното стъпало се развива в резултат на каскада от фактори, като диабетната невропатия и микроangiопатията имат отключващ и водещ момент (4). Основна причина за инфицирането на диабетното ходило е нарушаване на кожната цялост, поради различни малки травми, което може да доведе до разпространен възпалителен процес (5). Инфицираното диабетно стъпало е една от най-честите причини за нетравматични ампутации на долните крайници, като боледуват 8 – 10% от болните с II тип диабет, а близо 40 – 50% от тях попадат в рисковата група. Понастоящем се отчита, че на всеки 30 сек. в света се извършва ампутация на долнен крайник поради усложнен захарен ди-

бет (6). Диабетното ходило е клиничен синдром при болни от захарен диабет, когато вследствие на настъпващи невропатични, ангиопатични и остеопатични изменения се достига до гнойно-възпалителни промени на стъпалото, с нерядка тенденция за прогресиране на некротичните промени (7). Това е основна причина за ампутациите на долните крайници при диабет и често води до инвалидизиране на болните (8, 9).

## Цел

Да се проучат показанията, методите, резултатите и усложненията при спешното оперативно лечение на болни с диабетно ходило.

## Задачи

- Да се извърши анализ на лекуваните пациенти с диабетно ходило в Първа хирургична клиника за периода 2014 – 2015 г.
- Да се анализират причините, водещи до възпалителни усложнения при това заболяване.
- Да се проучи хирургичната тактика и резултатите от оперативните методи за лечение при болни с диабетно ходило.

## Материали и методи

За период от две години са обследвани общо 77 оперирани болни с диабетно ходило, като мъжете са 47 (61%), а же-

ните 30 (39%), при съотношение между тях 2,6:1. Възрастта на пациентите варира от 15 до 88 год., при средна възраст 63,2 години. При всички болни се касае за различни степени на инфицирано диабетно стъпало – мекотъканна инфекция с или без остеомиелит на ходилните кости, абсцес на стъпалото, некротичен целулит и фасциит, наличие на участъци с гангрена по пръстите, стъпалото или подбедрицата.

### **Резултати и обсъждане**

Характерно за диабетичното ходило е неочекваното начало на болестта, поради намалената сетивност към болка и топлина. Основни рискови фактори за появата на болестното състояние са: няколкогодишен II тип диабет със слабо контролиране, липса на грижи за ходилата (неудобни обувки, мазоли, чести травми, гъбични заболявания, стъпални деформации), съдови проблеми водещи до исхемия, остеопороза, лош метаболитен контрол, наднормено тегло, оточност по подбедриците (поради бъбречни, съдови и сърдечни причини), нисък социален статус, тютюнопушене и др. Пациентите първоначално установяват зачервяване и оточност по пръстите на краката, появава се болезненост, с неудобство при обуване на обувките и при ходене. Обикновенно диагнозата при настъпили хирургични усложнения не представлява трудност и се поставя лесно, тъй като симптомите на локалната инфекция са добре изразени. Наблюдава се повърхностен инфильтрат със зачервяване и оточност, като провежданото консервативно лечение има само временен и палиативен ефект (10). В тази област се установява мехур с течност, а след спукването му се оформя рана, която скоро

след това се инфицира. Кожните лезии са входна врата на вторично развиващия се възпалителен процес, развива се целулит, водещ до абсцес, а поради гнойното възпаление се установяват остеолитични промени по костите на стъпалото. При прогресиране на некротичния процес се стига до гангрена на пръстите на ходилото, а в немалко случаи се стига до септични прояви поради наличната влажна диабетична гангрена на меките тъкани. Според локализацията и разпространението на възпалителния процес са засегнати както следва: един пръст на стъпалото при 23 болни (29,9%), два пръста при 11 (14,3%), три и повече пръста при 10 (12,9%), дистално ходило при 21 (27,3%), цяло стъпало при 8 (10,4%) и двете стъпала при 4 болни (5,2%). Установи се почти еднакво засягане както на дясното, така и на лявото ходило при болните. Оперативното лечение при диабетично стъпало трябва да започне своевременно при щателен хирургичен дебридман, премахващ некротичната тъкан и гнойта, съобразно стадия на заболяването. Различните степени инфицирано диабетно ходило изискват различен оперативен подход – от внимателен и максимално щадящ виталните тъкани до радикален, агресивен и безкомпромисен хирургичен дебридман. Ежедневно се извършва хирургична обработка на раната с допълнително премахване на наличните некротични тъкани, при стриктен контрол и корекция на кръвната захар. Паралелно се провежда широкоспектърна антибиотична терапия, реанимационно лечение с лекарствена корекция на съпътстващите заболявания (11). След премахване на голяма част от некрозите се използват различни съвременни специализирани превръзки съ-

държащи дезинфектанти, ферменти, сребърни препарати и др. (12). Извършени са следните оперативни намеси: инцизии, некректомии и дренаж при 24 болни (31,2%), ампутация на един или повече пръсти при 36 болни (46,7%), ампутация на ниво бедро – 12 болни (15,6%) и ампутация на подбедрица при 5 болни (6,5%). В хода на лечението е важно да се преценява какъв е клиничният отговор при болния на провежданата хирургична, антибиотична и коригираща диабета терапия. При персистиране на септичното състояние с температура, левкоцитоза, завишени стойности на кръвната захар при липсващ и/или минимален локален ефект е необходимо своевременно да се приложи ампутация. При деструкция на костите с данни за остеомиелит е наложително още в самото начало да се извърши тяхната ампутация (13). Основен терапевтичен принцип е, че лечението на диабетното ходило трябва да има комплексен характер – корекция на основното заболяване, своевременно хирургично и ефективно антибактериално повлияване (11, 14). Починали са 3 болни (леталитет 3,9%). За съжаление у нас поради организационен дефицит много често липсва цялостна концепция, както за профилактика, така също за амбулаторно и стационарно лечение при пациенти с диабетно стъпало.

## **Изводи**

Инфицираното диабетно ходило е сериозно усложнение на захарния диабет, което нерядко води до ампутации и инвалидизация. Профилактиката на това заболяване изисква строг контрол за проследяване на стойностите на кръвната захар, при системни и внимателни грижи за стъпалата. Лечението трябва да

бъде комплексно, своевременно и продължително, при пълно съдействие от страна на пациента с адекватен самоконтрол. Липсата и/или недостига у нас на специализирани медицински кабинети и отделения за диабетно ходило затрудняват ранната диагноза и влошават прогнозата при заболяването.

## **Библиография**

1. Боячевян Х. Диабетно стъпало – кратко ръководство за диагноза и лечение, ИК Геа – прнт, Варна-2006.
2. Apelqvist, J., K. Bakker, W.H. van Houtum, M. H. Abuurs-Franssen, N.C. Schaper on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. – Diabetes Metab Res Rev, 16,2000,Suppl. 1, 84-92.
3. Armstrong, D.G., C.E. Attinger, A.J. Boulton, R.G. Frykberg, R.S. Kirsner, L.A. Lavery, J.L. Mills. Guidelines regarding negative wound therapy (NPWT) in the diabetic foot. – Ostomy Wound Manage, 50,2004, Suppl. 4B, 3-27.
4. Chantelau, E., G. Lasana. Diabetic foot disease – a review of pathogenesis, treatment and prevention of diabetic podopathy. - TherUmsh, 61,2004,7,421-427.
5. Boulton, A.J.M. The diabetic foot: a global view. – Diabetes Metab Res Rev, 16,2000,Suppl.1, 2-5.
6. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. - Endocrine, 2012, 41(3), 384-97. Review.
7. Lipsky, B.A. Medical treatment of diabetic foot infections. – Clin Infect Dis., 39, 2004, Suppl. 2, 104-114.
8. Jeffcoate, W. J., W. H. Houtum. Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes. Diabetologia, 47,2004,12,2051-2058.
9. Peters EJ, Lipsky B. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot Med Clin North Am, 2013, 97(5),911-46. Review.
10. Lipsky, B.A., A.R. Berendt, H.G. Deery, J.M. Embil, W.S. Joseph, A.W. Karchmer, J.L. Lefrock, D.P. Lew, J.T. Mader, C. Norden, J.S. Tan. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. – Clin Infect Dis.,39,2004, 7,885-910.
11. Jude, E. B, P.F. Unsworth. Optimal treatment of infected diabetic foot ulcers.- Drugs Aging, 21, 2004, 13,833-850.
12. Hilton, J.R., D.T. Williams, B. Beuker, D. R. Miller, K. G. Harding. Wound dressings in diabetic foot disease.- Clin Infect Dis, 39,2004, Suppl.2, 100-103.

13. Baal van, J.G.Surgical treatment of the infected diabetic foot. – Clin Infect Dis, 39,2004,Suppl. 2, 123-128.
14. Lobmann, R.,A. Ambrosch, M. Seewald, M. Dietlein, K. Zink, K. H. Kullmann, H. Lehnert. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of cephalosporines with chinolones. – Diabetes NutrMetab, 17, 2004, 3,156-162.

# Екстракорпорална литотрипсия при конкременти в пикочния мехур

Атанас Иванов, Иван Дечев, Петър Антонов, Иван Бакърджиев

Катедра по урология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив;  
Клиника по урология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – Пловдив

## Въведение

Конкрементите в пикочния мехур са в голямата си част асоциирани с инфектирана или остатъчна урина в резултат на субвезикална обструкция и/или невро-мускулна дисфункция. Стандартното лечение се състои в отворена хирургия или ендоскопски процедури. Този вид методики изискват анестезия и са свързани със сигнификантно високи по честота усложнения като: хематурия, травми на уретрата, увреждане на мехурната лигавица и дори перфорация [1]. В съвремието екстракорпоралната литотрипсия на пикочни камъни (ЕЛПК) измести хирургията като първа линия на лечение при пациенти с конкременти в горния уринарен тракт и дори индикациите за нейното приложение бяха разширени, включвайки мехурните конкременти [1-4]. В настоящото проучване ние си поставихме за цел да оценим ефективността на ЕЛПК при лечението на конкременти в пикочния мехур с помощта на ретроспективно проучване.

## Материал и методи

Между август 2013 и август 2015 г., 25 пациенти (21 мъже и 4 жени) с конкременти в пикочния мехур са лекувани чрез ЕЛПК в клиника по урология на УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив. Средната възраст бе  $61,6 \pm 8,6$  години. Прео-

перативно бе извършена цялостна оценка на долните пикочни пътища чрез: стандартни лабораторни изследвания, обзорна рентгенография на ПОС, ултразвуково изследване и венозна урография. При 3 от пациентите се установи множествена мехурна калкулоза (1 с 2 конкремента, 1 с 4 конкремента и 1 с 5 конкремента). Средният размер на конкрементите бе  $26,6 \pm 9,8$  mm. При 12 от пациентите бе установена симтоматична и клинично изявена доброкачествена простатна хиперплазия. 5 от пациентите бяха с налична невро-мускулна дисфункция, 6 – с уретрални стриктури, а 2 – с меатална стеноза [Табл. 1].

**Табл. 1.** Причини за възникване на мехурна литиаза



При 4 от пациентите съществуваха изразени ортопедични малформации, лимитиращи позицията на болния. За осъществяването на ЕЛПК бе използван литотриптер Сименс Литостар [Фиг. 1].



**Фиг. 1.** Литотриптер Сименс Литостар

Терапевтичните сесии бяха извършени без използване на анестезия. Пикочният мехур бе катетеризиран предоперативно при всички пациенти с трипътен Фолиев катетър и бе изпълнен с 50 – 100 мл физиологичен серум. Използваната позиция на болния бе по корем, като по този начин конкрементите се разполагат по предна мехурна стена и много по-лесно биват локализирани. Извършена бе и иригация на пикочния мехур в края на всяка терапевтична сесия с цел евакуация на фрагментите. При всички пациенти бе извършена постоперативна обзорна графия на ПОС с цел да се определи терапевтичният успех 24 часа след процедурата.

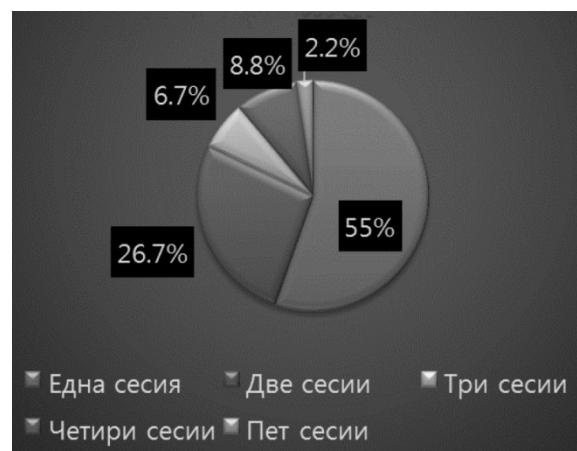
### Резултати

43 сесии ЕЛПК бяха проведени на 33 конкремента. Пълна фрагментация бе постигната при 55% от пациентите след една сесия, при 26,7% от пациентите след 2 сесии, при 6.7% след 3 сесии, при 8.8% след четири, и при 2.2% след пет [Табл. 2].

Средният брой на шоковите вълни бе  $2620 \pm 1270$  със средна енергия  $720 \pm 212$  кJ и обща доза облъчване,  $268 \pm 140$   $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$ . Времетраенето на една терапевтична сесия бе  $55 \pm 16$  минути. Продължителността на мехурната катетеризация

бе  $6 \pm 2,2$  часа. При 79% от пациентите бе постигнато пълно елиминиране. При 13% от тях се наложи използването на ендоскопски процедури, за да се евакуират фрагменти, заседнали в уретрата, а при 8% бе извършена трансуретрална резекция на простатната жлеза (ТУР-П) с оглед на овладяване на хематурията [Табл. 3].

**Табл. 2.** Пълна фрагментация на конкрементите



**Табл. 3.** Изход от лечението чрез ЕЛПК

Изход от лечението чрез ЕЛПК	n%
<b>Пълна спонтанна елиминация</b>	79%
<b>Евакуация на фрагментите чрез ендоскопски процедури</b>	13%
<b>Трансуретрална резекция на простатната жлеза</b>	8%

### Обсъждане

Конкрементите в пикочния мехур обикновено са свързани с подлежащи урологични патологии, включващи: инфекции, субвезикална обструкция и невро-мускулна дисфункция. Отворената хирургия представлява най-стария метод за отстраняване на мехурни конкременти и е все още най-подходящият такъв за конкременти с изключително големи размери. В днешно време голям брой ен-

доскопски процедури биват използвани при лечението на мехурната литиаза. Такива са: механичната, електрохидравличната, пиезоелектричната [2] и лазерната цистолитотрипсия. Всички тези методики изискват прилагането на анестезия, както и в голямата си част са асоциирани с значителни усложнения. Батия и съавтори съобщават за 25% честота на усложненията при 80 пациенти третирани с механична, включвайки: фебрилитет, хематурия, травми на уретрата, раняване на мехурната лигавица и уретрални стриктури [1]. В последната декада лечението на конкрементите в пикочния мехур чрез ЕЛПК е вече общоприето. Вандурсен и съавтори представят, че 9 от техните 10 пациенти имат успешна фрагментация на конкрементите след само 1 терапевтична сесия [3]. Като резултат от проучването на Батия, пълна фрагментация е постигната с единствена сесия при 39 от 43 пациенти [1]. Костакопулос и съавтори наблюдават пълна дезинтеграция и елиминация на конкременти в пикочния мехур, лекувани чрез ЕЛПК като монотерапия [4]. Данни публикувани от Хусайн и съавтори показват адекватна фрагментация на конкрементите след една сесия ЕЛПК при 83% от пациентите, а след две – при останалите 17% [5]. Жаову и съавтори публикуват най-обширното проучване в литературата на тази тема, като в него са включени 502 пациенти и е постигната дезинтеграция на 533 конкремента [6]. Друга важна характеристика при разглеждането на този терапевтичен метод е и неговото приложение в педиатричната популация, където все още отворената хирургия е предпочитана пред ендоскопските процедури поради различни технологични причини. През 1990 г. Хусайн и съавтори

съобщават за успешна терапия чрез ЕЛПК на конкретен в пикочния мехур при 5 годишно дете. Въпреки лимитирания брой проучвания в тази насока ние смятаме, че ЕЛПК може да бъде приложима в детската възраст при пациенти с реконструирана уретра. В нашето проучване получихме резултати доближаващи се до тези, публикувани в литературата, с което ролята на ЕЛПК при лечението на конкременти в пикочния мехур се утвърждава. Основното предимство на този тип лечение е моментната фрагментация, която позволява неусложнена елиминация дори и при наличието на субвъзикална обструкция. Въпреки че всички наши пациенти бяха хоспитализирани, друго важно предимство на ЕЛПК е, че позволява лечението да бъде извършено в амбулаторни условия при селектирана група от пациенти.

### Заключение

В заключение, ЕЛПК представлява неинвазивна, с висока степен на ефективност терапевтична опция при лечението на пациенти с конкременти в пикочния мехур, която не изиска анестезия и се характеризира с кратък болничен престой.

### Библиография

1. Bhatia Vbiyani C. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Vesical Lithiasis: Initial Experience. British Journal of Urology. 1993;71(6):695-699.
2. Vallancien G, Aviles J, Munoz R: Piezoelectric extracorporeal lithotripsy by ultrashort waves with the EDAP LT 01 device. J Urol 1988;139: 689-691.
3. Vandurssen H, Baert L: Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for bladder stones with the second generation lithotriptors. J Urol 1990;143:18-20.
4. Kostakopoulos A, Stavropoulos N, Makrhoritis C, Picramenos D, Deliveliotis C. Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for bladder stones. International Urology and Nephrology. 1996;28(2):157-161.

5. Husain I, EL-Faqih S, Shamsuddin A, Atassi R. Primary Extracorporeal Shockwave Lithotripsy in Management of Large Bladder Calculi. *Journal of Endourology*. 1994;8(3):183-186.
6. Zhaowu Z, Xiwen W, Fenling Z. Experience with Electrohydraulic Shockwave Lithotripsy in the Treatment of Vesical Calculi. *British Journal of Urology*. 1988;61(6):498-499.
7. Hotiana M, Khan L, Talati J. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Bladder Stones. *British Journal of Urology*. 1993;71(6):692-694.

**Адрес за кореспонденция**

Д-р Атанас Славчев Иванов  
Гр. Пловдив, бул. „Пещерско шосе“ 66  
Клиника по урология  
УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД  
Катедра по урология  
Медицински факултет  
Медицински университет – Пловдив  
Тел. 0886702543  
E-mail: dratanasivanov@yahoo.bg

# Видеоторакоскопска диагностика на блокиран бял дроб при малигнени плеврални изливи

Петър Бонев, Иван Димитров, Иван Новаков

Катедра „Специална хирургия“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

„Блокиран бял дроб“ е състояние на непълно разгъване на белия дроб и неизпълване на плевралната кухина. Това състояние е резултат от патологични процеси, засягащи висцералната плевра при малигнени и немалигнени заболявания.

Блокиран бял дроб често се среща при пациенти с малигнени плеврални изливи (МПИ), като резултат от метастазиране по висцералната плевра. Блокирианият бял дроб при МПИ е сериозен терапевтичен проблем в клиничната практика на гръдените хирурзи [1, 8, 9, 10, 12, 16].

Най-честите причини за блокиран бял дроб при немалигнени заболявания са емпиеми, парапневмонични изливи, хронична сърдечна недостатъчност, уремия. Необходими условие за възникване на блокиран бял дроб е дългото персистиране на плеврален излив, като в резултат на това се образува фибротична шварта, ангажираща висцералната плевра, което ограничава възможността на белия дроб за разгъване [8, 9, 12].

## Цел

Целта на проучването е да се представи възможността на видеоторакоскопията за оценка способността на белия дроб за разгъване при малигнени плеврални изливи.

## Материали и методи

Проучването е извършено за 3-годишен период, от януари 2012 г. до декември 2014 г. в Клиниката по гръдно-коремна хирургия на Медицински университет – Пловдив. Представени са резултати от 25 хоспитализирани пациенти с доказан малигнен плеврален излив и блокиран бял дроб. В табл. 1 е представено разпределението по първична туморна локализация.

**Табл. 1.** Разпределение на пациентите според първичната туморна локализация

Първична туморна локализация	Пациенти /брой/
1. Белодробен карцином	11
2. Карцином на млечна жлеза	6
3. Неизвестно първично огнище /НПО/	4
4. Гастроинтестинални карциноми	2
5. Урогенитални карциноми	2

## Образни методи за диагностика на малигнени плеврални изливи

1. Рентгенография на гръден кош – осъществена е при всички пациенти, преди и след извършване на оперативната интервенция.

2. Трансторакална ултрасонография – извършена при всички пациенти.

3. Компютърна аксиална томография на гръден кош (КТ) – осъществена при 11 от пациентите.

Интервенционални методи за диагностика.

При всичките 25 пациента от проучването са осъществени:

1. Плеврална пункция с цитологичен анализ на пунктата.
2. Фибробронхоскопия.
3. Видеосистирана торакоскопия (VATS) и плеврална биопсия.

### **Методи за лечение на пациенти с малигнен плеврален излив и блокиран бял дроб**

При пациентите е осъществена евакуация на плевралния излив и поставяне на постоянен интраплеврален тръбен дренаж. Използвани са тръбни дренове с размери 24 – 30 F. Поставянето на дрена е извършено под видеоторакоскопски контрол.

### **Резултати**

#### **Клинична изява:**

Пациентите, включени в проучването са със симптоматичен малигнен плеврален излив, проявяващ се клинично с диспнея, изразена в различна степен, както и изразено в различна степен ограничение във физическата активност.

**Резултати от образните и инструментални изследвания:**

Рентгенографията на гръден кош, осъществена преди оперативната интервенция демонстрира плеврален излив от страната на метастатичното засягане. В повечето случаи е налице массивен плеврален излив, до степен totally засенчване на съответната гръден половина (фиг. 1).

От осъществената рентгенография след дренажа на излива, се установява неразгъване на белия дроб с пневмоторакс ех vacuo, като се визуализира гръден дрен (фиг. 2).

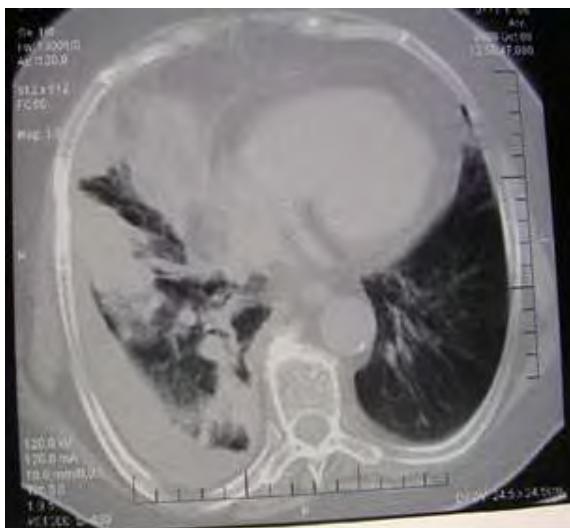


**Фиг. 1.** Конвенционална рентгенография на пациент с левостранен МПИ и блокиран бял дроб (массивен плеврален излив, до степен totally засенчване на съответната гръден половина)



**Фиг. 2.** Рентгенография на пациент с блокиран бял дроб след дрениране на излива (дрен сред пневмоторакс ех vacuo; със стрелки е маркирана повърхността на белия дроб)

От осъществената при 11 пациента КТ на гръден кош, се установява плеврален излив от страната на метастатичното плеврално ангажиране. При 4 от пациентите се установи увеличение на медиастиналните лимфни възли. При 6 от пациентите се установява задебеление на париеталната плевра (повече от 10 mm), с метастатични нодули по нея (фиг. 3). Наличието на плеврален излив затруднява интерпретацията на подлежащите белодробни изменения.



**Фиг. 3.** Компютърна томография на гръден кош на пациент с десностраниен МПИ и блокиран бял дроб (плеврален излив и метастатични нодули по висцералната плевра)

Чрез осъществената трансторакална ехография при всичките 25 пациента, освен че се демонстрира плеврален излив, се извършва и накожно маркиране за последващата плеврална пункция.

Цитологичното изследване на плевралния пунктат установи туморни клетки в 15 от пациентите – 60% диагностична чувствителност на метода.

Осъществената фибооптична бронхоскопия при всички пациенти отхвърля възможността за неразгъване на белия дроб поради оклузия на главен бронх от централен туморен процес.

Измененията в плевралната кухина се обективизираха чрез VATS диагностика, а именно: плеврален излив, метастатични лезии по париетална и висцерална плевра или диафрагма, фибротично трансформиране на висцералната плевра. При всички пациенти се извърши плеврална биопсия, с последващо хистологично изследване. На базата на цитологичната и хистологична диагностика, се определи първичната туморна локализа-

ция и причина за МПИ – показани на табл. 1. При 18 (72%) от случаите се установи, че причина за блокиран бял дроб са множествени метастатични нодули по висцералната плевра (фиг. 4). При останалите 7 случая (28%) причината за неразгъването на белия дроб е фибротично изменение на висцералната плевра (фиг. 5). В тези случаи хистологичното изследване на фибротичната тъкан показва метастатично инфильтриране.



**Фиг. 4.** Видеоторакоскопски изглед на блокиран бял дроб от туморни метастази по висцералната плевра



**Фиг. 5.** Видеоторакоскопски изглед на блокиран бял дроб от висцерална фибротична мембрана (2)

## **Резултати от дрениране на МПИ и проследяване на пациентите**

Проследяването на пациентите е до 30-я ден след евакуацията на плевралния излив, без отчетен леталитет в този период. Пълен контрол на диспнеята е установен при 4 (16%) от пациентите. При останалите 21 (84%) е постигнат непълен или частичен контрол по отношение на диспнеята, като се отчита подобряване на физическата активност. При 2 (8%) от пациентите като усложнение се установи целулит около гръденния дрен, и инфекция на плевралната кухина и плеврален емпием при 1 (4%) пациент.

## **Обсъждане**

Терминът „блокиран бял дроб“ при пациенти с малигнен плеврален излив е състояние на неразгъване на белия дроб поради рестрикция на висцералната плевра, като резултат от плеврално метастазиране. Друга честа причина за неразгъване на белия дроб е ендобронхиална туморна обструкция, при която се наблюдава постобструктивна ателектаза. Последната е причина за формиране на плеврален излив с характеристика на трансудат, в който липсват туморни клетки. Тези изливи се наричат „парамалигнени“ [9, 15]. Ендобронхиалната обструкция при пациенти с МПИ и блокиран бял дроб се отхвърля с осъществяването на фиброоптична бронхоскопия. В настоящето проучване са представени пациенти с малигнен плеврален излив и блокиран бял дроб, при които бронхоскопски е отхвърлена ендобронхиална туморна обструкция.

Основните причини за възникване на блокиран бял дроб при малигнени плеврални изливи са две. Водещата причина е ангажирането на висцералната плевра

от множествени туморни метастази, ограничаващи разгъването на белия дроб [9, 12, 15]. Най-честата първична туморна локализация, предизвикваща метастатичен процес в плевралната кухина, е белодробният карцином. Втората причина за блокиран бял дроб при малигнени плеврални изливи са фибротичните изменения на висцералната плевра. При метастатичните плеврални лезии се обсъжда висок фиброгенетичен потенциал [5]. In vivo и in vitro изследвания показват повишена продукция на трансформиращия растежен фактор от страна на туморните клетки. Растежният фактор активира фибробластната пролиферация и колагеновия матриксен синтез [3, 7]. Тези процеси при плеврално метастазиране водят до фибротична реорганизация на висцералната плевра. Блокиран бял дроб може да се наблюдава при лъчено-диурирана фибротична трансформация на висцералната плевра [9, 15]. Установява се в случаи на МПИ с първична локализация карцином на млечната жлеза и проведена следоперативно лъчелечение.

Блокирианият бял дроб е причина за повишаване на стойностите на негативното налягане в плевралната кухина. Вследствие на това, се увеличава образуването и намалява абсорбцията на плеврална течност [4, 9]. По този начин самият блокиран бял дроб представлява допълнителна индиректна причина за формирането на плеврален излив при метастатично засягане на плеврата.

За поставяне на диагноза блокиран бял дроб при малигнен плеврален излив се използват конвенционална рентгенография и КТ на гръден кош. Неразгъването на белия дроб след дрениране на плевралния излив, обуславя патогномоничен рентгенологичен симптом за ма-

лигнен плеврален излив с блокиран бял дроб – пневмоторакс ех vacuo, демонстриран в проучването.

За поставяне на дефинитивна диагноза блокиран бял дроб, е необходим метод, позволяващ директно да се обективизират измененията в плевраната кухина. Изключителна възможност в това отношение дава видеоасистираната торакоскопия /BATX/. Освен директното визуализиране на плевралните изменения, както и възможността да се осъществи плеврална биопсия, при видеоасистираната торакоскопия може да се оцени възможността за разгъване на белия дроб. При установяването на блокиран бял дроб, се определя и причината за това – дифузно метастатично засягане на плеврата или фибротична трансформация на висцералната плевра.

Малигнените плеврални изливи са белег на авансирало заболяване, с лоша прогноза за пациентите, с очаквана продължителност на живота между 6 и 9 месеца [1, 2, 6]. В терапевтичен план главната цел е постигане на ефективна палиация на клиничната симптоматика – редукция на диспнеята, торакалната болка, дискомфорт, повишаване качеството на живот. Широко прилаганият метод на химична плевродеза при лечението на малигни плеврални изливи при случаите на блокиран бял дроб е не само неефективен, но е и контраиндуциран [9, 15]. Невъзможността за разгъване на белия дроб е причина за липса на допир между плевралните повърхности – абсолютно условие за постигане на ефективна плевродеза. Като допълнение на това, въвеждането на склерозиращ агент в плевралната кухина допълнително ще потисне функцията на белия дроб, като резултат от активираната от склерозанта

фибротична трансформация на висцералната плевра.

Възможности за терапевтично повлияване на МПИ при блокиран бял дроб са повтарящи се плеврални пункции, въвеждането на постоянен интраплеврален дренаж, плевроперitoneален шънт, плевректомия с декортация [1, 8]. Всеки от изброените методи има своите предимства и недостатъци и рискове от прилагането му и не всеки от тях е подходящ при всички пациенти с МПИ. В нашето проучване като основен метод за повлияване на МПИ с блокиран бял дроб е поставянето на постоянен интраплеврален дренаж. Използването на тръбни дренове с по-големи размери – 26 – 32 F е с цел да се избегне запушването им с коагулуми и фибринови материји. Запазването на проходимостта на дрена в тези случаи се предпочита пред дискомфорта на пациентите, предизвикан от поширокия размер на дрена [17]. Доказателство за ефективността на перманентния интраплеврален дренаж е повлияването на диспнеята, което рентгенологично се представя с липса на плеврален излив с пневмоторакс ех vacuo, наличие на макар и слабо изразено разгъване на блокириания бял дроб.

Най-честите усложнения, свързани с перманентния интраплеврален дренаж са възпалителен процес на меките тъкани по типа на остръ целулит и инфициране на плевралната кухина – плеврален емпием. Честота на тези две усложнения е съпоставима с тази от други проучвания по този проблем [11, 13, 14].

## Изводи

1. Изключването на ендобронхиална туморна обструкция е задължително условие при диагностицирането на блоки-

ран бял дроб.

2. Дефинитивната диагноза „блокиран бял дроб“ се поставя чрез директния оглед на засегнатата плеврална кухина, което се осъществява чрез видеоторакоскопия.

3. Поставянето на перманентен плеврален дренаж при пациентите с МПИ и блокиран бял дроб постига ефективна палиация на клиничната симптоматика при кратък болничен престой и ниска честота на възможните усложнения.

### **Библиография**

1. Antony, V. B et al. Management of malignant pleural effusions. – Eur. Respir. J., 18, 2001, 402-419.
2. Arapis, K. et al. Thoracoscopic palliative treatment of malignant pleural effusions. - Surg. Endosc., 20, 2006. 919-923.
3. Border, A. W. et N. A. Noble. Transforming growth factor in tissue fibrosis. - N. Engl. J. Med., 331, 1994, 1286-1292.
4. Doelken, P. et al. Pleural manometry - Technique and clinical Implications. - Chest, 126, 2004, 1764-1769.
5. Doelken, P. et S. A. Sahn. Trapped lung. - Respir. Crit. Care Med., 22, 2001, 631-634.
6. Laisaar, T., V. Palmitse et T. Vooder. Life expectancy of patients with malignant pleural effusion treated with videoassisted thoracoscopic talc pleurodesis. - Int. Cardiovasc. Thorac. Surg., 5, 2006, 307-310.
7. Lee, Y. C. G. et B. K. Lane. Cytokines in pleural diseases. - In: Textbook of Pleural Diseases. R. W. Light et Y. C. G. Lee. (Eds.). London, Arnold Press, 2003' 63-89.
8. Light, R. W. Diagnosis and management of trapped lung. - UpToDate, 2004.
9. Light, R. W. Pleural Diseases, 5th ed. Lippincot, Baltimore, Williams and Wilkins, 2007.
10. Neragi, S. M. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. - Lung Cancer, 54, 2006, 1-9.
11. Park, D. et al. Use of indwelling pleural catheter compared with thorascopic talc pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. - Am. Surg., 63, 2003, 198-202
12. Patlakas, G. et D. Bouros. Trapped lung. - Int. Pleural Newsletter, 2005, № 1, 4-5.
13. Pien, G. W. et al. Use of implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. - Chest, 119, 2001, 1641-1646.
14. Putnam, J. B. et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. - Ann. Thorac. Surg., 69, 2000, 369-375.
15. Shields, T. W. General Thoracic Surgery 6th ed Lippincot, Williams and Wilkins. 2005, Chapter 68.
16. Tan, C. et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. - Eur. J. Cardiothorac. Surg., 29, 2006, 829-838.
17. Новаков, И. Блокиран бял дроб при малигнени плеврални изливи. Мед. Преглед 2009; 1: 57 – 62.

### **Адрес за кореспонденция**

Петър Бонев  
гр. Пловдив  
бул. „Пещерско шосе“ 66  
тел. 032 602766  
e-mail: petar\_bonev@abv.bg

# A Rare Case of Kidney's Tuberous Sclerosis Complicated with Giant Retroperitoneal Haematoma and Haemoperitoneum

---

*Plamena Novakova<sup>1</sup>, Lyubomir Kozuharov<sup>1</sup>, Valentin Ivanov<sup>1</sup>, Ivan Novakov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>Department of Special Surgery, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

## Introduction

Tuberous sclerosis (TS) is a rare autosomal dominant genetic disease which is characterized by the development of benign tumors in vital organs: skin, retina, kidney, central nervous system, heart, lungs (1, 2, 3). The classical triad of TS involves: mental retardation, epilepsy and cutaneous angiomyolipoma. The kidneys are affected up to 80% of the patients in form of bilateral renal angiomyolipomas, renal cysts or renal cell carcinoma. Renal angiomyolipomas are the most common renal manifestations (in an estimated 70% – 80% of patients with TS). Angiomyolipoma is a benign renal neoplasm composed of fat, vascular and smooth muscle tissue. Tumors have abnormal vasculature, often with aneurysms, which lead to life-threatening bleeding (4, 5, 6).

The aim of this study is to present a case with tuberous sclerosis that affected kidneys and complicated with severe bleeding, presenting like giant retroperitoneal hematoma and haemoperitoneum.

## Case presentation

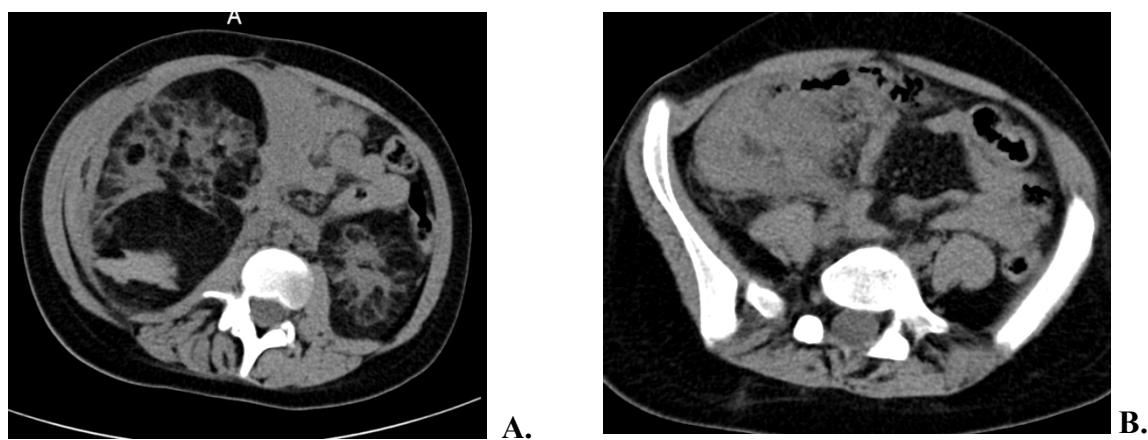
We report a case of a 20-year-old woman that was presented to our emergency unit with sudden onset of severe, continuous diffuse abdominal pain. Medical history included mental retardation, refractory epilepsy and tuberous sclerosis (established in the childhood).

On physical examination, the patient appeared pale, with hypomelanotic macules on the face, trunk and limbs. Her abdomen was tense and painful to palpation with signs of peritoneal irritation. Her vital signs included a blood pressure of 80/40 mmHg and a heart rate of 130 bpm.

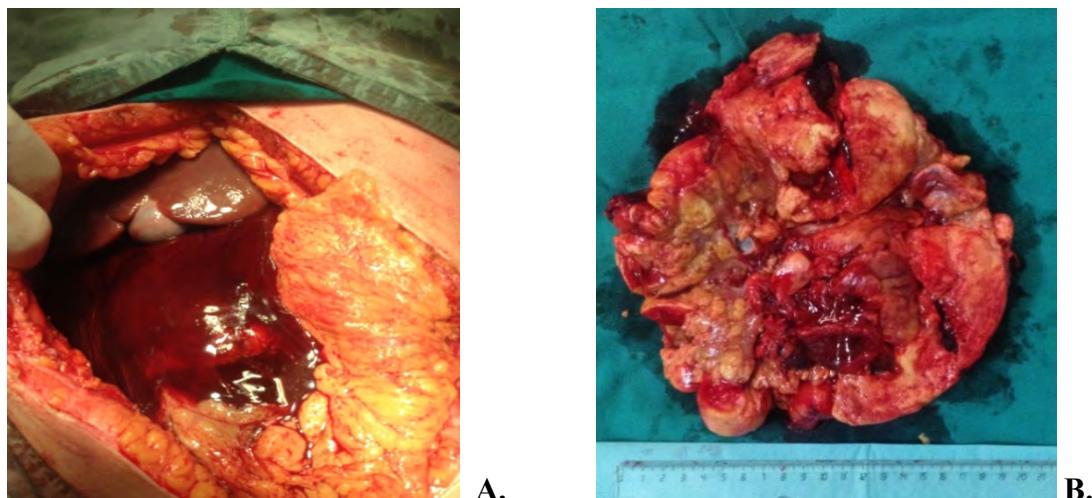
Abdominal CT scan demonstrated: right-sided retroperitoneal heterogenous mass [with maximal density of 60 Hounsfield units (HU) and the greatest diameter of 25 cm], swelling of the left kidney (up to 15 cm) with multiple cysts and renal masses, free peritoneal effusion (predominantly in the right side and pelvis) with density of 50 HU (Fig. 1A, 1B).

The woman was hospitalized in our Department of Thoracic and Abdominal Surgery and emergency laparotomy was performed. At the laparotomy it was found: haemoperitoneum (approximately 600 ml blood), giant retroperitoneal hematoma, giant right-sided retroperitoneal formation (instead of normal right kidney)/(fig. 2A, 2B). Swelling of the left kidney was established by palpation.

Through the laparotomy was performed: removing of the right-sided retroperitoneal formation, evacuation of retroperitoneal clotting blood, aspiration of the blood from the free peritoneal cavity and its cleaning with sterile saline. Retroperitoneal space and free peritoneal cavity were drained.



**Fig. 1.** Abdominal CT scan: **A.** Giant right kidney with multiple cysts and masses and polycystic left kidney; **B.** Giant right-sided retroperitoneal haematoma.



**Fig. 2.** **A.** Hemoperitoneum and giant right-sided retroperitoneal hematoma; **B.** Giant right kidney with angiomyolipomas.

During the hospitalization, the woman received multiple epileptic seizures, treated with anticonvulsant medications. The retroperitoneal and peritoneal cavity drains were detached on the 8th day after operation. The woman was discharged twenty days post-operation. Pathological examination determined the right-sided retroperitoneal formation as a renal angiomyolipomas.

### Discussion

Tuberous sclerosis (TS) is a rare genetic disorder which is characterized with the development of benign tumors in different organs. Therefore, TS has a wide clinical spectrum. Classically, the disease is described with the triad of mental retardation, epilepsy and cutaneous angiofibroma (4, 5, 6). The organ which is most frequently af-

fected is the kidney. According to the literature almost 80% of the patients with TS develop some sort of kidney disease.

Bilateral renal angiomyolipomas (AML) and/or renal cysts are the most common (1, 3, 5). Renal angiomyolipomas are found in 70% – 80% of patients with TS. The tumors are composed of vascular tissue, smooth muscle and fat. An enlarging AML can distort the renal architecture and cause renal failure, hypertension or hematuria. The abnormal vasculature of the angiomyolipomas with aneurysms are a risk factor to life-threatening bleeding (3, 5, 6).

Here, we present a case of a female patient with TS, established in the childhood years. The disease was manifested with the classical triad of mental retardation, epileptic seizures and skin angiofibroma. Bilateral renal AML was found by the abdominal CT scan. Giant right kidney with multiple cysts and masses and polycystic left kidney were visualized.

Our case shows one of the complications of TS of the kidney, which is rupture of the angiomyolipomatous tissue. Clinical manifestation is usually hematuria, as described in literature. The reason for hematuria is hemorrhage towards the pielocaliceal system.

However, we present a rare case of rupture of the AML kidney with hemorrhage into the retroperitoneal space. Giant retroperitoneal hematoma was formed and was a cause of clinical manifestation of acute abdomen in the presented case. To the best of our knowledge no previous cases of rupture in an AML kidney with acute abdomen were reported in the medical literature.

Retroperitoneal hematoma is the reason

for irritation of the retroperitoneal peritoneum which leads to acute abdominal pain. In addition, blood collection that was found through laparotomy into the free peritoneal cavity is the additional irritant to the parietal peritoneum. We established intact parietal peritoneum, therefore, we concluded that the hemoperitoneum was a result of “per diapedesin” hemorrhage through retroperitoneal peritoneum.

Emergency operation with removing of the ruptured kidney, drainage of the retroperitoneal space and the free peritoneal cavity was the only possible therapeutic management, that we performed.

## Conclusion

The following case is of high importance because it presents an extremely rare complication of TS: rupture of the kidney with retroperitoneal hematoma and hemoperitoneum. Emergency laparotomy is the only life-saving opportunity for patients with this severe complication of TS.

## References

1. Hancock E, Tomkins S, Sampson J, et al. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis. *Respir Med* 2002; 96: 7-13.
2. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S: Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372:657-668.
3. Wright T, Sooriakumaran P: Renal angiomyolipoma presenting with massive retroperitoneal haemorrhage due to deranged clotting factors: a case report. *Cases J* 2008; 1: 213-216.
4. Henske EP. Tuberous sclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. *Pediatr Nephrol* 2005; 7: 854–7.
5. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998; 1: 141–145.
6. Ourania SK, Konstantinos IG. A rare presentation of tuberous sclerosis complex: complicated renal cyst leads to sepsis. *Int J Case Rep Images* 2016; 7:106–110.

# Acute Peritonitis as a First Clinical Presentation of Liver Hydatid Cyst – A Case Report

Apostolos Stefanou<sup>1</sup>, George Tsalimas<sup>1</sup>, Konstantinos Katsamoundis<sup>1</sup>, Plamena Novakova<sup>1</sup>, Ivan Novakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>Department of Special Surgery, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

## Introduction

The hydatid cyst is a parasitic disease mainly caused by *Echinococcus granulosus* [1]. These cysts ordinary have a chronic, latent, and asymptomatic course which are developed more frequently in liver and lungs, while may be formed in other organs. They may be found as an incidental findings during routine clinical examination or even followed by radiographic or ultrasonography evaluation [2].

Complications of the liver hydatid disease can be the death of the parasitic cyst, bacterial infection and also perforation may occur after rupture of the cyst into biliary tract or into the free peritoneal cavity. The aim of this study is to report a patient with rare case of liver echinococcosis complicated with acute peritonitis, caused by spontaneous rupture of infected liver hydatid cyst into the peritoneal cavity.

## Case presentation

We report a case of a 28-year-old woman that was presented to our emergency department with sudden onset of severe, continuous diffuse abdominal pain. On abdominal physical examination, diffuse pain, rigidity and rebound tenderness were noticed. Physical examination on other organs did not reveal any positive findings.

Abdominal sonography demonstrated cystic lesion (maximum of 13 cm in diameter) into the right hepatic lobe and free fluid in all abdominal quadrants (Fig. 1).

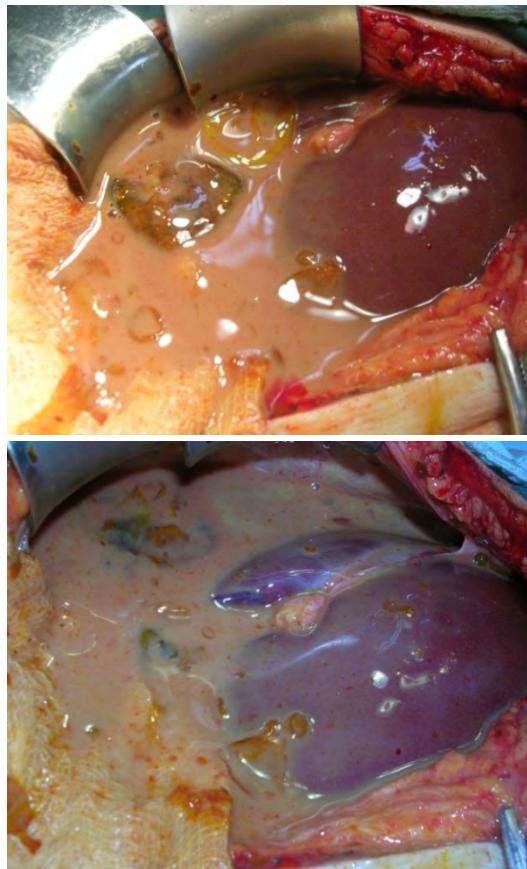


**Fig. 1.** Abdominal sonography image shows a giant right hepatic lobe cyst

The woman was hospitalized in our Department of Thoracic and Abdominal Surgery and emergency laparotomy was performed. At the laparotomy it was found liver hydatid cyst ruptured into the peritoneal cavity. The cyst was localized in the right hepatic lobe (VI, VII and VIII segments) on the diaphragmatic surface. Multiple daughter vesicles into the purulent exudate were established into the free peritoneal cavity (Fig. 2A; Fig. 2B).

The daughter vesicles and the purulent exudate into the peritoneal cavity were aspirated and the peritoneal cavity was washed out with hypertonic saline. The liver hydatid cystic content (purulent effusion, remaining doughtier cysts, germinative membranes) was aspirated and fibrotic capsule was washed out with iodine solution. After that, a part of fibrotic liver capsule, local-

ized above the liver diaphragmatic surface, was excised. A tube drain was placed into the residual fibrotic capsule (into the liver parenchyma) and a free peritoneal cavity was drained (drain into the right upper quadrant and drain into the pelvic space).



**Fig. 2A; 2B.** Multiple daughter hydatid cysts and purulent exudate into the free peritoneal cavity established during emergency laparotomy

The peritoneal cavity drains were detached on the 7th day after operation. The drain into the residual liver fibrotic capsule was detached on the 12th postoperative day.

The woman was discharged eighteen days post-operation and we directed her to treat by parasitologist.

## Discussion

Hydatid disease is presented commonly in the liver caused by *Echinococcus granu-*

*losus*. Generally, the disease in most cases remains silent for many years but it becomes problematic when it getting large enough or ruptured [1, 3, 4].

Rupture of hydatid cysts occurs infrequently. The rupture may be classified as: contained rupture when the endocyst is torn, but the cyst content is confined within the pericyst; communicating rupture consists of tear of the endocyst with loss of the cyst content via small biliary ducts and direct rupture when a tear of both endocyst and pericyst occurs, allowing the cyst content to spill into the peritoneal space [1-4].

Free intraperitoneal rupture has been reported in approximately 3.2% of all cases of liver hydatid disease [1-4]. Intraperitoneal cysts may rupture spontaneously, due to increased intracystic pressure, or as a consequence of trauma, leading to the spread of hydatid fluid in the intraperitoneal cavity [4, 5].

Other complication of liver hydatid cyst, determined like the most common is infection of the cystic content [6, 7]. Infection of the cyst can occur either as a primary infection or as a secondary infection following an episode of a leak into the biliary tree, a cystobiliary fistula. Symptoms range from mild fever to full-blown sepsis [6, 7].

We present a case with the two noted above complications – inflammation and rupture into the free peritoneal cavity. In our opinion, inflammation of the liver hydatid cyst in a reported case is a result of bacterial invasion through fibrotic capsule – primary infection. According to us for the second complication (rupture of the cyst) are responsible two mechanisms. At the first, because of the infection of the liver hydatid cyst there is a weakness of the fibrotic capsule. The second cause is the localization of the cyst – subdiaphragmatic

localization. The motion of the diaphragm through respiration and the intrathoracic subatmospheric pressure are responsible for the huge dimension and for the relatively thin fibrotic capsule of the hydatid cysts with localization just under the diaphragm. That's why, we considered that for the presenting case the infection of the cyst and the motion of the diaphragm were immediate cause for the rupture into the peritoneal cavity.

### **Conclusion**

As a conclusion, with the reported case we pay attention of the two complications of the liver hydatid cysts – inflammation and rupture into free peritoneal cavity. The interest in the reported case may explain with the simultaneously expression of this two complication of the liver echinococcosis.

### **References**

1. Avcu S, Özkan Ü, Arslan H. Intrabiliary rupture of liver hydatid cyst: a case report and review of the literature. Cases Journal 2009; 2: 64-55.
2. Kalantari N, Bayani M, Abbas-zadeh M. Rupture of hydatid liver cyst into peritoneal cavity following blunt abdominal trauma; a case report. Emergency. 2015;3: 45-7.
3. Spärchez Z, Osian G, Onica A, et al. Ruptured hydatid cyst of the liver with biliary obstruction: presentation of a case and review of the literature. Rom J Gastroenterol 2004; 13: 245-250.
4. Yilmaz M, Akbulut S, Kahraman A et al. Liver hydatid cyst rupture into the peritoneal cavity after abdominal trauma: case report and literature review. Int Surg. 2012; 3: 239-44.
5. Jenkins DJ, Roming T, Thomson RC. Emergence/re-emergence of Echinococcus spp – a global update. Int J Parasitol 2005 ; 35 :1205-1219.
6. Saidi F. A new approach to surgical management of hydatid disease. Ann R Cole Surg Engl 1997;59:115-118.
7. Wani RA, Malik AA, Chowdri NA, Wani KA, Naqash SH. Primary extrahepatic abdominal hydatidosis. International Journal of Surgery 2005;3:125-127.

# Необичайна инфекция в ложето на имплантиран пейсмейкър – клиничен случай Unusual Pacemaker Pocket Infection: A Case Report

Валентин Иванов<sup>1</sup>, Любомир Кожухаров<sup>1</sup>, Пламена Новакова<sup>1</sup>, Гергина Петева<sup>1</sup>,  
Иван Новаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Специална хирургия“, Медицински факултет, Медицински университет –  
Пловдив; Клиника по коремна и гръден хирургия, УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив

## Въведение

Пейсмейкърът представлява електронно устройство, което се поставя с цел регуляция на сърдечната дейност. Той се имплантира най-често, когато сърдечната честота се понижи под 60 удара в минута (брадикардия) и в някои случаи с цел понижаване на сърдечната дейност при стойности над 120 удара в минута в покой (тахикардия).

Рискът от развитие на инфекция след имплантиране на постоянен кардиостимулатор е изключително малък, но инфекцията засягаща ложето на пейсмекъра представлява сериозно усложнение, изискващо незабавно лечение.

## Цел

Нашата цел е да представим рядък случай на инфициране на пейсмейкърния „джоб“.

## Клиничен случай

Докладваме случай на 64-годишен мъж, който ни бе представен от спешно хирургично отделение, с клиника на треска и силна болка в областта на шията, датиращи 2 дни преди постъпване.

При физикално изследване се установява болезнена формация в дясната шийна (надключична) област и горната, дясна гръден (подключична) област. Пациентът съобщава за имплантиран пейсмейкър в дясна горна гръден област преди 15 месеца (Октомври 2014), в следствие на предсърдно мъждане.

Компютър томографското изследване доказва шиен флегмон, десцендиращ към дясна горна гръден половина (Фигура 1А). Пейсмейкърът бе включен в гръден флегмон по типа на „джобна инфекция“ (Фигура 1Б).

Пациентът бе хоспитализиран в Клиниката по гръден и коремна хирургия, в която бе извършена спешна оперативна интервенция (инцизия в областта на шията и на горна дясна гръден половина) (Фигура 2А). Гнойта бе евакуирана от инцизионните отвърстия на шията и гръдената стена. Пейсмекърът се визуализира в мястото на инцизията в гръдената област (Фигура 2А). От раневата секреция бе изолиран Страфилококус ауреус, след което бе приложена съответната антибиотична терапия.



А.

Б.

**Фиг. 1.** Компютър томография на шия и гръден кош: А – шиен флегмон (засягащ супраклавикуларната област); Б – Флегмон засягащ дясна гръдна половина с обхващане на пейсмекър (пейсмейкърна „джобна“ инфекция)



**Фиг. 2.** Шия (супраклавикуларно) и дясна горна гръдна инцизия: А – пейсмейкътът се вижда в областта на гръдната инцизия; Б – гръдната рана след премахването на пейсмейкърът

Раната бе третирана с тъканен дебридман и пациентът бе лекуван с интравенозни антибиотици (6-дневен курс), в отговор на чувствителността на микробиологично изолираните култури.

Консултирацият кардиолог установи, че пациентът не е строго зависим от кардиостимулаторът и на 6-тия постоперативен ден, пейсмейкърът бе премахнат без голям гръден, мекотъканен дефект

(Фигура 2Б). Хирургичните рани в областта на шията и гръден кош зарастнаха напълно за кратък период от време. Пациентът бе изписан от Клиниката по гръден и коремна хирургия на 15-тия постоперативен ден и бе приет в клиниката по кардиология, в която пейсмейкърът бе отново имплантиран на контролалтералната страна.

## **Обсъждане**

Инфицирането в областта на поставения кардиостимулатор (КС) представлява нарастващ клиничен проблем. Честотата на имплантирани пейсмейкъри се увеличава с приблизително ~5% с всяка година в Съединените Щати, заедно с разширяването на възрастовия диапазон и индикациите, които налагат интервенцията<sup>1</sup>. Устройствата се поставят по-често на възрастни пациенти, което е предпоставка за по-висок рисък от инфекция<sup>2-5</sup>. Пейсмейкърите биват два вида – еднокухинни и двукухинни. При първия вид устройството се позиционира в дясното предсърдие или в дясната камера. Втория се имплантира съответно и в двете кухини.

Ние представяме случай на „джобна“ инфекция възникнала 15 месеца след имплантиране на пейсмейкър в резултат на шиен флегмон.

Флегмонът представлява остро, гноично, неограничено възпаление на съединителна тъкан проникващо през тъканиците на подкожието, мускулатурата и подфасциалното пространство. Причинява се най-често от пиогения стрептокок, но не са редки случаите на възникването му и от аеробна или гнилостна инфекция<sup>6</sup>.

Флегмоните могат да бъдат повърхностни и дълбоки. Повърхностните имат всички местни белези на възпалителен процес. Дълбоките се локализират под фасцията на шийните мускули и са сериозен проблем, поради изразената им тенденция за десцендиране към медиастинума, предизвиквайки медиастинит. Сравнително рядко дълбок шиен флегмон може да се ограничи при своето десцендиране само в подлежащите структури на гръдената стена. Представе-

ният от нас случай е именно такава форма на десцендиране на дълбока шийна инфекция<sup>7</sup>.

Обстойният преглед на литературата показва, че се представят случаи по-често на джобна инфекция възникнала около пейсмейкърното ложе, непосредствено след неговото поставяне.

Не намерихме описание на подобен случай на този, който представяме, при който инфекцията възниква 15 месеца след поставянето на кардиосимулатор в резултат на десцендиращ флегмон на шията.

## **Заключение**

Интересът към представения случай е голям, поради рядката локализация на инфекция и необичайния етиологичен фактор – шиен флегмон.

## **Библиография**

1. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009—a World Society of Arrhythmia's project. Pacing Clin Electrophysiol 2011;34:1013-27.
2. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, Moore CM, Stryjewski ME, Corey GR, et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990–1999. Am Heart J 2004;147:582-6.
3. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. J Am Coll Cardiol 2011;58:1001-6.
4. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003. J Am Coll Cardiol 2006;48:590-1.
5. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Continued rise in rates of cardiovascular implantable electronic device infections in the United States: temporal trends and causative insights. Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:414-9.
6. Петков Р, Яръмов Н. Хирургични заболявания; второ допълнително и преработено издание; Заболявания на шията; София, Медицинско издателство Арко; 2011г.108-112.

7. Novakov I, Safev G, Peicheva S. Descending Necrotizing Mediastinitis of Odontogenic Origin – Personal Experience and Literature Review, *Folia medica*, 2010; 3:13-20

**Address for correspondence**

Valentin Ivanov  
Medical University of Plovdiv  
Vasil Aprilov Blvd. 15A  
E-mail: mail.v.ivanov@gmail.com

# Мястото на синтетичните кожни заместители при лечение на изгаряне

Елена Кръстева, Елеан Зънзов, Юлия Деведжиева, Юрий Анастасов, Пенка Стефанова

Катедра по пропедевтика на хирургическите болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив;  
Клиника по ПВЕХ, УМБАЛ „Свети Георги“

## Въведение

Първият писмен доклад за прилагане на кожния заместител ксенотрансплант датира от 15-ти век преди новата ера, което е упоменато в папируса на Еберс. Клиничната употреба на човешка алоприсадка е описано за първи път в ръкописа на Бранка от Сицилия през 1503 г. Различните кожни заместители, които са били използвани в миналото, като човешка кожа, ало-, ксено-трансплант и амнион, все още се използват в различните центрове по изгаряния в целия свят. С появата и развитието на биотехнологиите и тъканното инженерство, на пазара вече е на разположение широк спектър от кожни заместители за лечение на раните от изгаряне.

Има различни начини за класификация на кожните заместители, една от тях е на базата на състава им [4], но от практическа гледна точка, е най-добре подразделянето им на временни или постоянно и на синтетични, или биологични.

### Временни кожни заместители:

Временните кожни заместители предоставят преходното физиологично затваряне на раните, включващо защита от механични травми, физическа бариера за бактериите и създаване на влажна среда за раната [3]. Най-често срещаните начини за използване на временни кожни заместители включват:

1. за превръзка на донорни участъци,

за да се улесни епителизацията;

2. за покриване на чисти повърхностни рани, до настъпване на епителизацията;

3. осигуряване на временно физиологично затваряне на дълбоко дермални и в пълна дебелина рани след ексцизия, до извърване на автотрансплантиацията;

4. като сандвич техника на присаждане през широко перфорирани автотранспланти.

### Постоянни кожни заместители:

Постоянните кожни заместници имат ролята за трайно покриване на раните, подмяна на компонентите на кожата и осигуряване на по-високо качествен заместител на кожата, отколкото тънкия автоложен кожен трансплант.

## Биологични кожни заместители – ксено-, ало-транспланти, амнион, култивиран епителен автотрансплант

Биологични кожни заместители са тези заместители, които действат временно като кожа, имат предимството, че съществува относително разнообразие и не са скъпи. Синтетичните кожни заместители могат да се синтезира по поръчка и да бъдат използвани за конкретни цели с повишен контрол върху скелетния състав. Те също така позволяват отлични реепителизационни характеристики, дължащи се на наличието на основната мембрана. Най-широко използваните

биологични заместители в световен мащаб са трупната алоприсадка, свински ксенотрансплант и амнион.

### **Ксенотранспланти**

Ксеноприсадките са заместители на кожата, добити от животни, които се използват за временни присадки на човешкото тяло. Първата информация в историята за прилагане ксенотрансплант за покриване на рани е от 1500 г. пр.н.е., чрез използване на кожа от жаба. Свинската алографтна кожа е най-често използвания ксенотрансплант в съвременната практика при лечението на рани от изгаряне. Последните изменения за свинската кожа включват алдехидно омрежаване и импрегниране на сребърни йони за увеличаване на антимикробните ѝ свойства.

### **Алотранспланти**

Употребата на алографтна кожа започва от времето на Втората световна война. Приложението на трупен кожен алотрансплантат е един от най-често прилаганите кожни заместители при обширни по площ изгаряния в повечето центрове по целия свят, както и у нас. Има доклади за алоприсадки от живи донори. В зависимост от методите за обработка и съхранение, има два основни типа трупни кожни алографти, криоконсервиран алографт и глицерол-запазен алографт (GPA). Вторият е по-популярен и често се използва в клиничната практика. Алотранспланта е показан за подготовка на раневото легло, окончателно присаждане и техника за присаждане тип „сандвич“. Допълнително алографтната кожа може да осигури растежни фактори и основни цитокини, като същевременно се създава хемотаксис и пролиферация в леглото на раната. Алотранспланта може

да увеличи васкуларизация в леглото на раната, включително насищаване наangiогенеза, с повищено капилярно разрастване в дъното на раната.

### **Амнион**

Амнионът е тънка полупрозрачна тъкан, формирана от най-вътрешния слой на плодната мембра. Амнионът е бил използван като биологична превръзка за изгаряния още през 1910 г. Въведени са различни методи за консервиране, включително криоконсервиране в течен азот, консервиране в сребърен нитрат, съхранение в антибиотични разтвори и др. Твърди се, че е един от най-ефективните биологични кожни заместители, използвани при лечението на рани от изгаряне, с ефективност на ниско микробно число. Също така има предимства за намаляване загубата на протеини, електролити и течности, намаляване риска от инфекция, намаляване до минимум на болката и ускоряване на зарастването на раните.

### **Култивиран епителен автотрансплант (СЕА)**

Култивирането на кератиноцити е важен напредък в лечението на раните от изгаряне. За първи път са използвани през 1981 г. при обширни и дълбоки изгаряния. Голяма повърхност от кератиноци може да бъде получена от относително малка площ здрава кожа от пациента чрез биопсия. Автоложните кератиноцити са изолирани, култивирани и разширени в ленти за период от 3 – 5 седмици. СЕА избягва аспекта на разцепления кожен автотрансплантат и дискомфорта на донорската зона в оздравителния процес. Употребата им обаче се ограничава от крехкостта и трудността на работа, и високата цена.

## **Синтетични кожни заместители – Biobrane®, Dermagraft®, Integra®, Apligraft®, Matriderm®, OrCel® и Hyalomatrix®**

Синтетичните кожни заместители са изградени от небиологични молекули и полимери, които не присъстват в нормалната кожа. Тези конструкции трябва да бъдат стабилни, биоразградими и да осигуряват адекватна среда за регенерация на тъкани. Трябва да запазват своята триизмерна структура в продължение на най-малко три седмици, за да се даде възможност за прорастване на кръвоносните съдове, фибробласти и покриване от епителни клетки. За предпочтение е биоразлагането да се осъществи след този период. Този процес трябва да се случи без масивна реакция тип „чуждо тяло“, тъй като това ще увеличи възпалителната реакция, която може да бъде свързана с образуването на груби цикатрикси. Синтетичният характер на тези заместители на кожата има различни предимства и недостатъци в сравнение с естествените биологични структури. Съставът и свойствата на продукта могат да бъдат много по-прецизно контролирани. Различни добавки, като растежни фактори и матрични компоненти, могат да се добавят за подобряване на ефекта. При синтетичните заместители на кожата, като цяло липсва основна мембрана и тяхната архитектура не прилича на нормалната кожа. Има няколко синтетични заместители на кожата, които са достъпни за лечение на раните. Въпреки това, има и значителен брой синтетични заместители, подложени на инвиво или животинско тестване. Сред синтетичните заместители на кожата на разположение на пазара са Biobrane®, Dermagraft®, Integra®, Apligraft®, Matriderm®,

Orcel®, Hyalomatrix® и Renoskin®.

### **Biobrane®**

Biobrane® (Dow-Хикъм, Sugarland, Тексас, САЩ) се състои от вътрешен слой от найлонова мрежа, която позволява фиброваскуларно пролифериране и външен слой от силикон, който служи като бактериална бариера. Той се използва за да се получи добър ефект при чисти повърхностни изгаряния и в донорската област. Използва се за покриване на различни по дълбочина рани, като мрежата се придържа към раната до настъпване на епителизацията под нея.

### **Dermagraft®**

Dermagraft® (Advanced BioHealing, LaJolla, Калифорния, САЩ) е биоразградим polyglactin омрежен с аллогенни неонатални фибробласти [17]. Показания за използването на Dermagraft са при рани от изгаряне, хронични рани и диабетни язви. Може да се използва като временно или постоянно покритие, което да подпомогне приемането на разцепеният автотрансплантат при раните от изгаряне.

Dermagraft® дава толкова добри резултати, колкото алотрансплантата по отношение на раневата инфекция, раневата ексудация, времето за заздравяване на раните, затварянето на раната и приемането на присадката.

### **Integra®**

Integra® (Integra фундаменталните науки за живота Corp., Plainsboro, Ню Джърси, САЩ) е регенериращ кожен шаблон, състоящ се от говежди колаген, хондроитин – 6-сулфат и силиконова мембрана. Този продукт е получил широко използване при клиничното лечение на дълбоките рани от изгаряне, пълнослойни кожни дефекти с различна

етиология, хронични рани и при некотъкани дефекти.

### Apligraft®

Apligraft® (Organogenesis, Inc., Canton, MA, USA и Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ, USA) е двуслоен жив еквивалент на кожата. Тя е съставена от тип I Говежди колаген и алогенни кератиноцити и неонатални фибробласти. Показан е при повърхностни и дълбоки изгаряния, донорните зони, хронични рани, диабетни язви и булоузна епидермолиза. Трябва да се прилага „чист“, тъй като има срок на годност на 5 дни при стайна температура.

### Matriderm®

Matriderm® (на кожата и здравеопазването AG, Billerbeck, Германия) е структурно непокътната матрица от говежди колаген тип I и еластин. Използва се за дермална регенерация. Показан е при пълнослойни или дълбоко дермални рани от изгаряне и хронични рани. Матрицата служи като носеща конструкция за врастдане на клетки и съдове. Еластиновият компонент подобрява стабилността и еластичността на регенериращата тъкан. Когато лечебния процес напредне, фибробластите отделят извънклетъчната матрица и резорбират Matriderm®.

### Заключение

Кожните заместители имат важна роля в лечението на повърхностните и дълбоките рани от изгаряне. В момента на пазара не съществува идеален заместител, който да осигурява ефективно и без белези заздравяване на раните. Трябва да се извършат допълнителни изследвания

не само за сравняване на различните заместители на кожата, но също така и за създаването на нови биологични и синтетични материали, които да могат да се използват при лечението на раните от изгаряне и да бъдат ценово достъпни.



Фиг. 1. Ксенотрансплантирана язва на ръка при пациентка с диабет



Фиг. 2. Същият случай 10 дни след трансплантирането



Фиг. 3. Същият случай след свободната автопластика



Фиг. 4. Дълбоко дермално термично изгаряне с налипване на некротични участъци



**Фиг. 5.** Същият случай след извършване на хирургическата ексцизия



**Фиг. 6.** Същият случай след поставяне на Biobrane

### Библиография

1. Shores JT, Gabriel A, Gupta S. Skin substitutes and alternatives: a review. *Adv Skin Wound Care.* 2007;20:493–508. [PubMed]
2. Shakespeare P, Shakespeare V. Survey: use of skin substitute materials in UK burn treatment centres. *Burns.* 2002;28:295–7. [PubMed]
3. Sheridan RL, Moreno C. Skin substitutes in burns. *Burns.* 2001;27:92. [PubMed]
4. Kumar P. Classification of skin substitutes. *Burns.* 2008;34:148–9. [PubMed]
5. Khoo TL, Halim AS, Saad AZ, Dorai AA. The application of glycerol-preserved skin allograft in the treatment of burn injuries: An analysis based on indications. *Burns;* 2010;36:897–904. [PubMed]
6. Bujang-Safawi E, Halim AS, Khoo TL, Dorai AA. Dried irradiated human amniotic membrane as a biological dressing for facial burns: A 7-year case series. *Burns;* 2010;36:876–82. [PubMed]
7. Wood FM, Kolybaba ML, Allen P. The use of cultured epithelial autograft in the treatment of major burn injuries: a critical review of the literature. *Burns.* 2006;32:395–401. [PubMed]
8. van der Veen VC, van der Wal MB, van Leeuwen MC, Ulrich MM, Middelkoop E. Biological background of dermal substitutes. *Burns.* 2010;36:305–21. [PubMed]
9. Blackwood KA, McKean R, Canton I, Freeman CO, Franklin KL, Cole D, et al. Development of biodegradable electrospun scaffolds for dermal replacement. *Biomaterials.* 2008;29:3091–104. [PubMed]
10. Powell HM, Boyce ST. Engineered human skin fabricated using electrospun collagen-PCL blends: morphogenesis and mechanical properties. *Tissue Eng Part A.* 2009;15:2177–87. [PubMed]
11. Keong LC, Halim AS. In vitro models in biocompatibility assessment for biomedical-grade chitosan derivatives in wound management. *Int J Mol Sci.* 2009;10:1300–13. [PMC free article] [PubMed]
12. Demling RH. Burns. *N Engl J Med.* 1985;313:1389–98. [PubMed]
13. Whitaker IS, Prowse S, Potokar TS. A critical evaluation of the use of Biobrane as a biologic skin substitute: a versatile tool for the plastic and reconstructive surgeon. *Ann Plast Surg.* 2008;60:333–7. [PubMed]
14. Gerding RL, Imbembo AL, Fratianne RB. Biosynthetic skin substitute vs.1% silver sulfadiazine for treatment of inpatient partial-thickness thermal burns. *J Trauma.* 1988;28:1265–9. [PubMed]
15. Mandal A. Paediatric partial-thickness scald burns--is Biobrane the best treatment available? *Int Wound J.* 2007;4:15–9. [PubMed]
16. Ahmadi H, Williams G. Permanent scarring in a partial thickness scald burn dressed with Biobrane. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:697–8. [PubMed]
17. Hansen SL, Voigt DW, Wiebelhaus P, Paul CN. Using skin replacement products to treat burns and wounds. *Adv Skin Wound Care.* 2001;14:37–44. [PubMed]
18. Hansbrough JF, Mozingo DW, Kealey GP, Davis M, Gidner A, Gentzkow GD. Clinical trials of a biosynthetic temporary skin replacement, Dermagraft-Transitional Covering, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverage of excised burn wounds. *J Burn Care Rehabil.* 1997;18:43–51. [PubMed]
19. Purdue GF, Hunt JL, Still JM, Jr, Law EJ, Herndon DN, Goldfarb IW, et al. A multicenter clinical trial of a biosynthetic skin replacement, Dermagraft-TC, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverage of excised burn wounds. *J Burn Care Rehabil.* 1997;18:52–7. [PubMed]
20. Burke JF, Yannas IV, Quinby WC, Jr, Bondoc CC, Jung WK. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Ann Surg.* 1981;194:413–28. [PMC free article] [PubMed]
21. Heimbach D, Luterman A, Burke J, Cram A, Herndon D, Hunt J, et al. Artificial dermis for major burns. A multi-center randomized clinical trial. *Ann Surg.* 1988;208:313–20. [PMC free article] [PubMed]

# Вродена двустранна аденоатоидна поликистоза на белия дроб при едномесечно дете /клиничен слуай/

Б. Иванов, П. Стефанова

Катедра по пропедевтика на хирургическите болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив; Клиника по детска хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

## Въведение

Вродената аденоатоидна поликистоза на белия дроб е аномалия на трахеобронхиалното дърво (1, 4, 5, 6).

Клиничната картина на кистите може да варира от случайна рентгенова находка, без изразена симптоматика, до внезапна дихателна недостатъчност, с тежки прояви на респираторен дистрес синдром (9, 10, 13, 15). Лечението се състои в хирургично им отстраняване налагашо понякога извършване на атипични белодробни резекции, сегментектомии и лобектомии. При нарушена функцията на белия дроб е уместно след преценка извършване на пулмонектомия с висок риск усложнения в следоперативния период (4, 6).

## Материал и методи

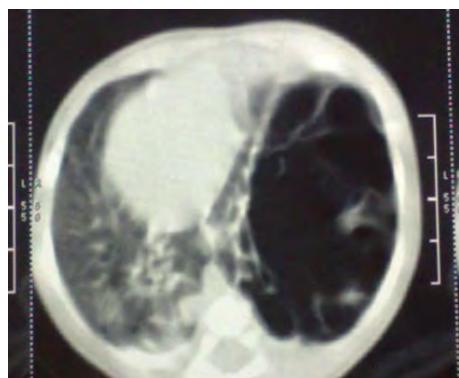
Авторите представят клиничен случаи и обсъждат диагностицирането и лечението на едномесечно кърмаче с вродена двустранна аненоматоидна поликистоза на белия дроб.

## Клиничен случай

Момиче на 1 месец, хоспитализирано в клиниката по повод поликистоза на белите дробове. Постъпва вувредено общо състояние. Аскулаторно – липсващо дишане в лява гръден половина. Направи се рентгенография на гръден кош и КАТ на бял дроб и медиастинум – **фиг. 1** и **фиг. 2**.



**Фиг. 1.** Медиастинумът е изместен изцяло в дясно. В ляво белодробно поле е ангажирано от кистозна формация, избутваща медиастинума контраплатерално



**Фиг. 2.** Вляво белия дроб е с едрокистозна формация на паренхима. Десния бял дроб е също с кистозна трансформация върхово. Данни за булозна или кистозна трансформация на белия дроб вляво с медиастинално херниране. Частично булозно променен бял дроб и вдясно.

След стабилизиране на детето се извърши торакоцентеза вляво с торакален дрен. Състоянието на пациентката остана тежко, при което се наложи повторна торакоцентеза от същата страна – **фиг. 3**.



**Фиг. 3.** На контролните рентгенови снимки няма промяна

Поради влошаване на състоянието се извърши и лява торакотомия. Намери се голяма тензионна киста в долнния лоб и няколко по-малки с големина на грахово зърно, а в горния лоб – три големи въздушни кисти. Направи се кистектомия и атипична резекция на долнния лоб и резекция на кистите в горния лоб. Хистопатологичното изследване показва вродена кистична **аденоматоидна аномалия 2 тип.**

С картина на нарастваща дихателна недостатъчност детето се включи на ИБВ. По спешност отново се извърши се двустранна торакоцентеза, но детето остана в тежко състояние – **фиг. 4.**



**Фиг. 4.** В ляво върхово данни за парциален пневмоторакс. Воалирани базални белодробни полета двустранно.

С оглед на състоянието и нарастваща дихателна недостатъчност се извърши

лява торакотомия. Намериха се няколко отворени бронха, които се обшиха и множество въздушни кисти, най-големите с размер 2.5 см. След оперативната интервенция, детето остана на ИБВ, постепенно задълбочи дихателната недостатъчност. Независимо от интензивните грижи, завърши с екзитус.

### Обсъждане

Вродените аномалии на белите дробове включват широк спектър малформации, които възникват поради нарушена диференциация на ембрионалния белодробен зачатък (1). Разнообразните пороци на развитието се разделят на три основни групи: бронхопулмонални, васкуларни и смесени (1, 2, 3).

Тези кисти се проявяват в ранно детство с респираторни проблеми, пневмоторакс или компресионна ателектаза (4, 8). По-леките случаи се представят с рецидивиращи инфекции и пневмонии или биват откривани при случаен рентгенов преглед (4, 5), както при други три от нашите деца. Застрашаващо живота състояние се получава у новородени деца, при които комуникиращите с бронхи кисти бързо се увеличават, напрежението в тях нараства и са предпоставка за евентуална руптура (6, 9, 10, 11). В резултат от това може да се стигне до напрегнат пневмоторакс, а при инфицирана киста и до пиопневмоторакс (7). Особено тежка е клиничната картина при поликистозния бял дроб, наблюдавана при представения от нас случай. При който, въпреки многократните оперативни манипулатии и операции, завършило летално.

Метод на лечение при аденоматоидна поликистоза на белия дроб в условията на спешност е торакоцентеза (11), както

при детето, оперирано от нас. Хирургичното лечение е показано поради рисък от инфекция на кистите, смущение в развитието на белия дроб (ипсилатерално или контраплатерално), сърдечна недостатъчност и наличие на белодробни лезии с рисък от злокачествена дегенерация (5, 13, 14). При кисти с големи размери, нарушащи белодробната функция и заангажиращи голяма част от белодробния паренхим е показано извършване на атипични резекции и сегментектомии (13, 14). Някои автори препоръчват лобектомия, като стандартна оперативна процедура (13). Лобектомията е препоръчителна единствено и само в случаите, когато малформацията ангажира цял един лоб (13). Към тази стратегия се придръжаме и ние.

Аденоматоидната поликистоза на белия дроб подлежи на хирургично отстраняване. Метод на избор е стандартна торакотомия с кистектомия. Прогнозата при единични кисти е добра, след цялостното им отстраняване. При извършване на атипичната белодробна резекция или лобектомия, децата се адаптират към клиничните и физиологични отклонения. Важна предпоставка за добрия изход е здрав бял дроб от контраплатералната страна, без тежки придружаващи аномалии, (14, 15), докато двустранната белодробна локализация на малформацията е тежка, несъвместима с живота аномалия. Тези деца подлежат на белодробна трансплантиация.

## Библиография

1. Tomita S; Pickard R; at all. Congenital cysts adenomatoid malformation and bronchogenic cysts in a 4- month old infant. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009.Dec.15(6):394-6.
2. Khemiri M; Khaldi F; at all. Cystic pulmonary malformation: clinical and radiological polymorphism. A report 30 cases. Rev Pneumol. Clin.2009. Dec.65(6)333-40.
3. Lima M; Gargano T; at all. Clinical spectrum and management of congenital pulmonary cystic lesions. Pediatr Med Chir. 2008.Mar-Apr.30(2):79-88.
4. Motha A; Kanoia R; at all. Cystic adenomatoid malformation of the lung: a diagnostic dilemma. Afr. J Pediatric Surgery. 2009.Jul-Dec.6(2)112-3.
5. Costa Junior Ada S; Perfeito J; at all. Surgical treatment of 60 patients with pulmonary malformation: what we have learned? J Brasil Pneumol. 2008.Sep.34(9)661-6.
6. Tsunezuka Y; Shimizu Y; at all. Progresive intraparenchymal bronchogenic cyst in a neonate. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2008.Feb.14(1)32-4.
7. Hsu Y.R; Lee S.Y; Prenatal diagnosis of congenital cyst adenomatoid malformation. Chang Gung Med. 2004.Jan.27(1)61-65.
8. Han L.Y; Shu L.H; at all. Congenital multiple lung cyst of bronchial origin in a girl: differential diagnosis of pulmonary cavity. Zhongquo Dany. Dai. Er. Ke. Za. Zhi.2011;13(5)442-3.
9. Maknavicius S; Posiunas G; at all. Congenital respiratory cystic dysplasia in children. Medicina (Kaunas). 2004.(40)1:115-9.
10. Jimenez Marchan R; Conqregado Losurtales M; at all. Resection of 8 mediastinal bronchogenic cysts by video-assisted thoracoscopy. Arch. Bronconeumol. 2008;44(4)220-3.
11. Knudtson J; Grewal H; Thoracoscopic excision of a paraesophageal bronchogenic cyst in a child. JSLS.2004;8(2)179-82.
12. Berrocal T; Madrid C; at all. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology and pathology. Radiographics 2004;24(1).17.
13. Sarper A; Ayten A; at all. Bronchogenic cysts. Tex. Heart. Inst. J.2003.30(2).105-8.
14. Яръмов Н; Хирургични болести. 2007.150-2.
15. Иванчев Ив; Детска хирургия. Медицина и Физкултура. 1988.75-78.

# APPLE-PEEL синдром с микроколон при новородено /клиничен случай/

С. Лупанов, П. Стефанова

Катедра по пропедевтика на хирургическите болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив; Клиника по детска хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

## Въведение

Атрезията на йейунума с агенезия на мезентериума се описва от различните автори като „Christmas tree“, „apple-peel“ deformity, или maypole. Състои се от дуodenalna или висока йейунална атрезия, съчетана с липса на мезентериум на тънкото черво, както и аномалии в развитието на a. mesenterica sup. (1)

Apple-peel атрезията на тънките черва е рядко срещана аномалия, при която йейунума в началната си част завършва сляпо. Дистално тънките черва се завъртят спирално около единствения хранещ ги съд, подобно на обелка от ябълкова кора (Apple peel) (2).

Терминът Apple-peel, е описан за първи път през 1967 г. като особен тип йейунална атрезия с прекъсване на континуитета на тънките черва и дефект в развитието на мезентериума (3).

Като этиология на този тип аномалия се смята съдов инцидент през интракраниалното развитие, като представлява около 5% от всички чревни атрезии. Често при този патология се наблюдава фамилност, като унаследяването е автозомно-рецесивно. Съчетанието на peel apple атрезия с дуоденална атрезия е изключителна рядкост (2). По-често този тип аномалия се наблюдава при новородени със Stromme syndrome, който се състои от apple-peel атрезия на тънките черва, очни аномалии, микроцефалия, и

изоставане в нервно-психическото развитие.

## Материал и методи

Авторите представят клиничен случаи при диагностицирането и лечението на новородено с apple-peel аномалия и микроколон.

## Клиничен случай

Представеният клиничен случай споделя опита на Клиниката по детска хирургия – Медицински университет – УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив при оперативното лечението на новородено с клинични и рентгенологични данни за чревна непроходимост.

Късае се за недоносено новородено от женски пол, родено по нормален механизъм в 32 г.с. с тегло 2000 г от втора патологично протекла бременност. Анамнестични данни за обилни зеленикаво оцветени материки, без изхождане на мекониум. След поставяне на газова тръба отдели осъкъдно количество белезников мекониум.

Детето е вувредено общо състояние на 2 дни със силно изразен иктер. Корем – мек хлътнал, с видма перисталтика. От НГС – зелено стомашно-дуоденално съдържимо. От направената клизма – осъкъдно белезниково мекоидно зацепване. **Фиг. 1, 2.**



**Фиг. 1.**



**Фиг. 2.**

След предоперативна подготовка детето се оперира, установи се дилатиран стомах и дуоденум и атрезия в началната част на йейунума, на около 10 – 15 см след lig. Treitz. Проксималният сляпозавършващ участък в областта на йейунума завършва с кистично образование.

**Фиг. 3.**



**Фиг. 3.** Кистично бразуване в края на сляпо завършващия йейунум, и peel apple аномалия дистално

В дистална посока всички тънки черва до v. Bauchini, се представиха като спираловиден конволут около един хранещ съд под формата на apple-peel аномалия, и общ мезентериум. При проследяване на червата в дистална посока, се установи микроколон. Провери се проходимостта на червата като се въведе течност, която се проследи до колона. Извърши се частична резекция на кистично разширения йейунум и латеро-латерална анастомоза – **Фиг. 4, Фиг. 5.**



**Фиг. 4.** Кистично образуваие на проксималният сегмент след частична резекция на йейунума



**Фиг. 5.** Латеро латерална анастомоза между дилатираната проксимална част на йейунума и Apple-peel аномалията

Следоперативно детето остана на ИБВ за 6 дни, след което се екстубира, но в увредено общо състояние и проблеми при възстановяване на пасажа. В следващите дни се наблюдава затегнато протичане на постоперативния период. На парентерално хранене, поради възстановяване на перисталтиката и проходимостта на анастомозата. В последствие детето разгърна клиниката на тежък сепсис и ДИК синдром, довели до летален изход.

### Обсъждане

Терминът apple-peel атрезия описва особен тип тънкочревна атрезия, характеризираща се със засягане на йейунума, мезентериума на тънките черва и спирално завъртане на червата около тънък хранещ съд, който в повечето случаи представлява левия клон на илеоколичната артерия (2, 5).

Често при този тип патология се наблюдава наследственост, като заболяването се унаследява автозомно-рецесивно (4).

Комбинацията на apple-peel атрезия и множествена атрезия на тънките черва е рядкост. Barrie S. Rich et all. Споделят

своя опит при лечение на пациент с такъв редък тип аномалия. Интра оперативно е установена атрезия в началната част на йейунума на 10 см след lig. Treitz, peel apple атрезия, и 12 атрезии в дистална посока. Извършен е тейпъринг и 6 термино-терминални анастомози. Детето е дехоспитализирано на 28 следоперативен ден. (4)

Комбинацията на apple-peel атрезия с атрезия на колона е казуистична рядкост. Ralf-Bodo Tröbs all. Описват случай на новородено с гастрохиза, атрезия на колона и apple-peel атрезия. Според авторите такъв случай е казуистична рядкост и не е описан до сега достъпната литература. Установен е и волволус на червата, които пролабират през дефекта на предната стена. Извършена е деволвация на червата и ентеростомия. Кунтинутетът на ГИТ е възстановен на 5 м. възраст, като при проследяване на детето не се откриват патологични отклонения.

При представения от нас случай е установена тотална форма на apple-peel атрезия и микроколон. Затегнатият следоперативен период и настъпили в него усложнения провокират изхода.

T E Herman, M J Siegel споделят своя опит при лечение на новородено с клинични данни за чревна обструкция. От направеното контрастно изследване се установяват данни за висока чревна атрезия, както и съспектни данни за микроколон. Интраоперативно е установен apple-peel аномалия на малка част от йейунума и микроколон. Според авторите в около 70% от случаите с тънкочревна атрезия се къса за изолирана аномалия (1). Ние не споделяме този подход с контрастно рентгеново изследване при съмнение за чревна атрезия, поради факта, че нативната дава достатъчно данни

за чревна непроходимост, което изискава спешно оперативно лечение.

### **Библиография**

1. T. E Herman, M J Siegel, Apple peel small bowel.
2. Ashraf A. Alnosair, Congenital duodenal atresia with ‘apple-peel configuration of the small intestines and absent superior mesenteric artery: A case report and review of literature, J Ped Surg Case Reports 2 (2014) 215e218
3. Ralf-Bodo Tröbs1, Inverse Type” Apple-Peel Syndrome”Is Associated with Type III Colonic Atresia in a Neonate with Gastroschisis—A “New” Subtype of Colonic Atresiaq Ashraf A. Alnosair, Congenital duodenal atresia with ‘apple-peel configuration’ of the small intestines and absent superior mesenteric artery: A case reportand review of literature, Open Journal of Pediatrics, 2015, 5, 348-352.
4. Barrie S. Et all. Multiple intestinal atresia with apple peel syndrome successfully treated with primary repair. J Ped Surg Case Reports 2 (2014) 215e218
5. S. SAHU et all. Apple-Peel Syndrome A Case Of Malrotation With Atresia Of Proximal Small Bowel, Ind J Radiol Imag 2006 16:2:189-190

# Проучване за адаптогенно действие на комбинации от растителни екстракти – Антистрес I и Антистрес II при модел на оствър стрес върху плъхове

---

Илин Кандиларов<sup>1</sup>, Христина Златанова<sup>1</sup>, Марияна Кацарова<sup>2</sup>,  
Стела Димитрова<sup>2</sup>, Делян Делев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Фармакология и клинична фармакология“, Медицински факултет,  
Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Химия и биохимия“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет –  
Пловдив

## Въведение

Лекарствените продукти от растителен произход заемат 50% от световния фармацевтичния пазар. [1] Растителните продукти, които се използват с лечебна и профилактична цел, имат лесен и удобен начин на приложение, което осигурява по-добро участие на пациента в профилактиката и лечението на различни заболявания. Природните продукти притежават уникални химически формули, които са в основата на създаване на лекарствени продукти. Около 25% от лекарствените продукти са от растителни източници, които могат да бъдат изследвани за нови комбинации.[2] Комбинирането на растителни екстракти предполага различни механизми на действие и повлияване на различни аспекти в патогенезата на стреса, който е рисков фактор за социално-значими заболявания като тревожно разстройство [3], депресия [4] [5], хипертония [3], диабет [6], алергични [7], автоимунни [8] и инфекциозни заболявания [9]. Целта на настоящето изследване е експериментално проучване за адаптогенно действие на комбинациите от растителни екстракти – Антистрес I и Антистрес II, съдържащи в различни съ-

отношения екстракти от *Serratula coronata*, *Hypericum perforatum*, *Valeriana officinalis*, *Crataegus monogyna* и *Melissa officinalis* при модел на оствър стрес.

## Материал и методи

„Антистрес I“ е комбиниран екстракт от *Valeriana officinalis*, *Melissa officinalis*, *Crataegus monogyna* и *Serratula coronata* в съотношение 4:3:3:1, а „Антистрес II“ от *Valeriana officinalis*, *Hypericum perforatum* и *Serratula coronata* в съотношение 4,5:4,5:1. Качествената характеристика на растителните екстракти се прави по: *Valeriana officinalis* – валеренова киселина и борнил ацетат, *Melissa officinalis* – розмаринова и кафеена киселина, *Crataegus monogyna* – рутин, кверцетин и розмаринова киселина, *Serratula coronata* – 20-хидроксиекдизон и кверцетин, *Hypericum perforatum* – хиперицин. Количественото определяне на съответните вещества е направено по разработените в катедра Химия и биохимия HPLC-DAD методи като се използва е HPLC-система Varian ProStar с PDA детектор. При проучването за адаптогенно действие се използват 72 мъжки плъхха порода Wistar, разделени в 9 групи по 8

животни. В продължение на 14 дни животните от отделните групи се третират ежедневно перорално с помощта на сонда с двете комбинации и самостоятелните екстракти, които ги съставят (таблица 1).

При представянето на всички фигури, се спазва редът на групите, посочен в таблица 1.

60 минути след третиране с екстрактите, изследваните плъхове се подлагат на оствър студов стрес като се поставят в пластмасови корита, които се слагат в хладилник при температура 5°C в продължение на 1 час. След това животните се оценяват за промени в поведенческите реакции чрез тест „Повдигнат кръстосан лабиринт“ с време за изследване – 5 минути. Отчитат се: 1. Времето прекарано в откритите рамена; 2. Общ брой влизания в откритите и закритите рамена; 3. Съотношение на броя влизания в откритите рамена към общия брой влизания в откритите и закритите рамена.

Статистическата обработка на данните се осъществява със софтуерен продукт IBM SPSS 17.0. За определяне на разпределението се провежда тест на

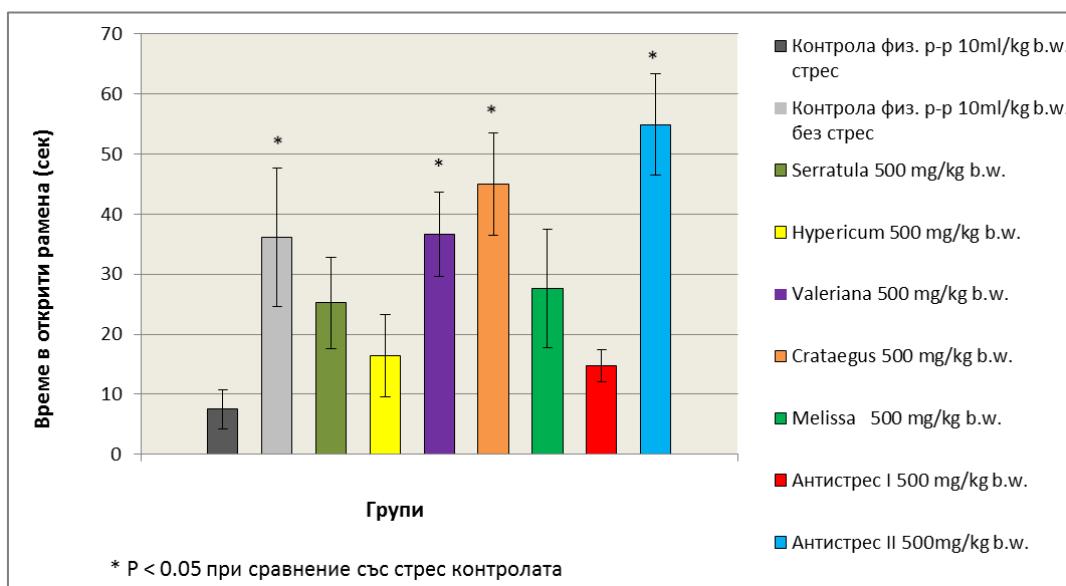
Shapiro-Wilk. За всеки показател се определя средна аритметична стойност (mean) и стандартна грешка на средната аритметична ( $\pm$  SEM). Сравняване на резултатите между групите се извършва с Independent Sample T test при нормално разпределение и с Mann-Whitney U test при нехомогенно разпределение. За статистически значими се приемат резултати при уроен на значимост  $p < 0,05$ .

### **Резултати и обсъждане**

При сравняването на двете контроли, при група 2 се наблюдава значимо повишаване на времето за престой на открито спрямо група 1. Това показва, че избраният тест – издигнат кръстосан лабиринт е подходящ за оценка на поведенческите промени при оствър стрес. Група 9 показва сигнификантно нарастване на времето за престой на открито спрямо група 1, докато при група 8, увеличението е слабо и без статистическа значимост. При всички групи, третирани със самостоятелни екстракти, се наблюдава повишаване на времето за престой на открито, но само при група 5 и група 6 разликите са сигнификантни (фиг. 1).

**Табл. 1.** Дизайн на експеримента

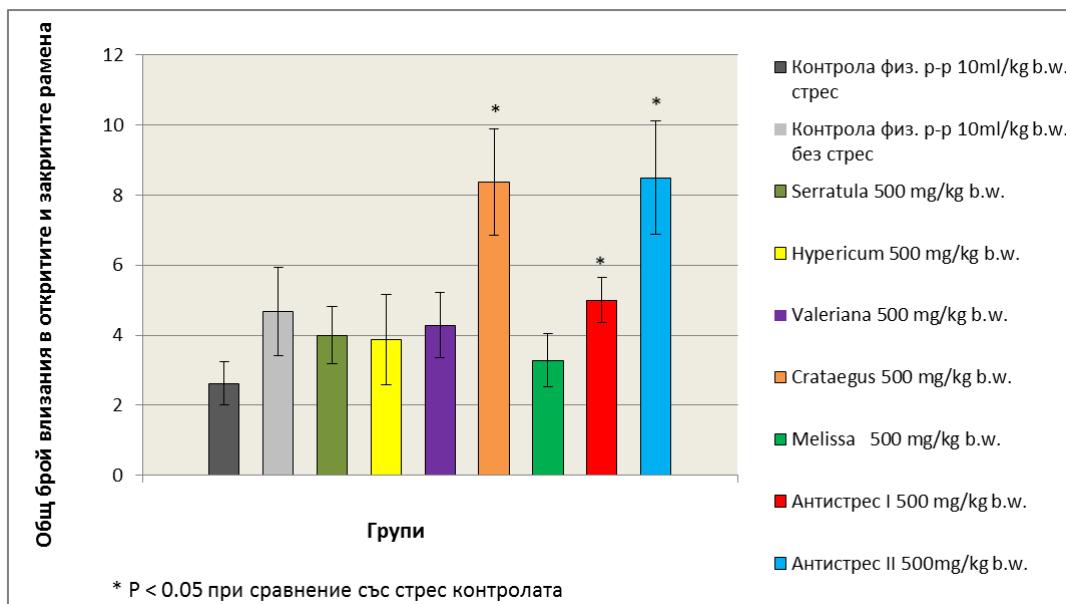
№	Групи	Per os третиране с:	Модел на оствър стрес на 15ти ден
1	Контрола	Дестилирана вода 10 ml/kg b.w	Да
2	Контрола	Дестилирана вода 10 ml/kg b.w	Не
3	Самостоятелен екстракт	Serratula 500 mg/kg b. w	Да
4	Самостоятелен екстракт	Hypericum 500 mg/kg b. w	Да
5	Самостоятелен екстракт	Valeriana 500 mg/kg b. w	Да
6	Самостоятелен екстракт	Crataegus 500 mg/kg b. w	Да
7	Самостоятелен екстракт	Melissa 500 mg/kg b. w	Да
8	Комбинация	Antistress I 500 mg/kg b. w	Да
9	Комбинация	Antistress II 500 mg/kg b. w	Да



**Фиг. 1.** Време за престой в откритите рамена на повдигнат кръстосан лабиринт след третиране с изследваните комбинации и съдържащите се в тях самостоятелни екстракти в доза 500 mg/kg b.w. Резултатите са представени като средна стойност  $\pm$  SEM; n = 8

При изследване на общия брой влизания в откритите и закритите рамена на лабиринта, се наблюдава статистически значимо увеличаване на показателя и при двете комбинации спрямо контролната стрес група като промените са по-

изразени при група 9. При самостоятелни екстракти, само група 6 показва съннификантно повишаване на общия брой влизания. При всички останали групи има незначително увеличаване на този показател (фиг. 2).

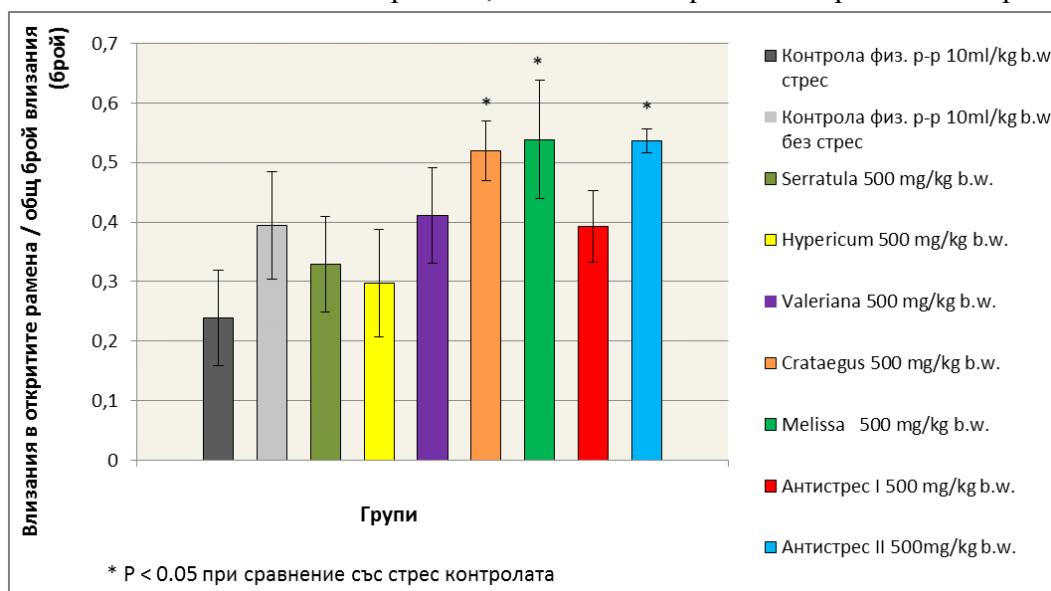


**Фиг. 2.** Общ брой влизания в откритите и закритите рамена на повдигнат кръстосан лабиринт след третиране с изследваните комбинации и съдържащите се в тях самостоятелни екстракти в доза 500 mg/kg b.w. Резултатите са представени като средна стойност  $\pm$  SEM; n = 8

При оценка на показателя – съотношение на влизания в откритите рамена към общ брой влизания в откритите и закритите рамена, се установява сигнificantно повишаване при група 9 спрямо група 1. Нарастването на показателя при група 8 е слабо и без статистическа значимост. При самостоятелните екстракти се наблюдава статистически достоверно повишаване на показателя при група 6 и група 7 спрямо група 1 (фиг. 3).

Според Pellow и File при оценяването на поведенческите реакции на гризачите, тревожността се изследва най-често с теста повдигнат кръстосан лабиринт. Критериите за оценка на анксиолитичен ефект на дадено вещество са: 1. повишаване времето на престой в откритите рамена и съотношението на влизанията в откритите рамена към общия брой влизания; 2. намаляване общия брой влизания в откритите и закритите рамена на лабиринта. [10] Антистрес II съдържа Valeriana, която като самостоятелен екстракт показва повишаване на времето,

прекарано в откритите рамена на лабиринта. Това може да се обясни със съдържанието на валепотриати, които потенцират отделянето и инхибират обратното захващане на задръжния медиатор в ЦНС – ГАМК. [11] При Антистрес II обаче се наблюдава по-голямо увеличение на основните показатели, с които се отчита тревожността, в сравнение с групата, третирана със самостоятелен екстракт от Valeriana. Вероятно това се дължи на синергизъм със Serratula coronata в комбинирания екстракт. По отношение на Serratula coronata има проведени проучвания, които показват адаптогенен ефект, дължащ се на наличието на 20-хидроксиекдизон. [12] В достъпната литература е описано, че хиперицинът, съдържащ се в Hypericum perforatum, освен антидепресивен ефект, притежава и способността да потенцира адаптогенните ефекти на други растителни екстракти, когато е приложен в комбинация с тях. [13] Това обяснява неговата употреба в комбинирания екстракт Антистрес II.



**Фиг. 3.** Отношение на влизанията в откритите рамена към общия брой влизания в откритите и закритите рамена на повдигнат кръстосан лабиринт след третиране с изследваните комбинации и съдържащи се в тях самостоятелни екстракти в доза 500 mg/kg b.w. Резултатите са представени като средна стойност  $\pm$  SEM; n = 8

Групата третирана с Антистрес I не показва съгнификантно увеличаване на основните показатели за тревожност. Наблюдаваното статистически значимо повишаване на двигателната активност потвърждава и допълва оценката за слабия ефект на Антистрес I върху тревожността при оствър стрес. Растителните екстракти, съдържащи се в него – Valeriana, Crataegus и Melissa, приложени самостоятелно имат по-добър ефект и намаляват тревожността, но в комбинация в посочените съотношения не повлияват значимо острая стрес, което вероятно се дължи на антагонистични взаимодействия.

### **Извод**

Антистрес II показва адаптогенен ефект и намалява тревожността в острая модел на студов стрес при плъхове.

### **Библиография**

1. Raskin I, Ribnicky DM, Komarnytsky S, Ilic N, Poulev A. Plants and human health in the twenty-first century. Trends in biotechnology. 2002 Dec;20(6):522-31 Review.
2. Halberstein RA. Medicinal Plants: Historical and Cross-Cultural Usage Patterns. Ann Epidemiol 2005 Feb;15:686-99. Review.
3. Head KA, Kelly GS. Nutrients and botanicals for treatment of stress: adrenal fatigue, neurotransmitter imbalance, anxiety, and restless sleep. Altern Med Rev. 2009 Jun;14(2):114-40. Review.
4. Sakic B, Gauldie J, Denburg JA, Szechtman H. Behavioral effects of infection with IL-6 adenovector. Brain Behav Immun 2001; 15: 25-42.
5. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry 2010; 67: 446-57.
6. 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 Jul 18;286(3):327-34.
7. Marin TJ, Chen E, Munch JA, Miller GE. Double-exposure to acute stress and chronic family stress is associated with immune changes in children with asthma. Psychosom Med. 2009 May;71(4):378-84.
8. Bricou O, Taieb O, Baubet T, Gal B, Guillemin L, Moro MR. Stress and coping strategies in systemic lupus erythematosus: a review. Neuroimmunomodulation 2006; 13: 283-93.
9. Himmerich H, Fischer J, Bauer K, Kirkby KC, Sack U, Krügel U. Stress-induced cytokine changes in rats. Eur. Cytokine Netw. 2013; 24(2): 97-103.
10. Pellow S, File S. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: A novel test of anxiety in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1986; 24(3):525-529.
11. Spinella M. Herbal medicines and sleep. In: Lader M, Cardinali PD, Pandi-Perumal SR. Sleep and sleep disorders a neuropsychopharmacological approach. Landes bioscience/Eurekah.com, Springer science, Business media; 2006. p.297.
12. Punegov V, Sytov R, Zainullin V, Fedorov V, Punegova N. Extraction of ecdysteron-80 from *Serratula coronata* L. and assessment of its pharmacological action. Part I. Adaptogenic, gastroprotective, thermoprotective, and antihypoxic activity. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2008 Aug;42(8):446-451.
13. Stansbury J; Saunders P; Winston D. Supporting Adrenal Function with Adaptogenic Herbs. Journal of Restorative Medicine. 2012 Sep;1(1):76-82.

### **Адрес за кореспонденция**

Илин Кандиларов  
гр. Пловдив 4002, бул. „В. Априлов“ 15А  
МУ – Пловдив, МФ, катедра „Фармакология и клинична фармакология“  
Телефон: 0892731591  
E-mail: ilin.kandilarov@gmail.com

# Пазар на най-често използваните лекарствени продукти по лекарско предписание за облекчаване на болките от ревматоиден артрит за периода 2014 и 2015\* год.

---

*Даниела Грекова, Калина Андреевска, Васил Маджаров, Радиана Кискинова,  
Станислав Георгиев*

Катедра „Фармацевтични науки“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет –  
Пловдив

*2015\* – първо тримесечие на 2015 г.*

## **Въведение**

Ревматоидният артрит (РА) е хронично, прогресивно възпалително заболяване, обхващащо предимно ставите и околните тъкани, като е възможно засягането и на други органи (ревматоидни възли, невропатия, васкулит). Среща се при 0.5 – 1% от хората, като засяга в по-голяма степен жените (3:1). Лечението е комплексно и включва както медикаментозно повлияване така и рехабилитация, хирургични интервенции и реконструкция. Фармакотерапията на РА ключва три основни групи лекарства – НСПВЛ (diclofenac, celecoxib, ibuprofen, piroxicam), Глюкокортикоиди (ГКС) (prednisolone, methylprednisolone), Болест модифициращи антиревматоидни лекарства (БМАРЛ): methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, adalimumab и др.).

НСПВЛ са класически средства за третирането на болка и възпаление (водещи като симптоматика при РА), но за съжаление те не променят хода на заболяването и не предпазват от деструкция. Осъществяват ефекта си като блокират синтеза на простагландини в организма, които са смятани за медиатори на възпалението. Простагландините се образуват от Арахидонова киселина чрез ензима

циколооксигеназа – COX (cyclooxygenase), който има два подтипа COX-1 и COX-2. На блокирането на COX-2 се дължат лечебните ефекти на НСПВС.

НСПВС се изпозват за симптоматично лечение на различни видове болка и на следните симптоми: ревматоидни артрити, остеоартрити, възпалителна артропатия, дисменорея (менструални болки), метастатична болка в костите, главоболие и мигрена, посттерапевтична болка и др.

## **Цел и задачи**

Да се проведе маркетингов анализа на пазар на най-често използваните лекарствени продукти по лекарско предписание за облекчаване на болките от ревматоиден артрит за периода 2014 и 2015\* год.

## **Материал и методи**

Използваните методи в настоящият анализ са IMS 2014, 2015, графичен и табличен метод, статистическа обработка на данните, документален анализ.

## **Резултати и обсъждане**

Пазарът на лекарствените продукти за облекчаване на болката при различни

заболявания, в това число и на болка от ревматоиден артрит, е истинско предизвикателство. На пазара на лекарства за облекчаване на болка при ревматоиден артрит понастоящем има силно присъствие на мултинационални фармацевтични компании като SANDOZ, ACTAVIS, BERLIN-CHEMIE (MENARINI GROUP), Gedeon Richter.

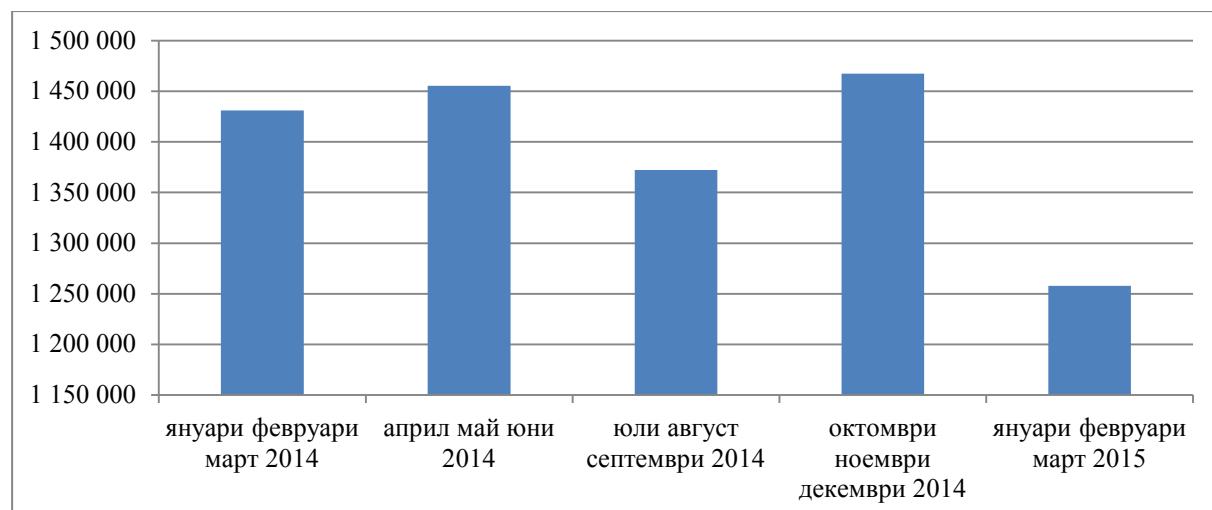
Данните от анализа на продажбите показват, че пазарът на лекарства за лечение на болка при РА е динамичен и това се дължи най-вероятно на различни маркетингови активности на основните участници на този пазар, въвеждането на нови продукти и сезонната обусловеност на заболяването.

От данните е видно, че на този пазар присъстват, както таблетни лекарствени форми, така и под формата на ампули. Вторите обаче, са с изключително малък пазарен дял. Това се дължи най-вероятно на факта, че инжекционните форми са по-трудни за приложение от самите пациенти, и изискват обучен медицински персонал или допълнително посещение при лекар. Това от своя страна би увеличило и общите разходи за терапията на

пациентите.

На фигура 1 е представен пазара на ЛП изписвани при лечение на болка при ревматоиден артрит общо в брой опаковки за периода 2014 г. и първото тримесечие на 2015 г. От фигурата се вижда, че пазарът е динамичен през различните месеци, като впечатление прави значителния спад на броя опаковки през първото тримесечие на 2015 г. А пик на продажбите се наблюдава през второто и четвъртото тримесечие на 2014 г. Най-вероятно това е свързано и със сезонното обостряне на болката при пациенти с РА.

През месеците януари, февруари и март 2014 г. общият брой на опаковките на лекарствените продукти за облекчаване на болката при РА е 1 430 996 броя опаковки. През месеците април, май и юни 2014 г. е броят им е 1 455 224 опаковки. През юли, август и септември 2014 г. общият брой е 1 372 213, а през октомври, ноември и декември общият брой е 1 467 366. Като контраст на общия фон е общият брой опаковки за първото тримесечие на 2015 г. е 1 257 951 опаковки. Общият брой опаковки за 2014 г е 5 725 799.

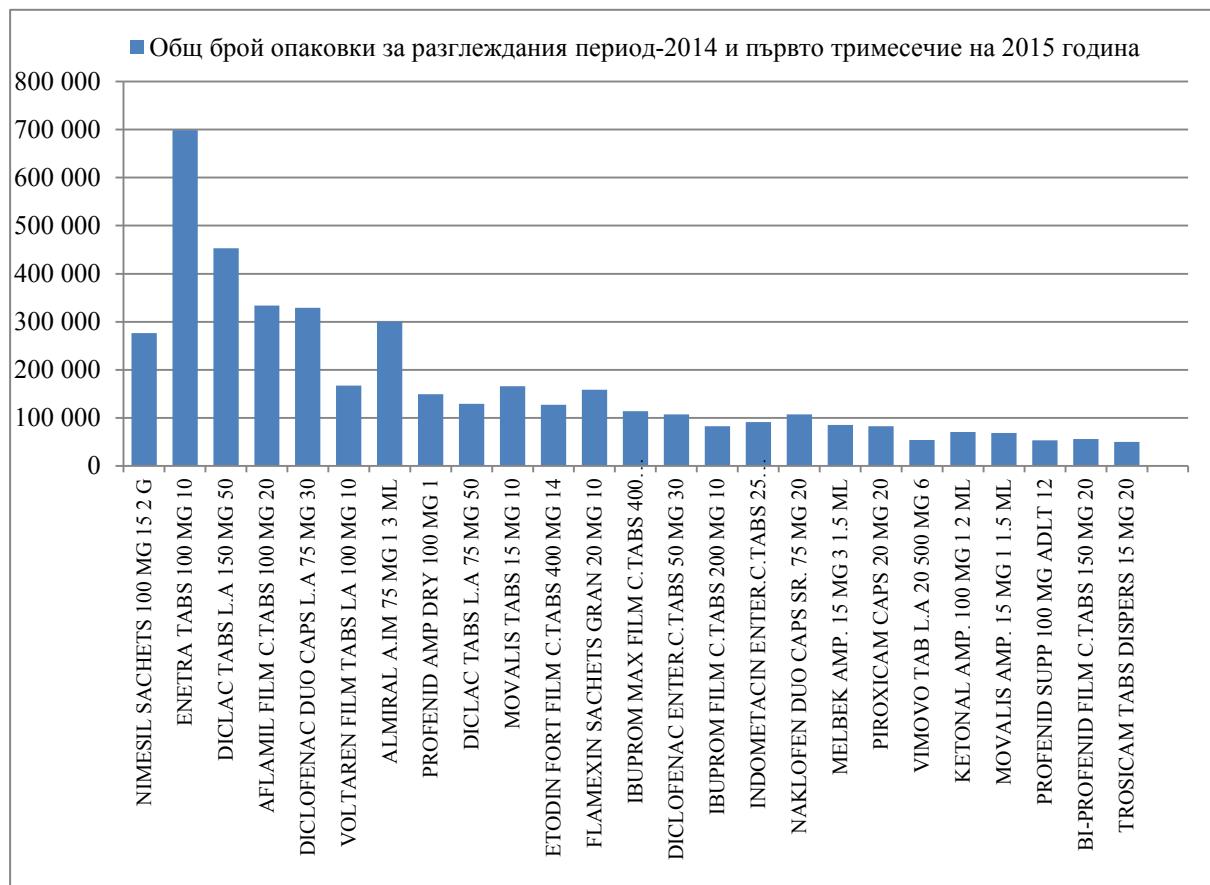


**Фиг. 1.** Пазар на ЛП изписвани при лечение на болка при ревматоиден артрит общо в брой опаковки за периода 2014 – първото тримесечие на 2015

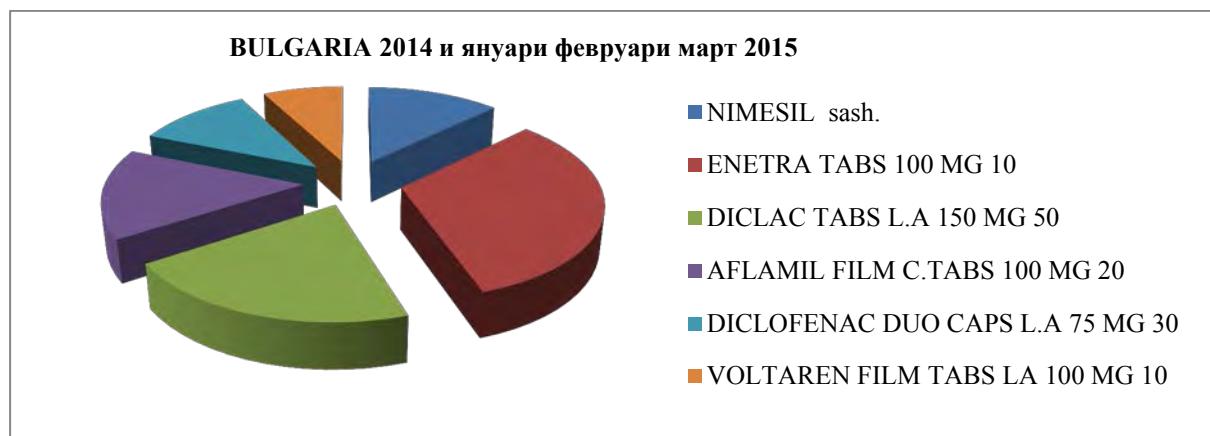
На фиг. 2 е представен общият брой опаковки на отделните на ЛП изписвани при лечение на болка при ревматоиден артрит за разглеждания период.

Лидер на пазар и със значителен пазарен е лекарствения продукт на фирмата Актавис, Енетра таблетки (табл.) с общо

699 021 опаковки. След него се нарежда лп Диклак табл. с 453 226 опаковки, а след това са Афламил табл. с общ брой 333 765 опаковки, Диклофенк дуо капс. – 329 107 опаковки, Алминал амп. и Нимезил сашети 276 515 опаковки (фиг. 2, фиг. 3).



**Фиг. 2.** Брой опаковки общо за разглеждания период за всеки отделен продукт



**Фиг. 3.** Пазарен дял на най-често използваните лекарствени продукти за облекчаване на болка при РА

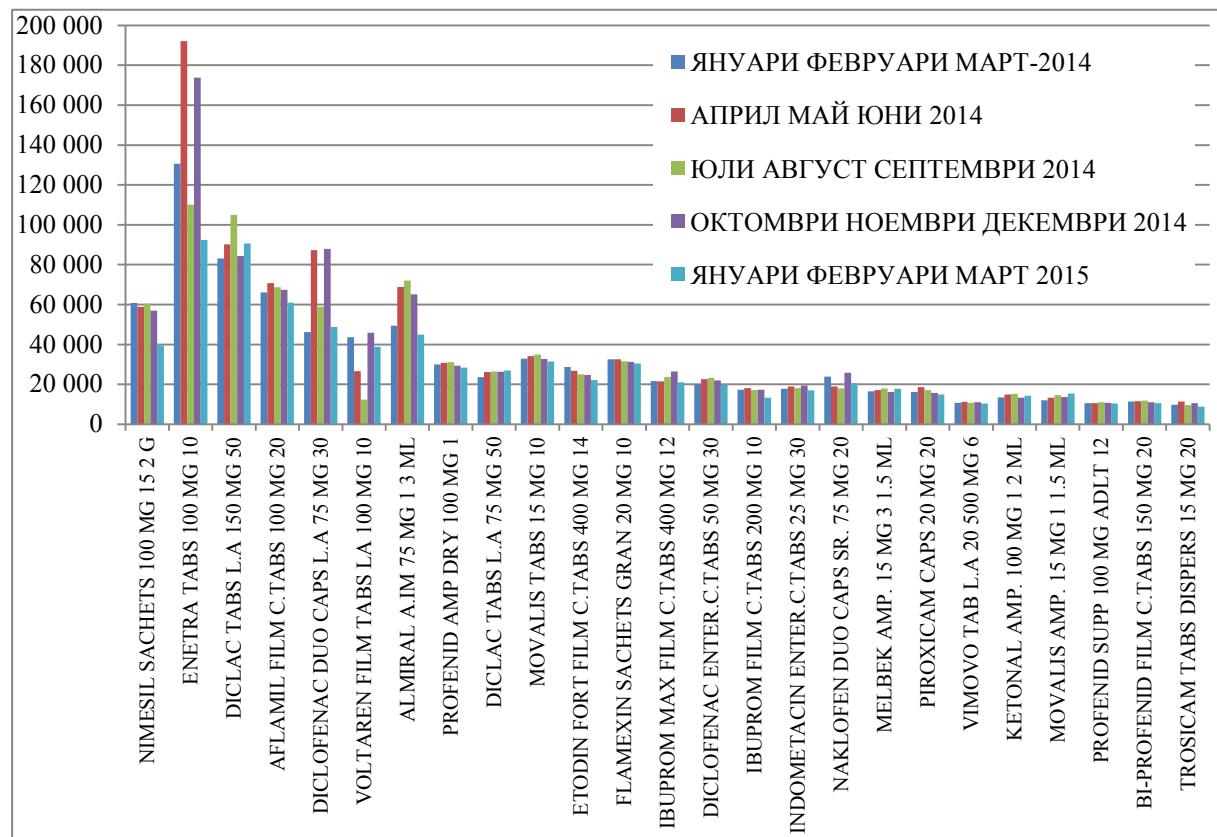
На фиг. 4. е представен броя опаковки за всяко тримесечие на 2014 и първото на 2015 на отделните лекарствени продукти. И от тази фигура се вижда, че лекарствения продукт Енетра таблетки (табл.) има значителен ръст над останалите. Пикът на продажбите е през второто тримесечие на 2014 г. с общ брой опаковки 192 099. Висок е ръстът и през четвъртото тримесечие на 2014 г. – 173 745, което най-вероятно отново е резултат от сезонната предразположеност на болката.

За разлика от Енетра табл., пик на продажбите при втория най-често използвани лп – Диклак табл. е през третото тримесечие на 2014, както и първото тримесечие на 2015 г, като в този момент почти общият брой опаковки е с мини-

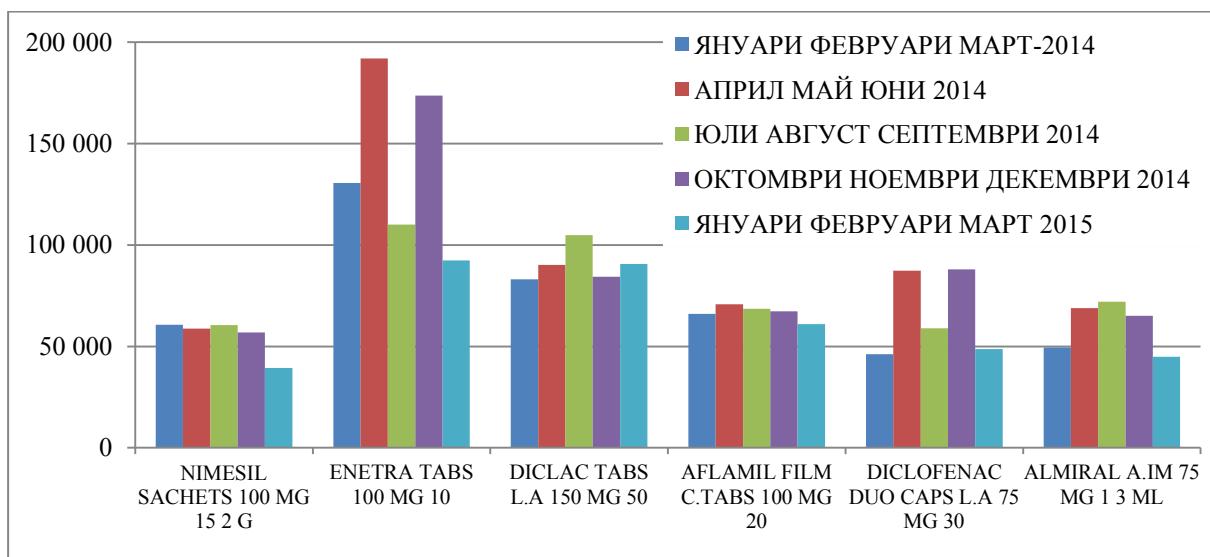
мални разлики. Броят опаковки за месеците юли, август и септември 2014 г. е 104 876, а на енерта тб – 110 077. А за януари, февруари, март 2015 общият брой опаковки на Диклак табл. е 90 702 опаковки, а за Енетра табл. – 92 419 опаковки.

На фиг. 5. е представен броят опаковки на най-често използваните продукти за различните периоди от 2014 и 2015 година. И от тази фигура се вижда, че безспорен лидер на пазара е Енетра табл., със значителен пазарен дял над останалите ЛП.

Като през месеците април, май и юни 2014 е най-висок броят изписани опаковки, следван от месеците октомври, ноември и декември.



**Фиг. 4.** Брой опаковки за всяко тримесечие на 2014 и първото на 2015 на отделните продукти



**Фиг. 5.** Общ брой опаковки на най-често използваните лп при болка от ревматоиден артрит

Високият ръст на предписани и отпуснати лп през този период вероятно говори за засилването на болката през пролетния и есенния сезон. И тъй като това са лп само по лекарско предписание, високият ръст на определени лп в сравнение с останалите, може би е и резултат на добри маркетингови подходи, които включват активна работа на медицинските представители със лекари, специалисти и правилно и адекватно поднесена информация и достъпна цена на лп за пациента.

### Изводи

Пазарът на лп за облекчаване на болката при РА е динамичен и е истинско предизвикателство, както за медицинските специалисти, така и за самите пациенти. Този пазар предстои да се развива и да се подобрява достъпността на пациентите до ефективни, ефикасни и достъпни лп.

Безспорен лидер на пазара е лекарствения продукт Енетра табл, със значителен пазарен дял над останалите ЛП.

Като през месеците април, май и юни 2014 е най-висок броят изписани опаковки, следван от месеците октомври, ноември и декември. Високият ръст на предписани и отпуснати лп през този период вероятно говори за засилването на болката през пролетния и есенния сезон. И тъй като това са лекарствени продукти само по лекарско предписание, високият ръст на определени лп в сравнение с останалите, може би е и резултат на добри маркетингови подходи, които включват активна работа на медицинските представители със лекари, специалисти, фармацевти и правилно и адекватно поднесена информация, достъпна цена на лп за пациента, както и професионално осъществени фармацевтични грижи от страна на магистър фармацевтите към пациентите.

### Библиография

- Сурчева, Сл. В кн.: Фармакология (учебник за студенти по хуманна медицина). Под ред. на Ив. Ламбев и Н. Бояджиева. Медицинско издателство „Арко“, София, 2009, 213–217.
- Stuart J. Warden, PT, PhD, FACSM.

Prophylactic Use of NSAIDs by Athletes: A Risk/Benefit Assessment. // The Physician and SportsMedicine. 38 (1). April 2010. DOI:10.3810/psm.2010.04.1770. c. 132–138.

3. Some Common Medications That Contain Acetaminophen, Acetaminophen is also a common NSAID.
4. Australian medicines handbook 2006. Adelaide, Australian Medicines Handbook Pty Ltd, 2006. ISBN 0-9757919-2-3. Шаблон:Page needed
5. Gøtzsche, P.C. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid

arthritis. // Controlled clinical trials 10 (1). March 1989. DOI:10.1016/0197-2456(89)90017-2. c. 31–56.

**Адрес за кореспонденция**

Гл. ас. Даниела Димитров Грекова, дф  
Медицински университет – Пловдив,  
Бул. „Васил Априлов“ 15-А  
Катедра „Фармацевтични науки“  
Фармацевтичен факултет  
GSM 0888132742  
Email: dangre@abv.bg

# Маркетингов анализ на най-често предписваните перорални антидиабетни лекарствени продукти от групата на бигванидите за периода 2014 и 2015 г.\*

*Радиана Кискинова<sup>1</sup>, Даниела Грекова<sup>1</sup>, Станислав Георгиев<sup>1</sup>, Калина Андреевска<sup>1</sup>, Васил Маджаров<sup>1</sup>, Елина Петкова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Катедра „Фармацевтични науки“, Фармацевтичен факултет,

Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Факултет по фармация,

Медицински университет – София

2015\* – първо тримесечие на 2015

## Въведение

Захарният диабет представлява група хронични метаболитни заболявания, характеризиращи се с повишение на кръвната захар в резултат на дефект в инсулиновата секреция, инсулиновото действие или и двете заедно. Различават се захарен диабет тип 1 (дължащ се на инсулинов дефицит), захарен диабет тип 2 (чиято основна причина е инсулиновата резистентност и неадекватното инсулиново действие) и гестационен диабет (проявяващ се по време на бременност). Другите типове захарен диабет са сравнително малък стабилен относителен дял в общата честота на заболяването. [1, 2]

Захарният диабет е едно от най-разпространените социално-значими заболявания като в последните години се наблюдава увеличаване на честотата му в целия свят, включително и в България.

По данни на Международната диабетна федерация (International Diabetes Federation)[3] през 2013 г. броят пациенти със захарен диабет е 382 млн., а до 2035 г. се очаква той да нарасне до 592 млн. Отчита се малко по-голяма честота сред мъжкия пол. Броят на хората със

захарен диабет в България е около 520 хил. души. Приблизително 39% (200 хил. души) остават недиагностицирани. Най-широко разпространен е диабет тип 2 – включва 90 – 95% от случаите на захарен диабет.

Лечението на захарен диабет тип 2 се осъществява главно с прилагане на перорални антидиабетни лекарства.

Бигванидите действат като намаляват повишеното ниво на глюкоза в черния дроб като потискат глюконеогенезата и усливат оползотворяването и в периферните (мускулни) тъкани. По този начин повишават инсулиновата чувствителност на чернодробната тъкан и периферията. Бигванидите намаляват само кръвната захар, която е над нормата и не педизвикват хипогликемия. [4, 5] Единственият представител на бигванидите, който се използва в клиничната практика е метформин. Той е лекарство на първи избор при лечение на захарен диабет тип 2 за постигане на ефикасен гликемичен контрол. Метформин не повищува телесното тегло и е предпочитано средство при пациентите със затъпяване и метаболитен синдром. [5] Доказани са bla-

гоприятните му ефекти върху сърдечно-съдовата система и липидната обмяна.

### Цел на проучването

Да се анализира пазара на най-често предписваните перорални антидиабетни лекарствени продукти от групата на бигванидите в България.

### Материал и методи

Използвани методи в настоящото проучване са документален и статистически анализ, базирани на IMS данни за A10J за периода 2014 г. – 2015 г.

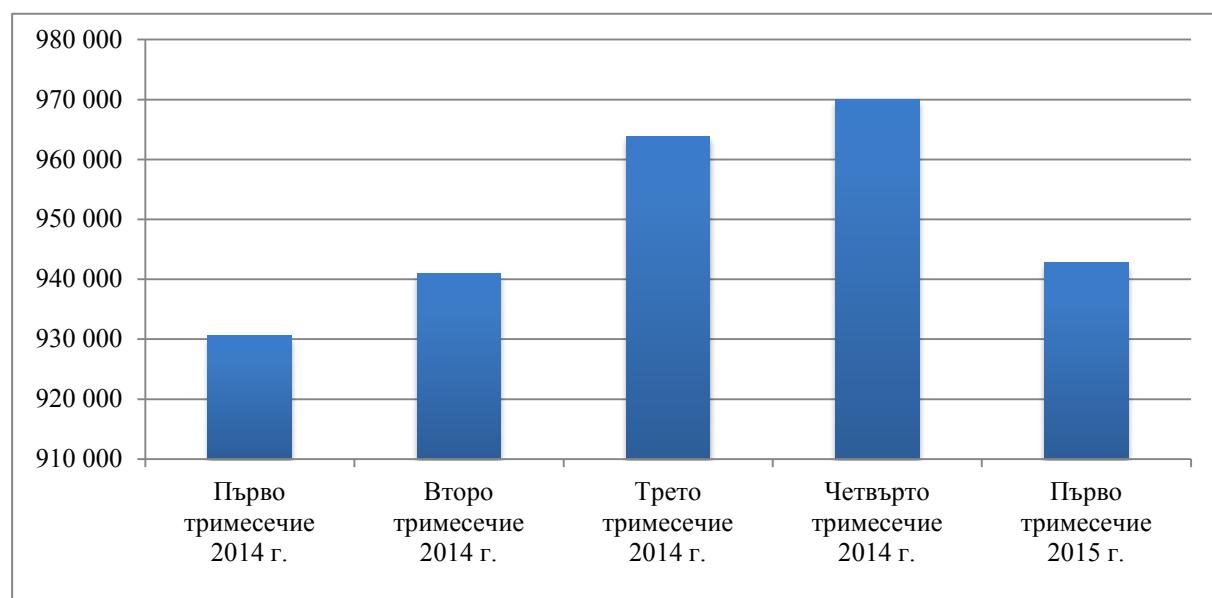
### Резултати

Водещи лидери на пазара на перорални антидиабетни лекарства, съдържащи метформин в България са фармацевтични компании Berlin-Chemie (Menarini Group), Worwag Pharma, Merck, Actavis, Чайкафarma, Neo Balkanika и др.

На фиг. 1 е представен пазара на лекарствени продукти, съдържащи мет-

формин общо в брой опаковки за периода 2014 г. и първото тримесечие на 2015 г. От фигурата се вижда, че пазарът е динамичен през различните месеци, като впечатление прави значителния спад на броя опаковки през първото тримесечие на 2014 г. Пик на продажбите се наблюдава през третото и четвъртото тримесечие на 2014 г.

През първото тримесечие на 2014 г. общият брой на лекарствените продукти в брой опаковки е 930 552. През месеците април, май и юни 2014 г. броят им е 940 960 опаковки. През юли, август и септември 2014 г. общият брой е 963 825, а през последното тримесечие на 2014 г. техният брой е 969 999. Общият брой опаковки за 2014 г. е 3 805 336. Броят опаковки за първото тримесечие на 2015 г. е 942 748 опаковки, наблюдава се ръст в сравнение с първото тримесечие на 2014 г., което може да се дължи на новодиагностиирани пациенти със захарен диабет тип 2.

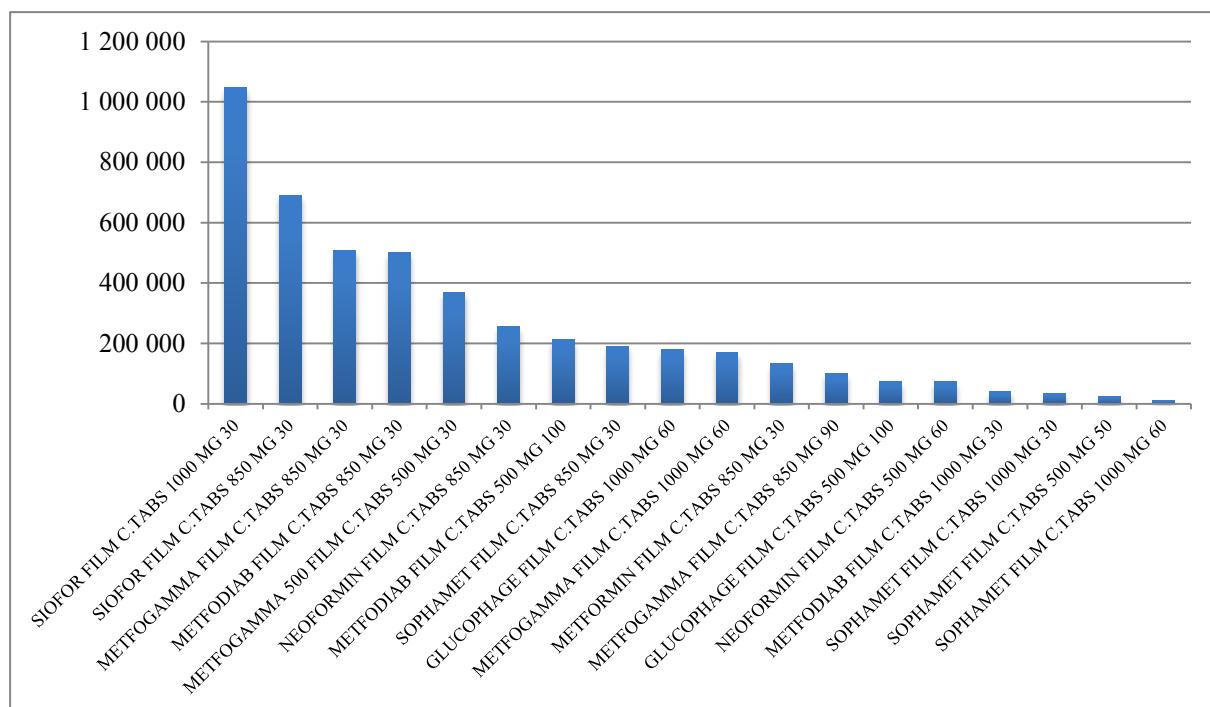


**Фиг. 1.** Пазар на лекарствените продукти, съдържащи метформин в брой опаковки за 2014 г. и първо тримесечие на 2015 г.

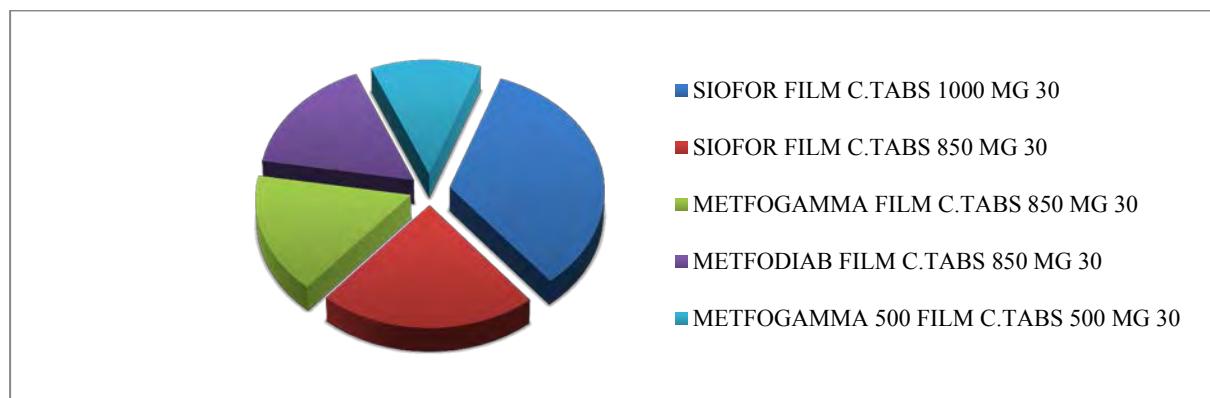
На фиг. 2 е представен общият брой опаковки на отделните лекарствени продукти, съдържащи метформин, изписвани при терапия на захарен диабет тип 2 за разглеждания период.

Лидер на пазара и със значителен пазарен дял е лекарственият продукт на фирмата Berlin Chemie – Siofor tab. 1000 mg x 30, с общо 1 046 374 опаковки за периода, следван от Siofor tab. 850 mg x 30 – 690 680 опаковки. На трето място се

нарежда лекарственият продукт на фирма Worwag Pharma – Metfogamma tab. 850 mg x 30 с 508 704 опаковки. На четвърто и пето място, съответно с 501 357 и 369 903 опаковки са лекарствените продукти Metfodiab tab. 850 mg x 30 на фирма Actavis и Metfogamma tab. 500 mg x 30 на Worwag Pharma (фиг. 3). С най-малък пазарен дял се отличава продуктът на Софарма АД – Sophamet tab. 1000 mg x 60 – 11 811 опаковки.



**Фиг. 2.** Брой опаковки от различните лекарствени продукти, съдържащи метформин за разглеждания период

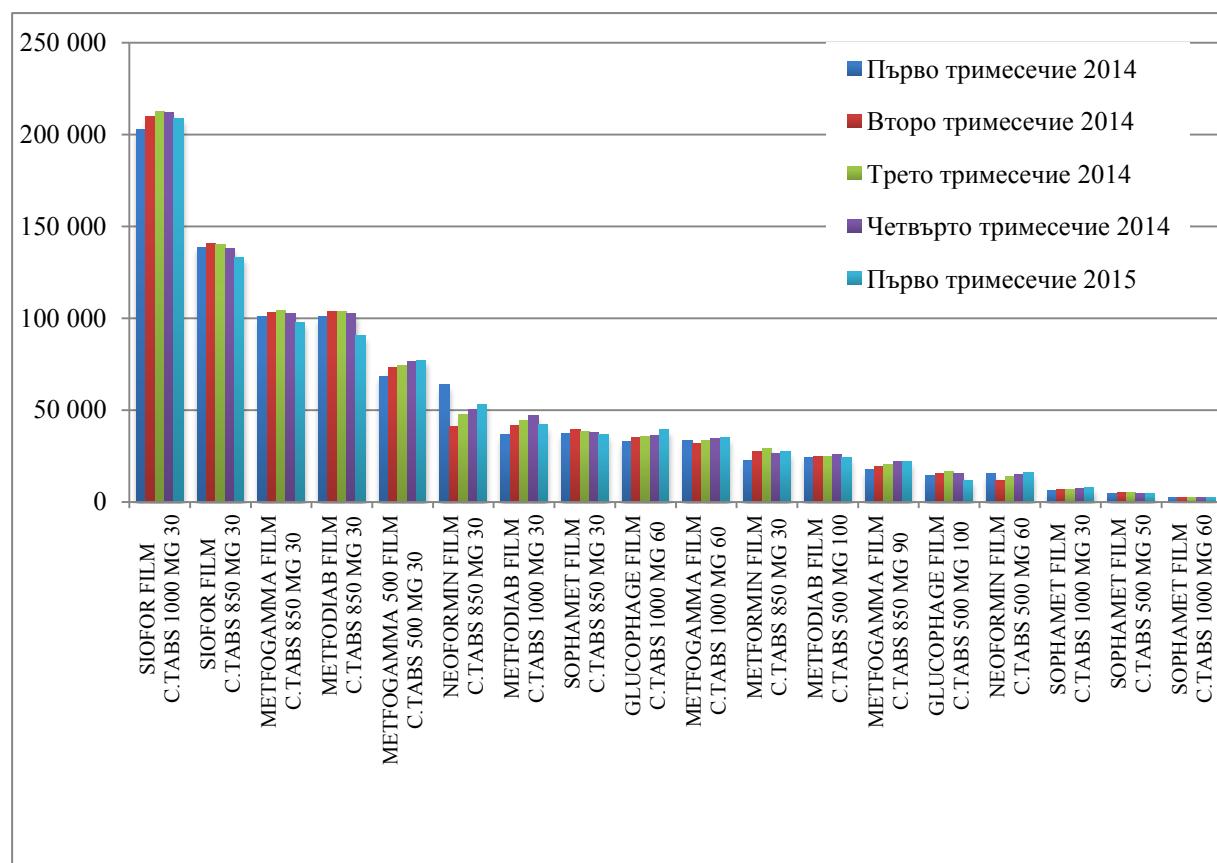


**Фиг. 3.** Пазарен дял на 5-те най-често предписвани лекарствени продукти, съдържащи метформин

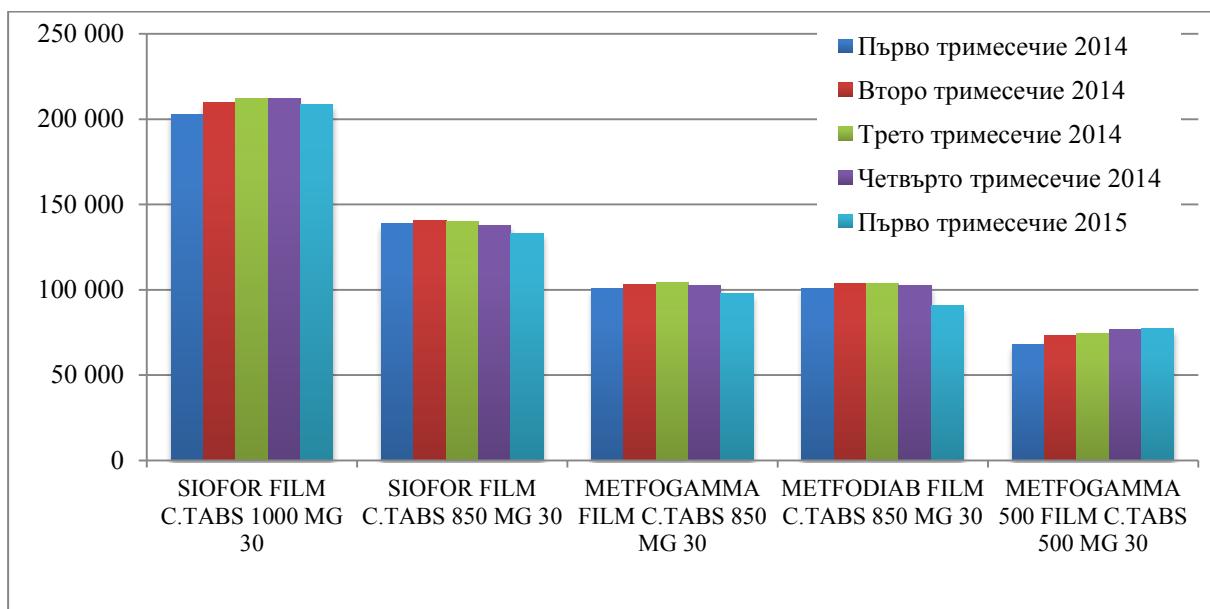
На фиг. 4 е представен броят опаковки за всяко тримесечие на 2014 г. и първото тримесечие на 2015 г. на отделните лекарствени продукти. И от тази фигура се вижда, че лекарствения продукт Siofor tab. 100 mg x 30 има значителен ръст над останалите. Пикът на продажбите е през третото тримесечие на 2014 г. с общ брой опаковки 212 456. Пикът на продажбите при втория най-често предписван лекарствен продукт – Siofor tab. 850 mg x 30 е през второто тримесечие на 2014 г. – 140 845 опаковки, като се запазва висок и през третото тримесечие на 2014 г. с минимални разлики – 140 004 опаковки. Продажбите на третия и четвъртият най-

често предписван медикамент почти не се различават. И при двата продукта пикът е през третото тримесечие на 2014 г., за Metfogamma tab. 850 mg x 30 – 104 256 опаковки, а за Metfodiab tab. 850 x 30 – 103 523 опаковки.

На фиг. 5 са представени 5-те най-често предписвани медикаменти в брой опаковки за всяко тримесечие на 2014 г. и първото тримесечие на 2015 г. И от тази фигура може да се види, че лидер на пазара е лекарственият продукт на фирма Berlin Chemi – Siofor tab. 1000 mg x 30. Наблюдава се и ръст в броя опаковки на първото тримесечие на 2015 г. спрямо това през 2014 г.



**Фиг. 4.** Брой опаковки от отделните лекарствени продукти за всяко тримесечие на 2014 г. и първото тримесечие на 2015 г.



**Фиг. 5.** Брой опаковки от 5-те най-често предписвани лекарствени продукти, съдържащи метформин за всяко тримесечие на разглеждания период

### Заключение

В заключение, метформинът, медикамент с дългогодишна история в антидиабетната терапия остава първа линия лекарство при лечение на захарен диабет тип 2 при новодиагностигирани пациенти, поради благоприятното си въздействие върху сърдечно-съдовата система, чернодробната функция, канцерогенезата, в допълнение към неговия добър ефект върху гликемичния контрол. Добрата поносимост, малкото странични ефекти, липсата на риск от хипоглициемия и относително ниската цена му отреждат водещо място както сред лекарите, така и сред пациентите.

Пазарът на лекарствата съдържащи метформин е разнороден и динамичен. Високият ръст при продажбите на определени медикаменти, най-вероятно е ре-

зултат от добрите маркетингови активности на фармацевтичните фирми пред лекарите, както и на доброто съотношение качество/цена.

### Библиография

- Alberti KGMM, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Diabetes Med, 1998, 15: 539-553.
- Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia (PDF). // www.who.int. World Health Organization, 2006.
- International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 6th edition, 2014
- Фармакотерапия за фармацевти, под редакцията на проф. д-р М. Караванова, дмн, издателство “Софтрейд”, София 2006
- Фармакология (за студенти и специализанти), под редакцията на проф. д-р. М. Караванова, дмн, издателство “Софтрейд”, София 2011 ISBN 978-954-334-127-6

### Адрес за кореспонденция

Радиана Кискинова  
e-mail: radiana\_kis@abv.bg

# Cybercrime & Cyberdeviance

---

*Georgi Hadzhipetrov<sup>1</sup>, Georgi Vulchev<sup>1</sup>, Zlatoslav Arabadzhiev<sup>2</sup>,  
Mariya-Magdalena Buchkova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Medical Psychology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv; Clinic of Psychiatry, University Hospital St. George Plovdiv

## **Introduction**

Over the past centuries, technologies have regularly come along that completely change how we connect to each other: the printing press, the telegraph, the telephone, the newspaper, the radio the TV and so on. All are technologies that begin social revolutions. We're living through one such now. It started in 1962 with a humble, almost boring idea: connecting computers together. Today, more than three billion people are connected. However there are some characteristics that distinguish this technological revolution from the ones that happened beforehand. Firstly, it's fast. It took 25 years after the Guttenberg Press arrived for the first English book to be printed. In its first twenty-five years, the telephone reached just 10% of America. In 1995, less than 1% of the world's population was connected. The first billion was reached in 2005. The second billion in 2011. The third billion in the summer of 2014. [1] The benefits of the Internet are obvious and all around us. The majority of people nowadays put the Internet at the top of their list of daily essentials – ahead of the bath, the car and the television. But the risk and dangers are less obvious and more subterranean. With the rise of instant messaging, chat rooms, emails and social networking sites came also the inevitable rise of trouble – from cyberbullying to more serious Internet dangers, including exposure

to sexual predators. This project aims at outlining the difference between cybercrime and deviance, paying attention to the definitions thereof and to the technology that can promote both online and offline deviance and crime.

## **Definitions**

Over the last twenty years, crime has abated in many countries. But cybercrime has skyrocketed. Cybercrime is defined as a crime in which the perpetrator uses special knowledge of cyberspace in order to commit an illegal act. It is of the utmost importance to distinguish such criminal activities from similar ones where the offender has no superior knowledge and instead he uses the interface provided by software developers. In that case it may not be an actual crime that has been committed but rather an act which defies societal norms or an established moral code. The upshot, of what we discussed so far, is that in the latter scenario no law is being broken, *per se*. To those situations normally the term deviance is appointed (cyberdeviance). A prime example of this is distribution of pornographic content of an individual who does it on his own accord, is of legal age, and does not intrude with that same material on certain categories of people (minors, etc.) as it is not, in most countries, illegal to do so. However, other internet users who stumble upon those

materials may find it offensive or unacceptable in the moral context of society. It must be pointed out that cyberdeviance could eventually transform in a major criminal offence should a legal legislation be violated. [2]

With regards to the aforementioned drastic increase in incidences of cybercriminal activities, one might wonder what accounts for such an ordeal. In a nutshell, it can be attributed not to one, but to several factors. First, cellular telephony, smartphones, wireless Internet connectivity, and tablet PCs such as iPads enable individuals to go online from anywhere they are in the world, at virtually any time of day. Second, the technical proficiency necessary to engage in cybercrime has decreased dramatically over the last two decades. Third, there is no such thing as privacy online – thousands of ‘cookies’ track where Internet consumers go. Mobile phones log data about their owners movements every five seconds, even when they are ostensibly off. Another interesting feature that lots of modern smartphones have is that when you take a photo, it embeds GPS data about where that photo was taken. More than half of the profile pictures on social networking sites, such as Facebook and Twitter, contain the GPS coordinates of where the photo was taken. Furthermore, 70% of internet user admit to fearing how much we have already shared on the web. One in seven teenagers in the US has sent a compromising image over the internet and had a sexual chat with a real life stranger. All of this serves to prove that, when online, most people are quite vulnerable to cyber attacks. Lastly, and perhaps most important, is the fact that technology also greatly reduces an individual’s risk while engaging in any other form of crime. To say that cyberhackers aren’t as

lay as typical internet surfers when it comes to assuring themselves online anonymity is a huge understatement. In reality, cyber-criminal activity nowadays is run by organized crime groups and new modern organizations which are global, multinational, multilingual and compromised mostly of people who have degrees in computer science which makes it very difficult to pinpoint and track down the perpetrators.

### Cyberdeviance

Reddit is one of the internet’s most popular websites, which has thousands of different subreddits to explore with some being a lot more controversial than others, and possibly the biggest contributor to these questionable forums was a user that went by the online name “Violentacrez”. All the way back in 2005 Reddit was founded as a link aggregator site that allowed users to submit titles attached to link that brought you to articles, videos, images, or anything else that they might’ve felt was interesting. Another interesting feature which contributed to the site’s growing popularity was that subreddits that could be created for a variety of subject matters. One of the big things that helped Reddit grow was the company’s hand off approach of allowing users to moderate their own subreddit without censorship as long as they weren’t doing anything illegal or breaking site rules. While this concept may have originally been to just allow people to have unpopular opinions without fear of being banned, things over time became more complicated with sections of the site having increasingly provocative content, and one Reddit user at the head of many of these subreddits was Violentacrez.

Violentacrez joined Reddit in 2007 with him quickly taking a liking to the site and

the owner's hands off nature of overseeing the forums, so with that he went to work becoming one of the biggest users of the site, moderating many purposely shocking subreddits including Creepshots, Beating Woman, Picsofdeadkids, Pics of dead babies, Misogyny, Jewmerica, Hitler, and most famously jailbait to stir up outrage. /r/jailbait at the time was a place user's shared picture of scantily clad underage girls that they'd usually find on facebook. And Violentarez saw this as his magnum opus since it was easily his biggest subreddit, along with it being fully legal since there was no nudity. For years Violentarez was able to freely spark outrage from the purposely offensive communities he had built, but things started to change as Reddit became more and more popular. Many news organizations started to give the link aggregator more scrutiny especially since the sites second most searched term was jailbait – it soon had gotten picked up by CNN and other sites that Reddit was allowing this sort of content, so soon after /r/jailbait was shut down. [3] [4]

Violentarez is a prime example of what has come to be known as "the internet troll". An internet troll is defined as person who peruses web forums and tries to incite embarrassment, frustration or anger in other people. It is widely speculated that most internet trolls harbor some sort of mental illness such as a narcissistic or anti-social personality disorder. A cyber researcher by the name of Karyn Krawford claims that her studies show that empathy of a person who suffers from mental illness drops dramatically every hour they spend on the Internet. In the study Krawford showed her test subjects pictures of people dying and the longer the subject were on the Internet the less and less they seemed to care about

the content in the pictures. As stated "They couldn't see how much that person was hurting; they couldn't see the cut off arm or the pain and distress and terror. As a consequence, they were able to make these remarks and express these bullying type behaviors." Each person interviewed cited they were bullied as a child. Nowadays, with 15 to 20% of children saying that they have been victims of bullying at some point in their life it makes sense that the number of trolls is growing on the Internet. One troll that goes by the internet alias BEN stated the following: "It just makes me happy when I can make someone angry. It sounds weird but I feed off their anger. The angrier I can get them, the better I feel." This particular troll spends over 70 hours a week online engaging in such type of behavior. [5]

### **The Dark Web and its relationship to Cybercrime**

The Dark Web is a collection of thousands of websites that use anonymity tools like Tor and I2P to hide their IP address. It secures anonymity and protects users from surveillance and censorship and that is why it's most famously been used for black market drug sales and even child pornography. [6] Dark Net websites are inaccessible to traditional crawler-based search engines such as Mozilla Firefox or Google Chrome; one must instead use special browsers such as the Tor browser. The way that Tor ensures anonymity is by encrypting your IP address and then routing it via several other computers around the world. Because of this encryption system, tens of thousands of sites that operate there are incredibly difficult to shut down. It is virtually a censorship-free world visited by anonymous users, making the natural go-to

place for anybody with something to hide, and that something, of course, need not be legal. On the dark net, one will find whistle-blower sites, political activism blogs, libraries of pirated books, music, movies and video games, drug and weapons markets, illegal pornography, commercial hacking services, hitmen services and much more. One of the most eye-catching sites located there was known as The Silk Road. Basically, it was the largest online black market ever to be created, offering services for drug trade and other illicit goods and services. While it wasn't the first, it did become the most well known black market by combining the anonymity of the Tor network and payment through Bitcoin transactions, with shipments coming to buyers right through the United States Postal Service. [7]

The online anonymity offered by bullet-proof hosters can be used by virtually anyone to avoid censorship as it guarantees intractability. Shannon McCoole utilized such services for running a child pornography website. In 2015, 33-year-old child porn admin was jailed for 35 years for sexually abusing 7 children as young as 18 months old. The website he ran was used by at least a thousand pedophiles around the world, which McCoole coached on how to commit child abuse. The website required members to share child porn images at least once a month or they would be kicked out of the group. More than 50 000 images of child pornography were found on McCoole's computer when police raided his home in Australia. [8]

Finally, one last website worth examining is widely renowned as Pink Meth. Home to all things blackmail, Pink Meth goes above and beyond when exploiting the lives of internet women. Hackers initiate

their destruction by spending hours retrieving as much vital information that can be accessed from the designated IP addresses, containing the exact whereabouts on the victim, personal phone numbers, e-mails and passwords linked to social media accounts and information on any jobs or schools that the person is affiliated with. Images and video files are also taken off of their hard drive, without the consent of the victim. Even a simple switch on of the victim's webcam allows the anonymous hacker to take images of the female without her knowledge. With sufficient information retrieval, a profile is made and uploaded onto the database, making anything related to the victim available to the public eye. At this point any stranger lurking the deep web can view images and every thorough detail on the victim. Multiple threats are sent out to the targets and their family members in exchange for money – simply pay a hefty price or allow the entire internet to track you and your loved ones down. Each profile currently on the website is in the midst of identity theft and exploitation, left to be seen by millions across the realms of the deep web. [9]

## Conclusion

In sum, one view is that technologies have always brought anxieties with them, and that they always turn out groundless. However that is too rosy and relaxed about we're facing. Cybercrime and cyberdeviance are problems, which as things stand now, are going to exacerbate if no measures are taken. That is why more research needs to be done in order to expand our understanding of the drivers for crime and aberrant behavior in the twenty-first century.

## References

1. Internet World Stats – “Internet Growth Statistics as of December 2015”
2. “Cybercrime and Deviance” by Thomas J. Holt
3. Chen, Adrian (12 October 2012). "Unmasking Reddit's Violentacrez, The Biggest Troll on the Web" and “Reddit's Biggest Troll: Violentacrez - Internet Hall of Fame” – YouTube – user TheGamerFromMars (24 December 2015).
4. Morris, Kevin (11 October 2011). "What r/jailbait's closure really means"
5. Karyn Krawford – “Cyber bullying & aggression” and “Cyber Psychology - Australian Government Youth Studies”
6. Greenberg, Andy (19 November 2014). "Hacker Lexicon: What Is the dark web?". Wired. Retrieved 27 August 2015.
7. Spencer, Wes (11 October 2013). “The Silk Road: The Rise and Fall of the World's Largest Online Black Market”
8. Hancock, James (15 February 2016) “Shannon McCoole: Families SA manager extended pedophile carer’s contract ‘despite concerns’”
9. Markowitz, Eric (10 July 2014). "The Dark Net: A Safe Haven for Revenge Porn?"

### Address for correspondence

Georgi Hadzhipetrov  
Plovdiv city, “Antim I” Str. number 37  
E-mail: hadjipetroff@abv.bg  
Tel. 0885618607

# Анализ на честотата на предтерминното раждане в АГ клиника към УМБАЛ „Св. Георги“ – ЕАД гр. Пловдив за тригодишен период

Милена Сандева<sup>1</sup>

Научен ръководител – Екатерина Учикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Акушерски грижи“, Факултет по обществено здраве,  
Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Акушерство и гинекология“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив; АГ Клиника, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД

## Въведение

Предтерминното раждане (ПТР) остава неразрешен проблем независимо от напредъка на перинаталната медицина и въвеждането на нови методи и техники на продължителна дихателна реанимация през последните десетилетия. Предтерминното раждане е причина за 70% от неонаталната смъртност и за 50% от дългосрочните неврологични усложнения (ДЦП) при новородените, което го превръща не само в медицински, но и в социален проблем. Поради незрялост на техния организъм, те се приспособяват по-трудно към извън утробния живот, изискват високо специализирани грижи и могат да имат трайни увреждания [1, 2].

Според определението на СЗО, предтерминно е всяко раждане настъпило преди навършването на 37 пълна гестационна седмица (г.с.) или по-малко от 259 дни след първия ден на последната менструация на жената [3, 4].

Независимо от значителният напредък на перинаталните грижи в последните двадесет години, в развитите страни има тенденция към постепенно и непрекъснато нарастване на честотата на ПТР [5]. Нови оценки на СЗО показват, че от 135 милиона живородени в света през

2010 г., 14,9 милиона бебета са родени преждевременно, което е 11,1% [6]. За 2012 г. в България са станали 69678 раждания. От тях 69121 са живородени, а 6124 са преждевременно родените, т.е. приблизително 10%.

## Цел

Целта на настоящата работа е да се определи честотата и да се отдиференцират най-често срещаните причини за предтерминните раждания.

## Задачи

1. Анализ на честотата и социodemографска структура на предтерминните раждания.

2. Анализ на най-често срещаните усложнения по време на бременността, като вероятни причини за настъпване на предтерминно раждане.

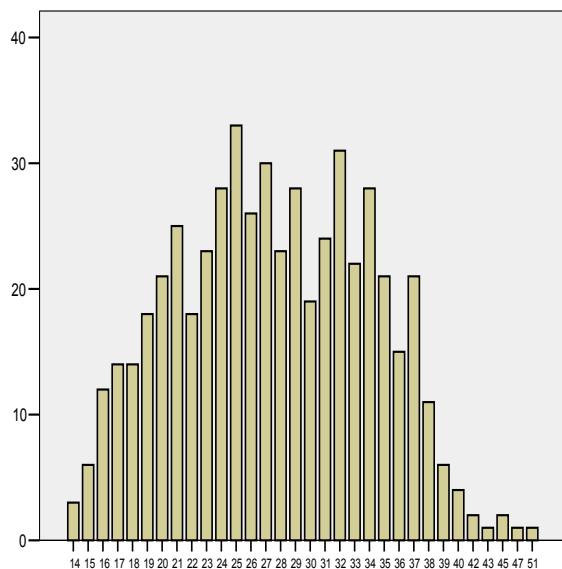
## Материали и методи

Извърши се ретроспективно проучване за тригодишен период от 1.01.2013 г. до 31.12.2015 г., проведено върху 531 жени с предтерминно раждане на средна възраст 27,54 г., като минималната възраст е 14 г. (фиг. 1), родили в АГ Клиника към УМБАЛ „Св. Георги“ – ЕАД.

Анализирана е честотата на предтер-

минното раждане и причините довели до него. От проучването са изключени случаи в които се касае за новородени с ниско тегло при раждането, но с навършени 37 г.с. и повече т.е. дисматурни и ретардириани новородени.

При всяка пациентка са проследени данните от следните изследвания: ПКК, биохимия, урина – седимент, микробиологично изследване на влагалищен секрет и урина. Взети са предвид социално-демографски особености и данни за придружаващи заболявания, поредна бременност, аборти, следена ли е бременността от ЖК и начина на родоразрешение. При новородените са проследени – тегло, степен на недоносеност, данните от ПКК, CRP, микробиологично изследване на секрети от ухо, стомах, хемокултура.



**Фиг. 1.** Възрастово разпределение на жените с предтерминно раждане

Получените данни са обработени статистически посредством корелационен анализ (коффициент на Pearson), честотно разпределение и линейна регресия с помощта на програмния продукт SPSS, version 13.0. Статистическата достовер-

ност се приема при уроен на значимост от  $p < 0,05$ .

## Резултати и обсъждане

### 1. Анализ на честотата и социо-демографска характеристика

За периода 1.01.2013 г. – 31.12.2015 г., на територията на АГ Клиника към УМБАЛ „Св. Георги“ – гр. Пловдив са станали 6031 раждания (5920 едноплодни и 111 многоплодни), от които 632 са предтерминни т.е. 10,48%. Родени са 5438 доносени и 706 недоносени деца (фиг. 2).

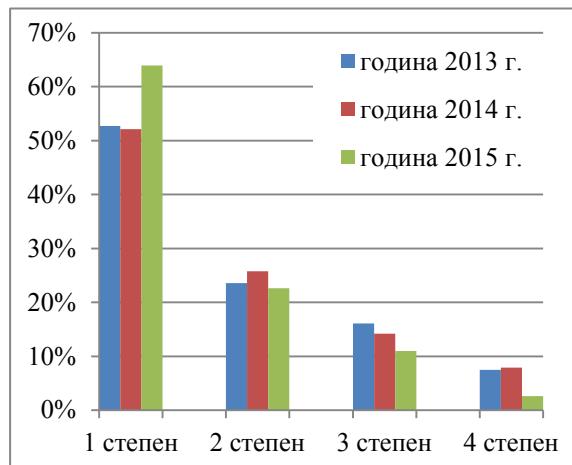
За сравнение е проследен процентът на недоносени новородени от 2010 – 2015 г., като процентът варира от 10,7% до 13,1%. Въпреки наблюдаваното слабо понижение през последните три години, процентът на недоносеност остава сравнително висок (фиг. 2).



**Фиг. 2.** Динамика на недоносените по години

Наблюдава се обаче сравнително понижение във всички степени на недоносеност (фиг. 3), което противоречи на твърдението, че се наблюдава увеличаване на ПТР между 32 г.с. – 37 г.с. (начална и умерена недоносеност), през последните десетилетия в някои страни

[6, 7]. Изключение прави началната недоносеност, която се е увеличила значително през последната година.



**Фиг. 3.** Степени на недоносеност по години

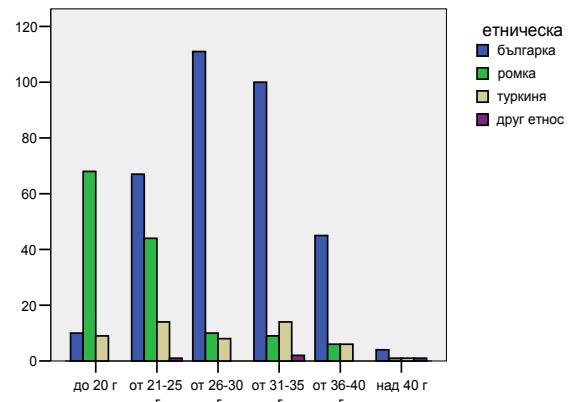
При анализа на резултатите по възрастови групи можем да кажем, че малко по-висок процент се наблюдава във възрастова група 26 – 30 г. (24,29%). Почти идентични са резултатите при възрастовата група 21 – 25 г. (23,73%) и групата 31 – 35 г. (23,54%). Тревожен е обаче високия процент на предterminни раждания във възрастовата група до 20 г. (16,38%).

Най-висок процент в групата до 20 г. е на жените от ромски произход – 78,4% (фиг. 4).

Според етническа принадлежност в нашата извадка преобладават българки-

те – 337 (63.5%); ромки – 138 (26.0%); туркини – 52 (9.8%); друг етнос – 4 (0.8%). Най-голям процент неграмотни се наблюдава в групата на ромките – 50 (36.23%), с начално образование са – 42 (30.43%) и с основно – 46 (33.33%) (Табл. 1). От тази етническа група няма родилки със средно или висше образование, 95,65% от тях не работят. Ролята на етническата принадлежност е широко обсъждана, но доказателства в подкрепа на тази теория се свързват с начина на живот и социално-икономически фактори [8].

Преобладава местожителството в градовете – 74.0%, като в селата е 26.0%. По отношение на семейния статус, преобладават неомъжените – 62,71%, следвани от омъжените – 35,97% и разведени – 1,32%.



**Фиг. 4.** Етническа принадлежност на родилките с ПТР по възраст

**Табл. 1.** Етническа принадлежност и образование

	Образование					<b>Total</b>
	неграмотна	начално	основно	средно	висше	
Българка	3	8	26	149	151	337
Ромка	50	42	46	0	0	138
Туркиня	6	5	15	14	12	52
Друг етнос	0	0	0	1	3	4
Total	59	55	87	164	166	531

## 2. Анализ на най-често срещаните причини

Изследвани са най-често срещаните усложнения по време на бременност, за които се смята, че имат причинно-следствена връзка с преждевременно започване на раждането. В изследваната извадка преобладава наличието на анемия – 60,1%. Екстрагенитална инфекция е втора по честота, тя се среща в 45,0% от случаите, следвана от безсимптомната бактериурия – 43,7% и вагинална инфекция в 32,0%. (Табл. 2; Фиг. 5)

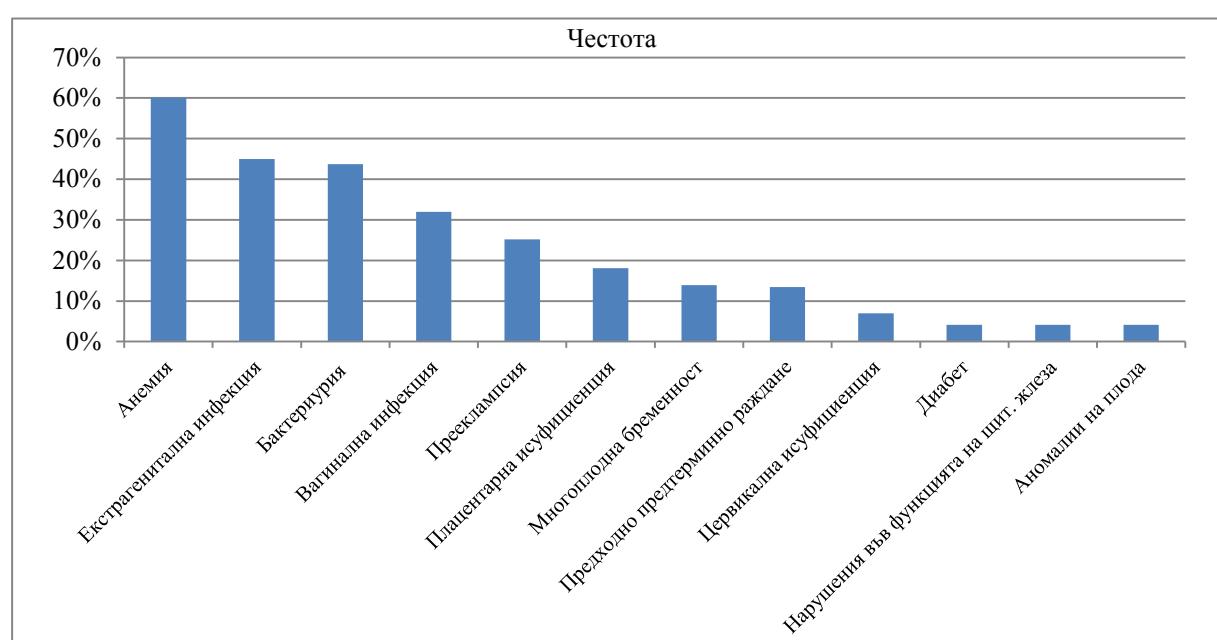
При изследване на корелационните зависимости с множествена линейна регресия се оказа, че статистически значими за степента на недоносеност са факторите екстрагенитална инфекция с равнище на значимост = 0,004 и е по-малко от грешката  $\alpha = 0,05$ ; прееклампсията с равнище на значимост = 0,0001; цервикалната инсуфициенция = 0,0001; аномалиите на плода = 0,05; плацентарната инсуфициенция = 0,001 и многоплодната бременност = 0,029.

Всички изследвани фактори са статистически значими спрямо социалния статус на изследваната съвкупност.

Спонтанно преждевременно раждане е многофакторен процес, като голяма част от причините остават неидентифицирани [5, 9]. Причините за преждевременно раждане са мултифакторни и варират в зависимост от гестационната възраст, генетичните фактори и факторите на околната среда. [10]

**Табл. 2.** Честота на най-често срещаните причини при ПТР

Причини	Честота
Анемия	60,1%
Екстрагенитална инфекция	45,0%
Безсимптомна бактериурия	43,7%
Вагинална инфекция	32,0%
Прееклампсия	25,2%
Плацентарна исуфициенция	18,1%
Многоплодна бременност	13,9%
Предходно предтерминно раждане	13,4%
Цервикална исуфициенция	7,0%
Диабет	4,1%
Нарушения във функцията на щитовидната жлеза	4,1%
Аномалии на плода	4,1%



**Фиг. 5.** Честота на причините при ПТР

Откри се статистически значима връзка между начина на родоразрешение и степента на недоносеност (Asymp. sig. = 0,002). Като родоразрешението с цезарово сечение се наблюдава в 58% от случаите. Най-голям процент на цезаровото сечение се наблюдава в групата с трета степен на недоносеност – 74,3% и при жени над 40 г. Тези резултати могат да се обяснят с факта, че с напредване на възрастта се наблюдава тенденция за разширяване на индикациите и увеличаване на общата честота на SC. Наблюдава се висок процент на ПТР във възрастовата група до 20 г., което е в корелационна зависимост с етноса, социалния статус и образоването.

Наблюдава се и висок процент на не-посещаващи ЖК.

### **Изводи**

1. Резултатите от нашето проучване потвърждават данните от достъпната литература, че процента на ПТР остава сравнително висок въпреки напредъка на перинаталните грижи.

2. Ролята на етническата принадлежност е свързана с начина на живот и социално-икономическите фактори. Това доказва значимостта на социално-икономическите фактори и начина на живот спрямо появата на ПТР.

3. Причините за ПТР са мултифакторни и варират в зависимост от гестационната възраст, генетични фактори и фактори на околната среда.

4. Възможностите за превенция на преждевременните раждания трябва да се насочат към откриване и лечение не

само на цервико-вагиналната инфекция, клинично манифестираната инфекция, но и към всички „завоалирани“ по-леки инфекциозни заболявания.

### **Библиография**

1. Иванов С. Предтерминно раждане и недоносен плод – предизвикателства пред акушеро-гинекологичната практика. Health. Bg, бр.5, 2013.
2. Николов, А.; „Превенция на ДЦП през бременността и по време на раждането“; Health Bg; 2012;6:44-45.
3. Хаджиев Ал., Ал. Яръков и Н. Василев, Акушерство 1998 г, 8.2. Предтерминно раждане – Ив. Пенев,ст. 282-295.
4. WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. Acta Obstet Gynecol Scand. 1977;56:247–253.
5. Steer P. The epidemiology of preterm labour. BJOG. 2005;112 (Suppl 1):1–3.
6. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012;379:2162–2172.
7. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. Semin Perinatol. 2006;30:8–15.
8. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2006;19:773–782.
9. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87:590–600.
10. Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. Pediatrics. 2009 Feb;123(2):e312-27

### **Адрес за кореспонденция**

Милена Сандева  
гр. Пловдив, бул. „Васил Априлов“ 15А  
МУ – Пловдив, ФОЗ  
Катедра „Акушерски грижи“  
e-mail: sandewa@abv.bg

# Защо не винаги е ефикасна хепатит В вирусната ваксина

Паскал Деляков<sup>1</sup>, Радка Комитова<sup>2</sup>, Мария Атанасова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив; Клиника по инфекциозни болести УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

<sup>3</sup>Катедра по микробиология и имунология, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив; Лаборатория по вирусология, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

Вертикалната трансмисия на хепатит В вируса (HBV) (*in utero* или основно по време на раждане) остава важен източник на поддържане резервоара от хронично инфицирани лица по света. За разлика от възрастните, при които HBV инфекцията протича остро и оздравява, при 90% от новородени тя хронифицира. От тях 25% умират от чернодробна недостатъчност или хепатоцелуларен карцином. Постекспозиционната профилактика на новороденото намалява този рисък до 95% (1).

Представяме случай на активна HBV инфекция при 15-годишна бременна пациентка, открита случајно при изследване като контактна на съпруга си с оствър хепатит В, като излагаме съвременните подходи за профилактика на перинаталната HBV инфекция и поведението при инфицирана жена преди и след раждането.

## Описание на случая

Отнася се за 15 г. жена от ромски произход, бременна 2 – 3 м.л., скринирана като контактна на съпруга си с оствър хепатит В, който е приет за лечение в инфекциозна клиника от края на декември 2015 г. Амбулаторно са установени леко завишени аминотрансферази и

HBsAg (+), поради което е хоспитализирана в клиниката през януари 2016. При приемането тя е без оплаквания и без патологична находка при физикалното изследване. Единственото отклонение в лабораторните изследвания е леко завишена стойност на аланинаминотрансферазата (АЛАТ) – 150 Е/л. Серологичните маркери за HBV показват активна инфекция: HBsAg (+), anti-HBcIgM (+), HBeAg (+), anti-HBe (-), липсват протективни антитела – anti-HBs (-). Допълнително е представена документация за направена хепатит В ваксина, 3 дози.

Консултацията с АГ специалист потвърждава бременност 2 – 3 м.л., препоръчен е аборт по медицински показания, който не е извършен по технически причини (липса на лична карта). По време на болничния престой пациентката остава в добро състояние, без оплаквания, с леко преходно завишаване на АЛАТ до 340 Е/л, но без изява на иктер. Абдоминалната ехография е без органомегалия.

Възниква въпросът кой е източникът на HBV инфекцията.

Допълнително направените вирусологични изследвания на майката на пациентката показват неактивна HBV инфекция – HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBe (+), повторени след 1 месец. Тя не съобщава

да е боледувала от хепатит В и е без оплаквания.

Проследяването на пациентката през март 2016 г. показва нормализиране на АЛАТ, но персистиране на серологичните маркери на активна HBV инфекция. Същевременно съпругът ѝ също е с нормални стойности на АЛАТ, а серологични маркери за HBV показват обратно развитие на инфекцията (поява на anti-HBe).

Предстои проследяване на пациентката на 6-ия месец за АЛАТ, маркери за активност на HBV инфекцията (серологични, HBV DNA). Обмислена е активно-пасивна профилактика за новородено – хепатит В ваксина + хиперимунен В имуоноглобулин (HBIG).

### **Резултати и обсъждане**

Вертикалното предаване на HBV от инфицираните майки на децата им (*in utero* или *peripartum*) е отговорно за около половината хронични HBV инфекции по света. Жените в репродуктивна възраст са основен източник за продължаващо разпространение на инфекцията. Затова ефективната перинатална профилактика е обещаващ ефективен подход за прекъсване на веригата на хроничната HBV инфекция. Представеният от нас случай поставя въпроса не само за профилактика на новородено, но и за поведението при жена с новодиагностирана хронична HBV инфекция по време на бременността и след раждането, както и за консултиране на нейните сексуални партньори и другите в дома.

### **Стандартна профилактика (постекспозиционна профилактика)**

Традиционната практика за профилактика на неонаталната HBV инфекция

е скриниране на всички бременни за HBsAg и пасивно-активна профилактика на новороденото при HBsAg (+) при майката. Тя включва хиперимунен В имуоноглобулин (HBIG) и хепатит В ваксина, приложени до 12 – 24-ия час след раждането, с последващо завършване на ваксиналната серия (след 1 и 6 месеца) (2). Необходимо е постваксинално изследване за anti-HBs и HBsAg 1 – 2 месеца след последната ваксинална доза. Детето е защитено при anti-HBs  $\geq$  10 mIU/mL и HBsAg (-). Неотговорилите се имунизират с още една 3-дозова серия хепатит В ваксина (3).

Повечето от кърмачетата с anti-HBs  $\geq$  10 mIU/mL 1 – 2 месеца след пълната ваксинална серия се считат за защитени от имунната памет в резултат на диференциация на антиген специфични T и В лимфоцити, дори и при спадане на anti-HBs  $<$  10 mIU/mL (4). Изследването не се препоръчва преди 9-месечна възраст на детето за избягване на детекция на пасивните anti-HBs от HBIG, поставен при раждането. Същевременно на тази възраст е възможно и доказването на късна HBV сероконверсия (поява на HBsAg) в случай на инфициране. При интервал повече от 3 месеца антителата могат да спаднат до недоловими от тестовете нива, което да наложи излишна повторна ваксинация.

### **Допълнителна профилактика (лечenie за превенция)**

Докато стандартната активно-пасивната профилактика драматично редуцира перинаталната HBV трансмисия, около 10% от новородените се инфицират вертикално в резултат на заразяване *in utero* (1). Ключови фактори за *in utero* инфициране са високите нива на HBV

DNA и HBeAg статусът на майката (5). По аналогия на HIV инфекцията, където се прилагат антивирусни препарати с безопасен фетален профил при инфектираните бременни, възниква хипотезата за използване на антивирусни препарати за подобно редуциране на интраутеринния рисков при HBV. Такива препарати са включени в препоръките на Европа (6,7), вкл. и на България (8) а насъкоро и на САЩ (9), при прието ниво на HBV DNA  $> 200\,000$  IU/mL (или  $> 10.6$  copies/mL), измерено в края на 2-и тримесец на бременността. Предишно раждане на дете с HBsAg (+) също е индикация за антивирусно лечение независимо от стойностите на HBV DNA (10). Използват се lamivudine (категория C при бременни), tenofovir и telbivudine (категория B при бременни), започнати през 28 – 32 седмица, и допълнени с хепатит B ваксина и HBIG 12 – 24 часа след раждането. Независимо от дългия опит с lamivudine поради риска от резистентност и повишаване на аминотрансферазите (flare) след спирането му, днес от повечето ръководства се препоръчва tenofovir. Той е с висока генетична бариера, потентен и безопасен, подходящ и при случаите, когато лечението ще продължи и след раждането. Антивирусният препарат се преустановява до 3-ия месец след раждането. При спиране на лечението майките трябва да се проследят до 6-ия месец клинично и лабораторно (АЛАТ, HBe сероконверсия) поради потенциал за flare.

Ако се установи активна HBV инфекция, налагаща антивирусно лечение (високи АЛАТ, високи нива HBV DNA) или се подозира цироза (ниски тромбоцити, ултразвукови данни), антивирусното лечение трябва да започне независимо от

срока на бременността и да продължи и след раждането (9).

Раждане чрез Цезарово сечение за намаляване риска от перинатална инфекция не се препоръчва.

Кърменето на профилактирано дете не е противопоказано с изключение на случаите, когато майката приема антивирусни препарати за HBV инфекцията (11).

### ***Поведение за другите в дома***

Диагностирането на бременна с хронична HBV инфекция е повод за консултиране на другите членове семейството и дома. Независимо от основните начина на трансмисия – сексуален и кръвен, HBV инфекцията може да се предаде и при продължителен тесен битов контакт чрез ползване на общи четки за зъби, целувки и рутинна грижа за децата. Затова на всички в дома трябва да се прецени HBV статуса и да се предложи имунизация ако са неинфекцирани и неимуни (12).

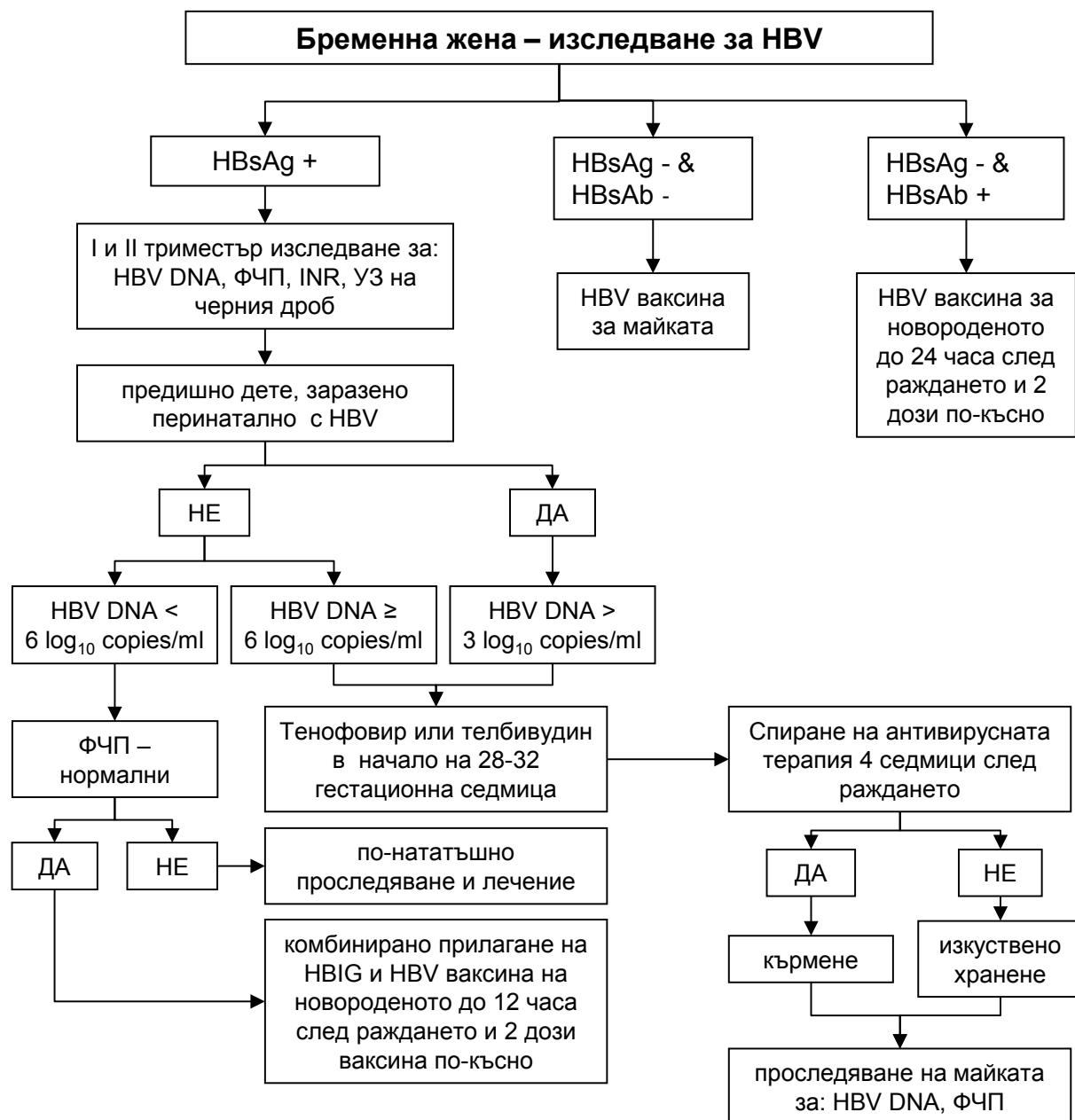
На фигура 1 е представено поведението при жена с HBV инфекция по време на бременността и след раждането, и профилактиката на новороденото.

Повечето от бременните с хронична HBV инфекция са асимптомни, както е в нашия случай, и се откриват при рутинно скриниране. Персистирането на HBsAg при пациентката на 6-ия месец (планирано изследване края на май) би потвърдило нашето съмнението за хронична HBV инфекцията. Направената имунизация се е оказала недостатъчна ефективна, за да я предпази от HBV инфекция, т.к. майка ѝ е с хронична инфекция. Пациентката от своя страна е заразила съпруга си, при който HBV инфекцията протича остро и оздравява.

## Изводи

Представеният от нас случай напомня за необходимостта от скриниране на всички бременни за HBsAg за профилак-

тика на бебето и подчертава важността на оптималното поведение при HBV инфектираната майка.



**Фиг. 1.** Поведение при вертикална трансмисия на HBV при бременност  
 ФЧП – функционални чернодробни преби; INR – international normalized ratio; HBIG – хепатит В имуноглобулин (Panpan Yi et al. J Clin Virol 2016;77:32-39)

## **Литература**

1. Ma L, N.R. Alla, X. Li, et al. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies. *Rev Med Virol.* 2014;24:396-406.
2. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. March 2015
3. Mast E, H. Margolis, E Fiore et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR* 2005 Dec 23;54(rr-16):1-31
4. Banatvala J, P Van Damme, S Oehen. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine.* 2000 Nov 22;19(7-8):877-85.
5. Lv N, XD Chu, Sun YH, SY Zhao, PL Li, X. Chen. Analysis on the outcomes of hepatitis B virus perinatal vertical transmission: nested case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26: 1286-1291.
6. EASL Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. NICE guidelines [CG165]. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/guidance-hepatitisb-chronic-pdf](http://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/guidance-hepatitisb-chronic-pdf).
8. Консенсус относно диагнозата, лечението и проследяването на болни с хронични вирусни хепатити 2012
9. Terrault N, N Bzowej, K Chang et al. AASL guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283
10. Pan CQ, ZP Duan, KR Bhamidimarri, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:452-9.
11. Montoya-Ferrer A, A.M. Zorrilla, J. Viljoen, et al., High level of HBV DNA virus in the breast milk seems not to contraindicate breastfeeding. *Mediterranean J. Hematol. Infect. Dis.* 2015;7: e2015042.
12. Panpan Yi, C Ruochan, Y Huang, et al. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol* 2016;77:32-39

## **Адрес за кореспонденция**

Доц. Р. Комитова

Катедра „Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина“

МУ – Пловдив

0882 495 800

# Качество на живот в Югозападен регион – предварителни резултати по пол и възраст от репрезентативно проучване с EQ-5D

---

Елеонора Христова<sup>1</sup>, Иван Атанасов<sup>2</sup>, Венелина Дудулова<sup>2</sup>, Гергана Ленгерова<sup>2</sup>,  
Костадин Костадинов<sup>2</sup>, Георги Искров<sup>1</sup>, Румен Стефанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по социална медицина и обществено здраве, Факултет по обществено здраве,  
Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Въпросникът EQ-5D на EuroQol Foundation е най-широко използваният генеричен инструмент за измерване и оценка на качество на живот, свързано със здравето. Популационните норми за качество на живот са важен индикатор при анализиране на здравните резултати и ползи, определяне на социално-икономическата тежест от дадено заболяване и извършване на сравнения между различни здравни системи. Такива референтни показатели са изведени за голям брой страни от цял свят и се използват активно при оценката на здравни технологии [1-3]. Сходни проучвания са проведени в голям брой държави, включително Армения, Белгия, Канада, Финландия, Германия, Гърция, Унгария, Япония, Холандия, Нова Зеландия, Словения, Испания, Швеция, Обединеното кралство и Зимбабве, Китай, Дания и САЩ [1, 4-6].

## Цел

Проучването има за цел да установи норми за качество на живот в българска популация. Настоящата публикация има за цел да анализира и представи качеството на живот в югозападен регион по пол и възраст.

## Материал и методи

Проучването е разрешено и проведено по лицензирана методология на EuroQol Foundation [7]. За изготвянето на национална репрезентативна извадка по регион, възраст и пол са използвани данни от последното национално пребояване през 2011 г. (Таблица 1). Обучени анкетьори проведоха директни интервюта с репрезентативна за популацията в Югозападен район извадка от 444 пълнолетни, нехоспитализирани респонденти, стратифицирани по възраст и пол. EQ-5D анкетата се състои от две части. Първата е въпросник, описателен елемент с пет измерения. Анкетираните по техния здравен статус са помолени да изберат даденото измерение, с което описват най-доброто им здраве към момента на попълване на въпросника. Използвайки дескриптивната система на EQ-5D всеки интервюиран оценява собственото си качество на живот в пет направления – подвижност, обичайни дейности (напр. работа, учене, домакинска работа, дейности, свързани със семейството или с прекарване на свободното време), болка, самообслужване и депресия/тревожност. Всяко измерение има три нива, които варират от „никакви затруднения“ до „ силни затруднения“. На втората част

респондентите регистрират директна количествена оценка на здравето си на визуална аналогова скала от 0 до 100 точки. Като 100 точки се обозначават като най-добро здравно състояние, а 0 точки като най-лошото възможно здравно състояние. При статистическа обработка на информацията са използвани дескриптивна статистика и непараметрични тестове за тест на хипотеза. За компютърната обработка на събраната база данни са използвани статистически пакет SPSS версия 19 и Microsoft Excel.

### Резултати и обсъждане

**Табл. 1.** Възрастово-полова структура на извадката от югозападен регион (София – град, София – област, Кюстендил, Перник, Благоевград)

Възраст	Югозападен регион		
	Общо	Мъже	Жени
18 – 19	8	4	4
20 – 29	78	40	38
30 – 39	84	43	41
40 – 49	74	38	36
50 – 59	69	33	36
60 – 69	66	29	37
70 – 79	42	17	25
80+	23	8	15
<b>Общо</b>	<b>444</b>	<b>212</b>	<b>232</b>

Средното качество на живот за цялата извадка е  $75.30 \pm 19.15$  точки. Жените (232 участници) оценяват качеството си на живот с  $74.03 \pm 18.88$  точки, докато мъжете (212) с  $76.86 \pm 19.13$  точки. Няма статистическа значима разлика в отговорите на респондентите от двата пола за оценката им за качество на живот ( $p > 0.05$ ). Качеството на живот очаквано намалява с възрастта на респондентите ( $Z_{Kruskal-Wallis} = 45.511$ ,  $p < 0.05$ ). При мъжете този показател варира между  $90.38 \pm 9.46$  точки във възрастовата гру-

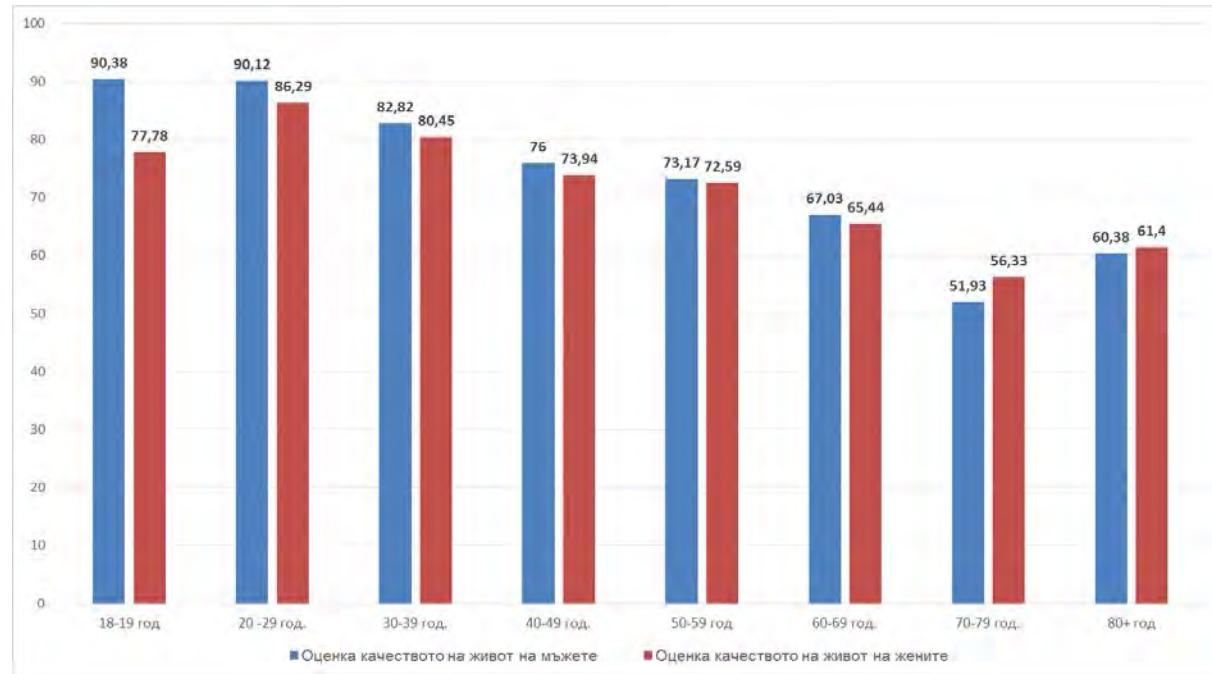
па 18 – 19 г. и  $51.93 \pm 19.00$  точки в групата 70 – 79 г. (Фигура 1). При жените този интервал е между  $86.29 \pm 19.69$  точки в групата 20 – 29 г. и  $56.33 \pm 18.76$  точки в групата 70 – 79 г. Прави впечатление, че с увеличаване на възрастта разликата в качеството на живот между мъже и жени намалява ( $r_{xy} = -0.215$ ,  $p > 0.01$ ). Докато в по-младите групи мъжете съобщават за по-високо качество на живот, то в най-възрастните групи тази тенденция се обръща.

От петте направления за оценка на качеството на живот, най-висок процент на самооценка на силни затруднения е отчетен при депресия/тревожност при жените –  $9 \pm 1.66\%$  (Фигура 2). Найнисък процент на самооценка на силни затруднения е отбелаязан при две от направленията – подвижност и самообслужване сред мъжете –  $1 \pm 0.68\%$ . Самооценката при направленията – обичайни дейности и подвижност са сходни, с разликата, че при обичайни дейности преувелива и при двата пола, по-висок процент на силни затруднения –  $5 \pm 1.49\%$  (мъже) и  $5 \pm 1.34\%$  (жени). При самооценка на депресия/тревожност, както и при направлението болка, респондентите отчитат почти сходни резултати при никакви и никакви затруднения. Найниска оценка анкетираните жени отчитат при никакви затруднения по направлението болка ( $42 \pm 3.04\%$ ), докато мъжете отчитат сходни най-ниски стойности на никакви затруднения при направленията – депресия/тревожност и болка –  $55 \pm 3.40\%$ . При нашето проучване не е отчетена статистически значима разлика в оценката на качеството на живот между двата пола по отношение на честотата на докладваните проблеми с подвижност, обичайни дейности, самообслужване и

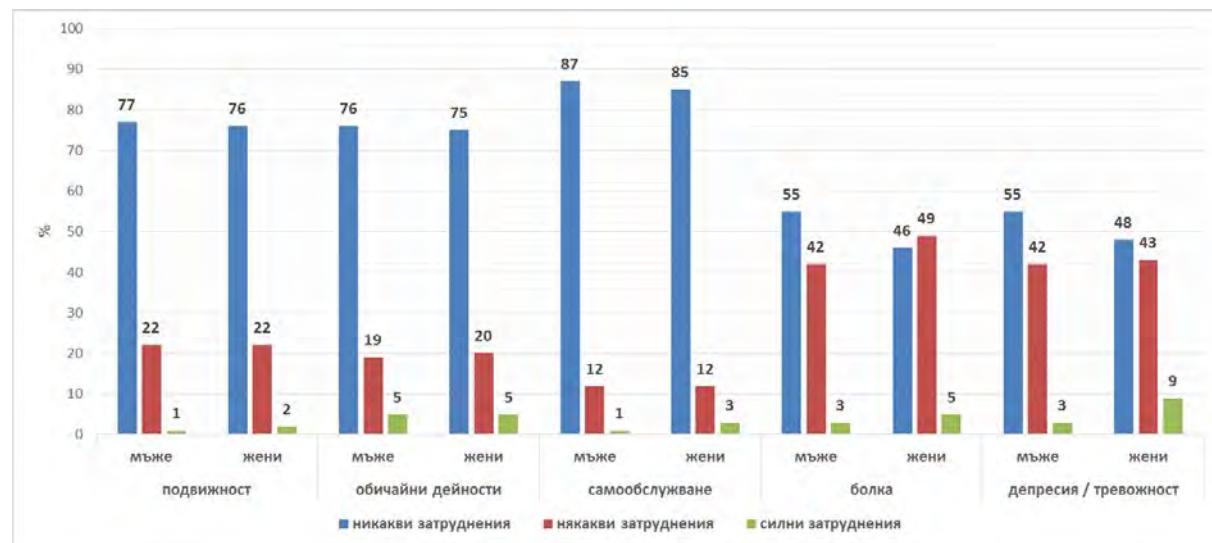
болка ( $p > 0.05$ ). Статистически значима разлика в оценката на качеството на живот при жените и мъжете е налице единствено при направлението – депресия / тревожност ( $\chi^2 = 7.69$ ,  $p > 0.05$ ).

Получените резултати съответстват на

данныните от литературата и минали проучвания. Традиционно, жените дават пониска самооценка на качество на живот. Това е видно и от други публикувани резултати, особено при направлението депресия [8, 9].



**Фиг. 1.** Оценка качеството на живот при мъжете и жените по възрастови групи от извадката



**Фиг. 2.** Оценка качеството на живот по направления при мъжете и жените от извадката

От международна гледна точка, представителността на това изследване позволява споделяне на опит и съпоставяне с много други страни. Това от своя страна води до демонстриране на по-добри практики. При сравняване на резултатите от нашето проучване с публикувани проучвания, използващи EQ-5D-3L-изследвания [8, 10] е налице, че оценката на качеството на живот на респондентите е по-лоша ( $75.30 \pm 19.15$  точки) от тази на други страни, включени в предишни изследвания (78 точки). От друга страна оценката на качеството на живот на гражданите на Бургас (70 точки) е по-лоша от тази на гражданите в Югозападен регион. Това би могло да се дължи както на икономиката и управлението на дадената област, така и на проблеми с осигуреността на населението с медицински специалисти.

### **Изводи**

Популационните норми за качество на живот отразяват по обективен и научно обоснован начин здравния статус на българското общество. Тези референтни показатели могат да бъдат използвани от здравни власти, медицински специалисти и изследователи при планиране и вземане на информирани решения за предоставяне на достъп до медицински и здравни услуги за българските пациенти.

### **Библиография**

- Sørensen J, Davidsen M, Gudex C, et al. Danish EQ-5D population norms. Scand J Public Health. 2009 Jul;37(5):467-74.
- Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, et al. EQ-5D Portuguese population norms. Qual Life Res. 2014 Mar;23(2):425-30.
- Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, et al. Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire. Adv Clin Exp Med. 2015 Jan-Feb;24(1):139-46.
- Janssen B, Cabases J. Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D. Szende A, editor. Springer open; 2014.
- Sun S, Chen J, Johannesson M, Kind P, Xu L, Zhang Y, Burström K. Population health status in China: EQ-5D results, by age, sex and socio-economic status, from the National Health Services Survey 2008. Quality of life research. 2011 Apr 1;20(3):309-20.
- Luo N, Johnson JA, Shaw JW, Feeny D, Coons SJ. Self-reported health status of the general adult US population as assessed by the EQ-5D and Health Utilities Index. Medical care. 2005 Nov 1;43(11):1078-86.
- Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997 Nov 1;35(11):1095-108.
- Vankova D, Kerekovska A, Kostadinova T, Todorova L. Researching health-related quality of life at a community level: results from a population survey conducted in Burgas, Bulgaria. Health promotion international. 2015 Mar 16:dav016.
- Керековска А, Ванкова Д, Фесчиева Н. Възрастните хора и общественото здравеопазване. Социална медицина. 2014 Oct 10;1(4):7-10.
- Vankova D, Kerekovska A, Kostadinova T, Todorova L. Researching health-related quality of life at a community level: results from a population survey conducted in Burgas, Bulgaria. Health promotion international. 2015 Mar 16:dav016.

### **Адрес за кореспонденция**

Елеонора Христова Христова  
Катедра по социална медицина и обществено здраве  
Факултет по обществено здраве  
Медицински университет – Пловдив  
бул. „Васил Априлов“ № 15 А  
4002 Пловдив  
e-mail: eleonora.hristovaa@gmail.com

# Предиктори на качеството на живот при захарен диабет тип 2

Боряна Левтерова<sup>1</sup>, Мария Орбецова<sup>2</sup>, Георги Левтеров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Катедра по здравен мениджмънт, икономика на здравеопазването и обща медицина, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив; Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД

<sup>3</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“ ЕООД – Пловдив

## Въведение

Разпространението на хроничните незаразни болести (ХНБ) обхваща всички страни по света, засяга всички възрастови групи и представлява глобална криза [1]. В нашата страна приоритетите залегнали в Национална програма за превенция на хроничните незаразни болести 2014 – 2020 г. имат за цел подобряване здравето на населението и повишаване на качеството на живота (КЖ, QoL) чрез намаляване на преждевременната смъртност, заболеваемост и инвалидизация [2]. За да бъдат реализирани всички задачи, е необходимо да се открият и оценят тези детерминанти на Качеството на живот, които имат най-голямо значение за конкретната популация и върху които може да се окаже най-голямо влияние.

Най-разпространени ХНБ в света са сърдечно-съдовите заболявания (като сърдечен инфаркт и мозъчен инсулт), рак, хронични респираторни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест и астма) и захарен диабет. По данни на СЗО –  $\frac{3}{4}$  от тях се срещат в страни с ниски и средни доходи, а над 16 милиона заболяват преди 70-годишна възраст [3].

Заболеваемостта от захарен диабет в Европа през 2014 г. е хетерогенна и ва-

рира от 4.4% в Ирландия до 12.8% в Турция. В нашата страна по данни на Българското дружество по ендокринология (БДЕ) тя е 9.6% [4,5].

Захарният диабет и неговите усложнения са водещата причина за смъртност от миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, слепота, ампутации на долни крайници и бъбречна недостатъчност. Други усложнения са свързани със заболявания на устната кухина и апнея по време на сън [4, 6].

Важен критерий за обществената тежест на заболяването е и броят на годините загубен живот, което при диабета е причина за загубени 18.8 милиона пациента – години живот [7].

От гледна точка на възможностите за измерване и оценка Качеството на живот (КЖ) при захарен диабет обхваща различни области, включително физическо функциониране, психологическа функция, социалната функция, възприятия за благополучие и здраве, увреждания и продължителност на живот. Тези области са измерими по отношение на субективното възприемане на пациентите за здравословното им състояние [8].

**Целта на проучването** е да се идентифицират на най-значимите предиктори

на качество на живот при пациентите със ЗДТ2.

### Материал и методи

Проведено срезово (cross-sectional) епидемиологично проучване на 540 лица за периода септември 2013 – декември 2014 год. Проучването се проведе чрез пряка анонимна анкета с Одит на диабет-зависимо качеството на живот – българска версия (Audit of Diabetes Dependent Quality of Life, ADDQOL-19) и оригинална анкетна карта (включваща социално-демографски характеристики; самооценка за давност на заболяването и други характеристики на изследвания контингент). Бяха върнати 423 анкетни карти, възвращаемост на попълненият инструментариум 78% (n = 423). При последвала техническа обработка отпаднаха 12 карти (изпълнимост на извадката 82%).

Критерии за включване на пациентите са: възраст над 18 години и клинично доказано заболяване от захарен диабет тип 2, съгласно критериите на Международната диабетна федерация [9].

Проучването е одобрено от Комисията по научна етика на Медицински университет – Пловдив (№Р-1551/13-03-2014).

За обработка на получените резултати се използваха статистически методи на дескриптивен и параметричен анализ. За ниво на значимост на нулевата хипотеза се прие  $P < 0.05$ , при интервал на доверителност 95%. Обработката на данните се извърши със статистически пакет SPSS версия 17.0.

След обработка и отпадане на некоректно попълнените карти, анализът на данните се извърши върху 411 анкети. На таблица 1 са представени социо-

демографските и здравни характеристики на извадка.

**Табл. 1.** Характеристики на изследваната популация (n = 411)

Характеристики	n	%
<b>Пол</b>		
Мъжки	216	52.55
<b>Местоживееще</b>		
Град	292	71.05
<b>Семейно положение</b>		
Семеен/а	271	65.94
<b>Образование</b>		
Средно	209	50.85
<b>Етнос</b>		
Български	296	72.02
<b>Работа</b>		
Платена работа	183	44.53
<b>Фамилна обремененост</b>		
Тютюнопушене	99	24.09
Давност на диабета $\geq 5$ г.	244	59.37
<b>Усложнения</b>		
	379	92.21
	Mean (SD)	Range
<b>Възраст</b>	59.92 (11.60)	28 – 88
<b>ИТМ *(kg/m<sup>2</sup>)</b>	30.86 (5.50)	18.59 – 55.94

### Резултати и обсъждане

Средно индекса на телесна маса (ИТМ) при изследваните лица е 30.86 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 5.50$ ) или около 52.63 % от пациентите са с наднормено тегло. Различна степен на затлъстяване имат 48.41%, като съществува статистически значима разлика в зависимост от възрастта ( $\chi^2 = 15.112.59$  P < 0.001). Това е в съответствие с данните, че в нашата страна се наблюдава увеличаване на затлъстяването сред диабетиците [10].

Съпътстващи заболявания (извън диабета, но тясно свързани с него) са докладвани от 92.21% от респондентите. Най-чести са: хипертонична болест (343;

83.45%) и сърдечно-съдови заболявания – напр. ИБС (188; 45.74%).

Най-честото усложнение на заболяването е диабетната полиневропатия (378; 91.97%), последвано от диабетна ретинопатия (59; 14.36%) (Таблица 2).

**Табл. 2.** Разпределение на участниците в проучването според вида на усложненията (n = 411)

Диабетни усложнения (P < 0.001)	Брой	%
<b>Микроваскуларни</b>		
Диабетна ретинопатия	59	14.36
Диабетна невропатия	378	91.97
Диабетна нефропатия	33	8.03
Диабетно стъпало	15	3.65
<b>Макроваскуларни</b>		
Сърдечно-съдово заболяване напр. ИБС	188	45.74
Мозъчно-съдова болест	118	28.71

Общият брой надвишава 100%, защото част от участниците имат повече от едно заболяване (усложнение)

Въпросът „Настоящо КЖ“ се оценява по седемстепенна скала от „отлично“ до „изключително лошо“. Разпределението на участниците в зависимост от самооценката за „настоящо КЖ“ е показано на фигура 1.

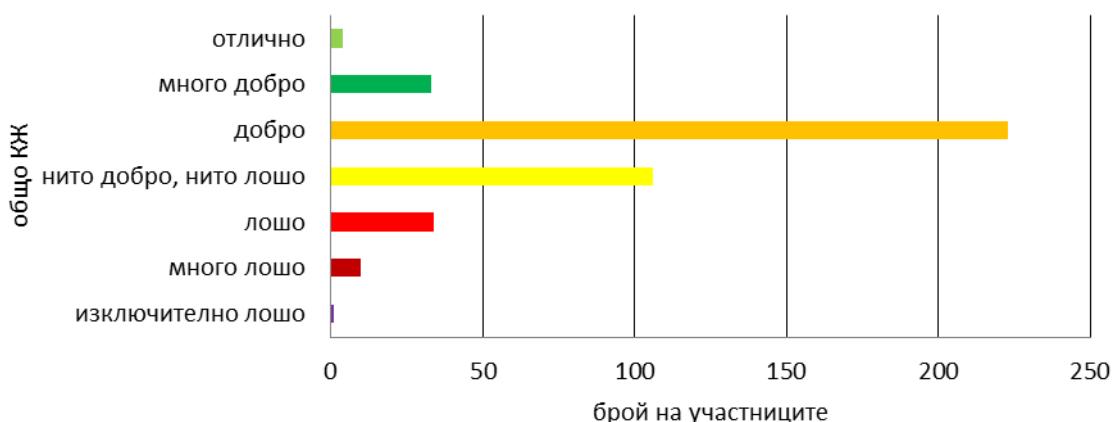
Съществуват статистически значими различия в оценката за КЖ в зависимост от пола ( $\chi^2 = 667.56$ , P < 0.05). Жените отчитат по-ниско „настоящо КЖ“ на живот от мъжете (Mean 0.57, SD (0.88); Mean 0.61, SD (0.91)). Това е в съответствие с отчетените разлики за КЖ между половете в общото населението и при пациенти с диабет [8, 11]. Проучвания установяват, че жените с диабет тип 2, често изпитват ролеви конфликти, което е свързано със съвместяване на ролята на жената в дома, задълженията на работ-

ното място и професионалната реализация [12].

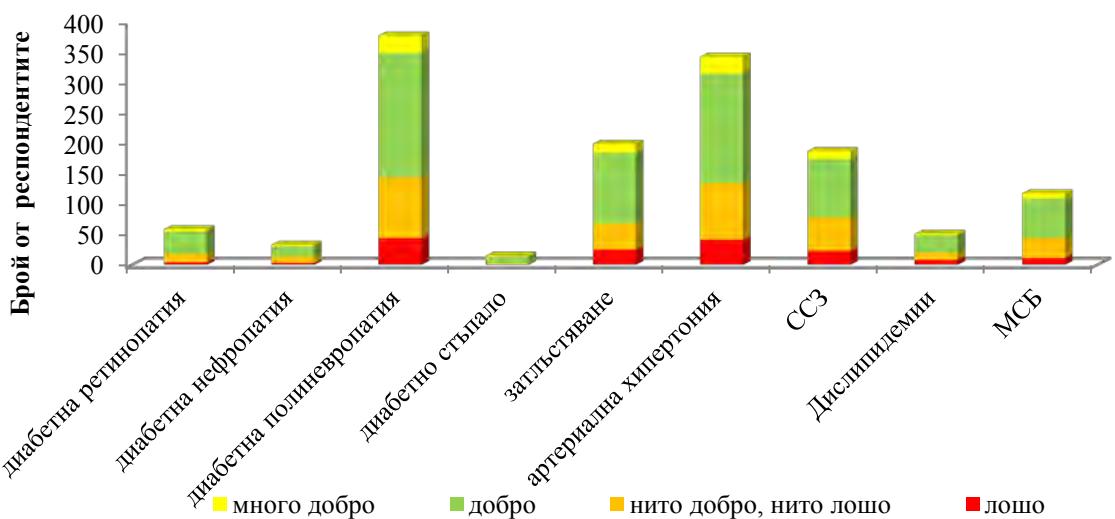
Откриват се статистически значими разлики между „настоящо КЖ“ на пациентите в зависимост от местоживееене ( $t = 2.15$ , P < 0.05), образование ( $F = 2.31$ , P < 0.05), етнос ( $F = 5.22$ , P < 0.001), семейно положение ( $F = 3.82$ , P < 0.01), трудова заетост ( $F = 9.43$ , P < 0.001) и финансово състояние ( $F = 18.40$ , P < 0.001). Съществува умерена по-силна обратна корелационна връзка между настоящо КЖ и финансово състояние ( $r_s = -0.300$ , P < 0.001). По-ниска самооценка за „общо КЖ“ имат лицата с ниско ниво на образование, лицата от ромски произход, несемейните, лицата без работа и с ниски доходи. Възможно обяснение на тези резултати трябва да се търси в по-ниската здравна култура или с по-ниското ниво на придържане към терапията при тези групи лица. Нивата на придържане към терапия или режим са емпирично свързани с резултатите от грижите, включително удовлетвореността на пациентите и здравен статус [13, 14].

Най-значими различия в оценката за „настоящо КЖ“ имат участниците с усложнения ( $\chi^2 = 667.56$ , P < 0.001) (фигура 2), особено при пациентите с диабетна полиневропатия ( $\chi^2 = 13.13$ , P < 0.05). Много изследователи определят факторите свързани със заболяването като най-силни предиктори на отрицателното качество на живот [13, 15].

Получените данни показват, че всички усилия, които са насочени към отлагане на усложненията при ЗДТ2 могат да удължат годините живот в добро здраве и оттам да повлияят позитивно върху самооценката за качеството на живот.



**Фиг. 1.** Разпределение на отговорите на участниците в проучването според себеоценката за „настоящо (общо) КЖ“ (n = 411)



**Фиг. 2.** Разпределение на отговорите на участниците в проучването според себеоценката за „настоящо КЖ“ и диабетните усложнения (n = 411)

### Изводи

Основни детерминанти на качеството на живот при пациентите със захарен диабет тип 2 са: възраст, пол, семейно положение и образование, което позволява да бъде изработен специфичен профил на пациентите и техните потребности. Наличието на усложнения (микро и макроваскуларни усложнения, дислипидемия и др.) се идентифицират като важни предиктори за качеството на живот при ЗДТ2 от социо-демографските характеристики на извадката.

Повишаването на качеството на живот на хората с хронични заболявания (като захарен диабет) е важен здравен резултат и представлява крайната цел на всички здравни интервенции. Анализът на предикторите за КЖ може да помогне за идентифициране на подгрупи пациенти, които имат ниска самооценка и да се приложат интервенции за подобряване на тяхното здравно състояние и предотвратяване на по-серииозни здравни последствия.

## **Библиография**

1. Beaglehole R, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *The Lancet* 2011; 377(9775): 1438-1447.
2. МЗ, Национална програма за превенция на хроничните незаразни болести 2014-2020, [http://www.mh.govtment.bg/Articles.aspx?lang=b&g-B\\_G&pageid=515&categoryid=6381](http://www.mh.govtment.bg/Articles.aspx?lang=b&g-B_G&pageid=515&categoryid=6381) (accessed Dec. 12, 2013).
3. Матева Н, Нончев Б. Мониторинг на хроничните заболявания – основни аспекти и проблеми. *Knowledge International Journal Scientific and Applicable papers* 2015; 48-52
4. Борисова А-М, Захариева С, Танкова Ц. и кол. Методични указания по захарен диабет. София: БДЕ; 2011.
5. Борисова А-М, и кол. Проучване върху разпространението на захарния диабет в неподбрана българска популация по типа Cross-Sectional Study. *Ендокринология* 2007; 12(1): 42-49.
6. WHO Global status report on noncommunicable diseases 2014, WHO global report. Global Status Report on Non-communicable Diseases. Geneva, World Health Organization, 2014 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf)
7. Daar AS, et al. Grand challenges in chronic non-communicable diseases." *Nature* 2007; 450(7169): 494-496.
8. Rubin R, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Met Res Rev* 1999;15 : 2205-218.
9. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P.: Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus2, the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
10. Чакърова Н, Танкова Ц, Лазарова М, Атанасова И, Асланова Н, Даковска Л. Характеристика на липидния профил при предиабет – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс. *Ендокринология* 2007; 12(4): 203-210.
11. Ванкова Д, Ушева Н, Фесчиева Н. Качество на живот, свързано със здравето в общността. Резултати от проучване сред населението на град Бургас. *Социална медицина* 2012; 2/3: 26-29
12. Undén A-L, et al. Gender differences in self-rated health, quality of life, quality of care, and metabolic control in patients with diabetes." *Gender medicine* 2008; 5(2): 162-180.
13. Ho M, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Archives of internal medicine* 2006; 166(17): 1836-1841.
14. Димчева Т, Матева Н. Добри практики и модели за мениджмънт на хроничните неинфекциозни заболявания. *Knowledge International Journal Scientific and Applicable papers* 2015; 181-185.
15. Lindström J, et al. Take action to prevent diabetes--the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. *Hormone and metabolic research* 2010; 42: S37-55.
16. Wexler D, et al. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(7): 1489-1497.

### **Адрес за кореспонденция**

Д-р Боряна Левтерова  
Катедра по ЗМИЗОМ  
ФОЗ, МУ – Пловдив  
Бул. „Васил Априлов“ № 15А  
Телефон: 0359 32 602 042  
e-mail: boriana\_levterova@abv.bg

# Очно здраве при децата – мисията е възможна или...?

Иванина Маркова

Медицински университет – Варна

## Въведение

През периода на ранното детство зрителната система претърпява интензивно развитие. Детската зрителна система е незряла, характеризира се с пластичност – лесно подтискане и бързо развитие. Зрителната острота при децата постепенно се повишава и достига зрителната острота на възрастните към 7-годишна възраст. Тези особености определят детската възраст като рискова за развитие на зрителната система (3). Периодът на ранното детство е лимитиран като време за възможно въздействие. Това е времето, в което трябва да бъдат създадени нормални условия за развитие на зрението – еднаква и адекватна стимулация на ретините на двете очи (14). Повечето от причините за зрителни нарушения могат да бъдат избегнати – те или са предотвратими, или са лечими. Ако зрението на детето не се е развило правилно до 7 – 9-годишна възраст, то остава ниско през целия му живот (амблиопия). През периода на детството е необходимо редовно проследяване и оценяване на зрителната функция – тогава прогнозата за успешно лечение е най-добра. Скрининговите програми за детското зрение са изключително важни за ранното откриване на зрителни нарушения. Скрининговите резултати в условия на първична здравна помощ не са диагноза, но те дават основание за понататъшно изследване и проследяване от

офталмопедиатър, а при необходимост – лечение. (2)

## Цел

Да се проучи нивото на информированост на родителите за детското очно здраве и тяхното участие в профилактиката на детското зрение.

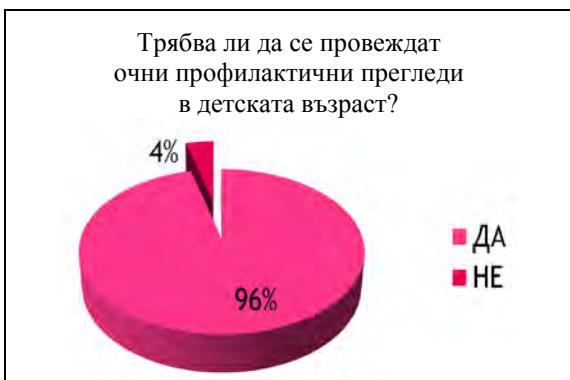
Модел на проучването: проспективно, рандомизирано, базирано на въпросници проучване

## Материал и методи

Проучването е проведено през 2015 г. в гр. Варна. В проучването са приложени анкетен метод ( пряка индивидуална анонимна анкета с въпросник с подсказани отговори), анализ на литературни източници, документален метод. Данните са обработени чрез статистически и графичен анализ. Анкетирани са 70 родители на деца до 7-годишна възраст. Участието на всеки респондент е анонимно и с информирано съгласие. В анкетното проучване е отразено в по-голяма степен мнението на майките (77,6% от анкетираните).

## Резултати и обсъждане

На зададения въпрос „Трябва ли да се провеждат профилактични очни прегледи в детската възраст?“ 96,03% (n = 315) от родителите отговарят положително и като причина посочват „ранно откриване на очния проблем“ (фиг. 1).



**Фиг. 1.** Мнение на родителите относно необходимостта от провеждане на очни профилактични прегледи в детската възраст

От анкетираните родители 10,1% (n = 33) се информират за необходимостта от профилактика от интернет, а 74,66% (n = 245) предпочитат разговор, беседа, дискусия с квалифицирани медицински специалисти по детско очно здраве. 36,89% (n = 121) от родителите отговарят, че трябва да водят детето на очен преглед всяка година. 22,26% (n = 73) са завели детето за първи път на очен преглед на 1-годишна възраст, 24,1% (n = 79) на 3-годишна възраст, 17,68% (n = 58) на 7-годишна възраст. Тревожни са данните, че 14,33% (n = 47) от анкетираните родители водят детето на преглед само когато има очен проблем, а 21,65% (n = 71) до момента не са водили детето на очен преглед (фиг. 2).



**Фиг. 2.** Информация за проведен първи очен профилактичен преглед

Ако детето не носи очила, 25,9% (n = 85) от родителите се консултират при възникване на проблем. Когато вече е диагностициран очен проблем и са предписани очила, детето е водено на преглед най-често поради счупването им 29,57% (n = 97) или когато е насочен контролен преглед – 27,44% (n = 90) (фиг. 3).



**Фиг. 3.** Информация за поведение на родителите при диагностициран очен проблем

Инициативата на СЗО и Международната агенция за превенция на слепотата „Зрение 2020 – право на зрение“ поставя задача за елиминиране на предотвратимата и лечима слепота до 2020 г. в световен мащаб (11). Важен е акцентът върху превенция на детското зрение чрез скриниране на определени възрастови групи и въвеждане на първи профилактичен преглед в най-ранна възраст. И въпреки, че детската слепота съставлява само 3,9% от общата, децата имат цял един живот в слепота с всички социални, икономически, емоционални последици. Световният опит показва важността на ранния зрителен скрининг за откриване на зрителни отклонения (8, 14). Ранното откриване и корекцията на зрителния проблем биха довели до нормално физическо, нервно-психическо,

емоционално развитие и добро качество на живот на детето (8, 14).

При проведен зрителен скрининг на деца между 3 и 5 години в Нова Зеландия, от консултираните с офтальмолог деца на 45,5% са предписани очила за корекция на рефракционни аномалии, амблиопия и страбизъм. На 21,1% е поставена диагноза „амблиопия“. 48,3% от семействата са с нисък комплайънс (не съдействат по време на лечението) и децата остават с амблиопично око (9).

При проведен скрининг във Великобритания през 2006 – 2007, 14,6% от скриниряните деца са насочени за специализиран офтальмологичен преглед и на 17% от тях е поставена диагноза „амблиопия“ (10).

Само 15% от анкетираните декларират, че не знаят за необходимостта от профилактични очни прегледи в детската възраст. Някои от родителите неглигираят зрителните проблеми и вярват, че „проблемът ще изчезне след като детето навърши на 7 години“.

## Изводи

Нивото на информираност на родителите е относително високо, но поведението им се различава от това, което те самите приемат за норма. Някои родители, въпреки информираността по проблема, недооценяват значението на профилактичните мерки. Скрининговите програми за детското зрение в детската възраст са изключително важни за ранното откриване на зрителни нарушения и могат да намалят значително дела на амблиопията.

## Библиография

1. Димитрова К, Съвременен подход за профилактика на детското зрение, Здравни грижи, 4:16-20, 2010

2. Trifonova K., K. Slaveykov. EARLY DETECTION OF EYE DISEASES IN GENERAL PRACTICE. Scripta Scientifica Medica Vol. 43 (7), 2011
3. Контрова Е., Г. Петрова, Опазване на детското зрение – акцент в световната борба със слепотата, Реферативен бюлетин по офтальмология, 5: 2005
4. Национален рамков договор за медицински дейности 2012, Приложение 15 „Дейности на лекаря специалист по педиатрия по програма „Детско здравеопазване“
5. Тончева С, С. Борисова, Образоватилни възможности за повишаване компетенциите на медицинската сестра, Здравни грижи, 4:12-17, 2006
6. Ager L. Optical Services for Visually impaired children. J Comm Eye health. 1998;11:38–40. 14 веси
7. Alam H, Siddiqui MI, Jafri SI, Khan AS, Ahmed SI, Jafar M. Prevalence of refractive error in school children of Karachi. J Pak Med Assoc. 2008;58:322–5.
8. American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. (2003), author Policy statement: Eye examination in infants, children and young adults by pediatricians. Pediatrics. 2003;111:902–907.
9. Anstice N, Spink J, Abdul-Rahman A. Review of preschool vision screening referrals in South Auckland, New Zealand. – източник???
10. Dandona R, Dandona L, Srinivas M, Sahare P, Narsaiah S, Munoz SR, et al. Refractive error in children in a rural population in India. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:615–22.
11. Gilbert C, Foster A. Childhood Blindness in the Context of vision 2020 - the right to Sight. Bulletin of WHO. 2001;79:227–232.)
12. Hu VH, Starling A, Baynham SN, Wager H, Shun-Shin GA. Accuracy of referrals from an orthoptic vision screening program for 3- to 4-year-old preschool children. J AAPOS. 2012 Feb;16(1):49-52. Epub 2012 Jan 10.
13. Kvarnström G, Jakobsson P, Lennerstrand G. Visual screening of Swedish children: an ophthalmological evaluation. Acta Ophthalmol Scand. 2001 Jun;79(3):240-4.
14. Dimitrova K, V Ivancheva, J Simova, C Grupcheva Prophylactic eye care in early childhood – perspective for visual development Trakia journal of sciences, 2012, Vol 10, 2, 137-143

## Адрес за кореспонденция

Ив. Маркова  
9002 Варна, Бул. Република 60  
e-mail: ivanina.markovaa@gmail.com

# Лазерна фотодинамична терапия за оздравяване на гингивалните тъкани и подготовка на венечната стена преди снемане на отпечатък

P. Казакова<sup>1</sup>, С. Златев<sup>1</sup>, А. Влахова<sup>1</sup>, А. Кепчелева<sup>2</sup>, Т. Къртева<sup>2</sup>, Х. Илиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Подготовката на венечните тъкани за снемане на отпечатък е важен етап от отпечатъчната техника. (1) Снемането на прецизен отпечатък е от изключителна осигурява успеха и точността на протетичните възстановявания. (2) За да стане това, отпечатъчният материал трябва да влезе в пълтен контакт с венечния джоб. (3), (4), (5) Наличието на възпалени и оточни гингивални тъкани компроментира сухотата на полето и точността на бъдещия отпечатък. G. Christensen съобщава, че при пациенти, подлежащи на фиксирано протезиране, е добре да се прилага разтвор на 0.12% хлорхексидинов глюконат 2 седмици преди изпиляването, както и по време на периода с временни конструкции. Това се правис цел да се поддържа здравето на гингивалните тъкани. Нова съвременна алтернатива на този метод е прилагане на лазерната фотодинамична терапия. (8), (9)

## Цел

Целта на настоящето изследване е да се докаже лазерната фотодинамична терапия като метод за оздравяване на гингивалните тъкани преди снемане на отпечатък. (10)

## Материали и методи

Работи се на две контролни групи – при едната се прилага разтвор на хлорхексидин глюконат (Parodontax), с който пациентите се жабурят 2 седмици, а на другата –двукратно прилагане на фотодинамична терапия с индоцианиново зелено Emundo® и диоден лазерFOX®.



**Фиг. 1.** Пациентка, подлежаща на фиксирано протезиране. Наличие на оточна и хиперемирана гингива и кървене при сондиране



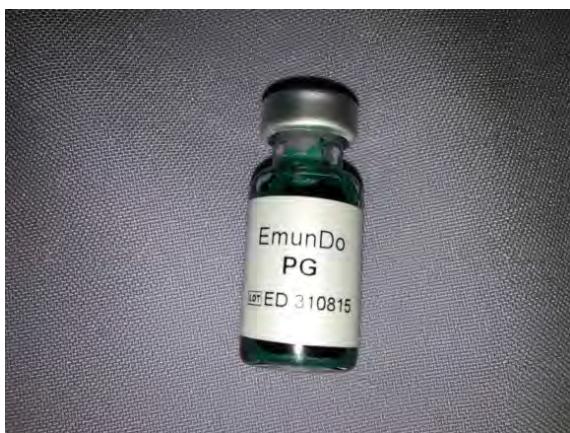
**Фиг. 2.** След жабурене с хлорхексидин глюконат в продължение на 2 седмици се наблюдава подобрение



**Фиг. 3.** Пациентката след циментиране на постоянните конструкции



**Фиг. 4.** Опаковката с индоцианиново зелено, която се състои от две шишета – с багрило на прах и десилирана вода, дозаторна спринцовка, игла за изтегляне на разтвора и канюли за нанасяне



**Фиг. 5.** Разтвор на индоцианиново зелено след смесването на двете съставки



**Фиг. 6.** Дозаторна спринцовка за по-лесно нанасяне



**Фиг. 7.** Диоденлазер с дължинанавълната 810 nm и мощност 200 mW в импулсен режим



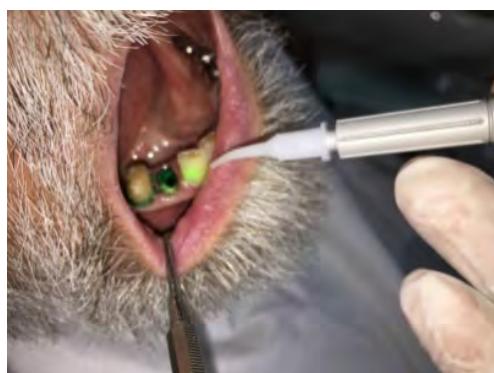
**Фиг. 8.** Пациент след двукратно прилагане на лазерна фотодинамична терапия



**Фиг. 9.** Подобрене след процедурите. На пациентата предстои лазерно избелване на зъбите



**Фиг. 9.** Пациент с дълбокофрактуриран зъб 44



**Фиг. 10.** Прилагане на лазерна фотодинамична терапия



**Фиг. 11.** Подобрене след една седмица



**Фиг. 12.** Пациентка, подлежаща на не-подвижно протезиране



**Фиг. 13.** Лазерна фотодинамична терапия с цел намаление възпалението на гингивалните тъкани. Снемането на окончателния отпечатък е отложено с едно посещение.



**Фиг. 14.** Лазерна фотодинамична терапия



**Фиг. 15.** Подобрене на възпалението – временните корони са изработени непосредствено след снемане на отпечатъка

## **Резултати и обсъждане**

Хлорхексидиновите разтвори са лесен и достъпен метод за поддържане здравето на гингивалните тъкани с добър ефект. Недостатъкът на тяхното приложение е, че стоматологът не може да контролира редовната им употреба и че след редовно ползване те предизвикват оцветяване на зъбите и лигавицата, както и промени във вкуса.

Предимството на терапевтичната лазерна светлина е, че тя стимулира естествените биологични процеси и повлиява основно клетките с ниско ниво окислително-редукционни процеси. Клетка в ниско окси-редукционно състояние е с кисело pH, но след лазерното обльчване клетката става по-алкална и способна да функционира оптимално. Здравите клетки не могат да увеличат значително своя окислително-редукционен потенциал, следователно няма да реагират значително на лазерната енергия, докато клетки в ниско окислително-редукционно състояние ще бъдат стимулирани. *Фотоактивираната дезинфекция – ФАД* (*photoactivated disinfection*) с лазер е метод, който вече е навлязъл и се използва за третиране на пародонтални джобове, дълбоки кариозни лезии и инфицирани коренови канали. Лазерът трябва да работи в рамките на дължината на погълщане на използваното багрило, а дължините са вълните са обикновено в червения спектър, с изходяща мощност между 50 и 100 mW. Избраният оцветител се прилага и се оставя да дифундира за няколко минути, след което се прилага лазерно обльчване. Могат да се наблюдават преходни оцветявания в областта на зъбните тъкани, гингивата или лигавицата.

При *фотодинамична терапия (photodynamic therapy)* се използва или „студен“ (нискочестотен) лазер или традиционен лазер с дължина на вълната, абсорбираща се от пигмента (в случая диоден). Дължините на лазера се привличат от багрилото и взаимодействат с него, разрушавайки мем branите на бактериалните клетки. Светлинната енергия активира багрилото, взаимодейства с вътреклетъчния кислород и унищожава бактериите чрез липидна пероксидация и разрушаване на мем branата. (11), (12), (13), (14)

Индоцианиновото зелено в комбинация с терапевтичните дължини на лазера има широк спектър на действие и влияе върху Грам (+), Грам (-) микроорганизми, както и върху *Candida albicans*. Ето защо прилагането на този нов метод за третиране на декубитални язви има много по-бърз и благоприятен ефект в сравнение с другите. (15)

## **Изводи**

Фотодинамичната терапия има бърз и благоприятен оздравяващ и биостимулиращ ефект върху гингивалните тъкани. Предимството пред използването на хлорхексидинови разтвори е съкратеното време експозиция, непрестанен контрол от страна на стоматолога, както и липсата на оцветяване на зъбите и лигавицата или промени във вкуса.

## **Библиография**

1. Кисов, Хр. Изпиляване на зъбите за керамични и металокерамични коронки. Индекс, София, 2000, Гл. 4, с. 51: 55-56
2. Кисов, Хр. Отпечатъчни материали и методи в неподвижното зъбопротезиране. Индекс, София, 1998, с. 129-134
3. Кисов, Хр., Р. Казакова, А. Влахова. Съвременни схващания за подготовката на венечната стена. В какво се изразяват новостите? СДК и НУС, 2015, vol. 14, бр. 1, с. 7-11.

4. Кисов Хр., Р. Казакова. Инфузионна техника за преместване на венечната стена. СДК и НУС, 2015, vol. 14, бр. 1, с. 13-15.
5. Томов Г., Хр. Кисов, Е. Попова, Р. Казакова. Разкриване на дълбоко подвенечно разположени препарационни граници с лазер. СДК и НУС, 2015, vol. 14, бр. 1, с. 24-16
6. Кисов, Хр. Експериментални, лабораторни и клинични проучвания за приложението на въглероднодвуокисния и неодимов лазер в протетичната стоматология и ортодонтията. Дисертация за присъждане на научна степен „Кандидат на медицинските науки“. Висш медицински институт – Пловдив, Катедра по протетична стоматология, Пловдив, 1992, с. 16.
7. GJ Christensen. Laboratories want better impressions. J Am Dent Assoc, 2007, 138(4):527-529.
8. VlahovaA, Kissov C, Popova E, KazakovaR, Todorov R. Photodynamic method of denture disinfection. Paripex-Indian Journal of Research, Dec 2014, 3 (12): 95-96, ISSN - 2250-1991 95.
9. Влахова, А. Възможности за приложениет на фотодинамичната терапия в протетичната дентална медицина. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“. Висш медицински институт – Пловдив, Катедра по протетична дентална медицина, Пловдив, 2011, с. 58.
10. Convissar, RA. Principles and practice of laser dentistry. Ed. 2. Elsevier Mosby, 2015.
11. Amat, A., J. Rigau, R. Nicolau, et al. Effect of red and near-infrared laser light on adenosine triphosphate (ATP) in the luciferine-luciferase reaction. J Photochem Photobiol A Chem, 2004, 168(1-2):59-65.
12. Yamamoto, Y., T. Kono, H. Kotani, et al. Effect of low-power laser irradiation on procollagen synthesis in human fibroblasts. J Clin Laser Med Surg, 1996, 14(3):129-132.
13. Almeida-Lopes, L., J. Rigau, R. Zângaro, et al. Comparison of the low-level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblast proliferation using different irradiance and same fluency. Laser Surg Med, 2001, 29:179:184
14. Hamblin, MR. The role of nitric oxide in PBM. Proc SPIE, 2008 (BiOS), 6846:1.
15. Fekrazada,R., APB Mir,VG Barghid, M. Shams-Ghahfarokhiea. Eradication of *C. albicans* and *T. rubrum*with photoactivated indocyanine green,Citrus aurantifolia essential oil andfluconazole. Photodiagnostic and photodynamic therapy, 2015 (12):289-297.

#### **Адрес за кореспонденция**

д-р Рада Казакова  
Пловдив 4000  
Бул. „Христо Ботев“ 3  
Факултет по дентална медицина, МУ – Пловдив  
Катедра Протетична дентална медицина  
Email: radakazakova@gmail.com

# Снемане на отпечатък за щифтови пънчета при дълбоко подвенечно фрактурирани зъби след изрязване с хирургичен лазер и с керамичен борер

*P. Казакова<sup>1</sup>, Н. Николов<sup>2</sup>, А. Влахова<sup>1</sup>, Т. Божкова<sup>1</sup>, С. Златев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Пародонтология и ЗОЛ“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

За възстановяване на дълбоко фрактурирани зъби се извършва изрязване на излишъка от гингивална тъкан с цел да се освободи място за навлизане на отпечатъчния материал. (1) За да се снеме точен и подробен отпечатък от протезното поле, отпечатъчният материал трябва да я обгърне и да влезе в плътен контакт с нея. Освен това при снемането на отпечатъка дебелината на материала трябва да е достатъчна, за да не разкъса прилежащата към венечната бразда част. Отстраняването на венечните тъкани се извършва с различни хирургични средства – електроскалпел, диамантен борер за маргинално-ротативен кюретаж, хирургичен лазер или керамичен борер. (2)

## Цел

Целта на настоящето изследване е да направи оценка на предимствата и недостатъците на два различни метода на хирургично изрязване на гингивата – с два вида хирургичен лазер – CO<sub>2</sub> и диоден, както и с керамичен борер. (3), (4), (5) Вземат се хистологични препарати, за да се направи оценка на срезната повърхост и се проследява възстановяването на тъканите във времето.

## Материали и методи

В настоящето изследване при пациенти с необходимост от изрязване на гингивалната тъкан с цел снемане на отпечатък за щифтово пънче се прилагат два вида ретракция на гингивата – маргинално-ротативен кюретаж с керамичен борер лазерна ретракция с два вида хирургични лазери – въглероддиоксиден и диоден с дължина на вълната 810 nm.

Клиничен случай №1. При пациент с коса фрактура на лингвалната стена на зъб 46 преди изработването на обвивна корона, се налага направата на щифтово пънче. За целта е необходимо да се отстрани счупения фрагмент, а излишъкът от гингивална тъкан да се отстрани с помощта на керамичен борер. Отпечатъкът е снет на същото посещение, след извършване на щателна хемостаза. Една седмица след първото посещение се прави контролно такова, при което се установява, че гингивалните тъкани са леко оточни и хиперемирани и има наличие на кървене при сондиране. На хистологични препарати, снети при изрязване с керамичен хирургичен борер, се наблюдава разкъсване на гингивалната тъкан с тясна зона на коагулационна некроза. Това се дължи на факта, че при работа с

керамичен борер се работи без водно охлаждане, което освен отстраняването на гингивалната тъкан, води и до коагулация на срезните повърхности.



**Фиг. 1.** Пациент с коса фрактура на лингвалната стена на зъб 46



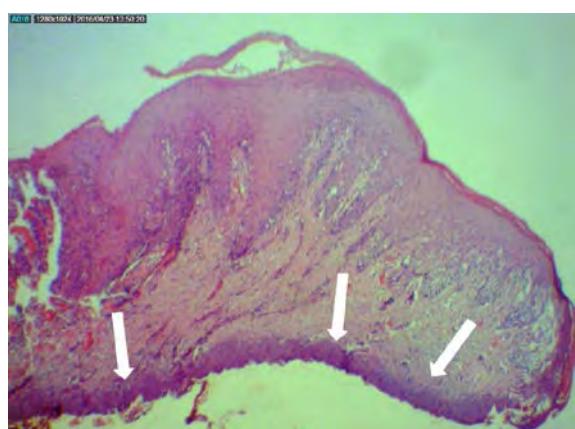
**Фиг. 2.** Зъбът след отстраняване на фрагментирания фрагмент и изрязване с керамичен борер. Наблюдава се кървене, което затруднява отпечатването на подвенечните области.



**Фиг. 3.** Отпечатъкът, снет веднага след изрязването



**Фиг. 4.** Тъканите една седмица след ретракцията. Наблюдава се оточност и лека хиперемираност.



**Фиг. 5.** Хистологичен препарат на орална мукоза, изгответ по рутинен паратинов метод и оцветен с хематоксилин-еозин. Наблюдава се тясна зона на коагулационна некроза.

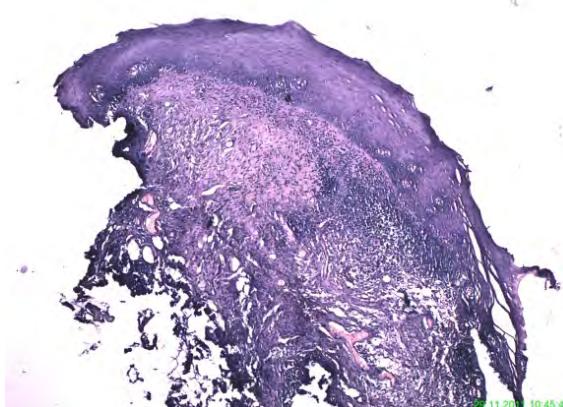
Клиничен случай №2. При пациент с дълбокофрактуриран зъб 47 се налага изрязване на излишъка от гингивална тъкан от лингвално с цел изработка на щифтово пънче. Хирургичното изрязване се извършва с помощта на CO<sub>2</sub> лазер. Наблюдава се отлична хемостаза, което улеснява отпечатването в същото посещение, както и отличен оздравителен процес.



**Фиг. 6.** Изрязване и ретракция на гингивата с помощта на  $\text{CO}_2$  лазер. Наблюдава се отлична хемостаза и сухота на полето. (6)

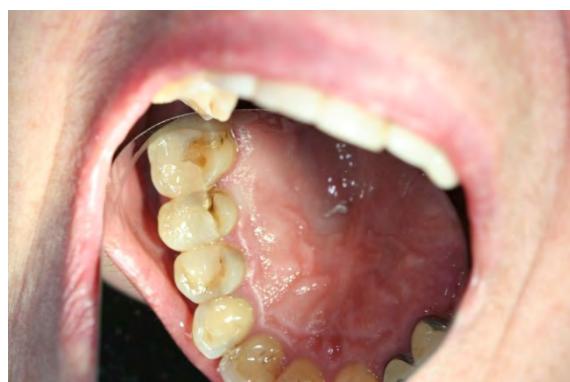


**Фиг. 7.** Отпечатъкът е снет в същото посещение, непосредствено след ретракцията



**Фиг. 8.** Хистологичен препарат на тъкан, обработена с  $\text{CO}_2$  лазер

Клиничен случай №3. Пациент с коса фрактура на зъб 15. Фрагментът се отстранява, а гингивалната тъкан се обработва с диоден лазер с дължина на вълната 810 nm, в импулсен режим от 100 ms, с мощност 3 W с цел извършване на хемостаза.



**Фиг. 9.** Фрактура на палатиналната стена на зъб 15



**Фиг. 10.** Диоден лазер с дължина на вълната 810 nm в импулсен режим с цел хемостаза



**Фиг. 11.** Отстраниеният фрагмент



**Фиг. 12.** Осигуряване на хемостаза



**Фиг. 16.** Зъбът след ретракцията. Наблюдава се отлична хемостаза.

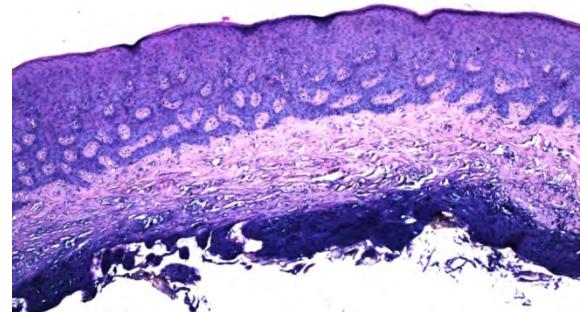


**Фиг. 14.** Добрият оздравителен процес след една седмица

Клиничен случай №4. Пациент с подвенечно разположен фрактуриран зъб 12 с необходимост от изрязване на гингивалната тъкан с цел снемане на отпечатък за щифтово пънче. Ретракцията се извършва с помощта на диоден лазер с дължина на вълната 810 nm, в непрекъснат режим с мощност 1.5 W, след което се извършва хемостаза в импулсен режим с мощност 3 W.



**Фиг. 15.** Зъб 12 преди лазерната ретракция



**Фиг. 17.** Хистологичен препарат на гингивална тъкан, обработена с диоден лазер. Наблюдава се многослоен плосък епител с акантоза и наличие на изразени коагулативни изменения в субепителна съединителна тъкан в резултат на термално въздействие.

#### Резултати и обсъждане

Керамичният борер е средство за хирургична гингивална ретракция. Неговите предимства са, че той е лесен за употреба, за работата с него не е необходимо наличие на допълнително оборудване. Той изрязва само меките тъкани, без да засяга твърдите зъбни тъкани. Негов основен недостатък е наличието на обилно кървене и недостатъчната хемостаза, което може да наложи отлагането на отпечатването на протезното поле за следващото посещение. Изрязването с помощта на хирургичен лазер е по-бързо, поудобно и с по-добър хемостатичен ефект в сравнение с метода с керамичен борер.

Възстановяването на тъканите е ускорено поради това, че лазерите намаляват количеството бактерии в областта на полето и имат добро оздравително и регенеративно действие, особено комбинирани с метода на фотодинамична дезинфекция. (7), (8)

### **Изводи**

При лазерното изрязване на гингивата при дълбоко фрактурирани зъби отпечатъкът може да бъде снет в същото посещение, докато при ретракция с керамичен борер недобрата хемостаза може да компроментира точния отпечатък. (9)

### **Библиография**

1. Кисов, Хр. Изпиляване на зъбите за керамични и металокерамични коронки. Индекс, София, 2000, Гл. 4, с. 51: 55-56
2. Кисов, Хр. Отпечатъчни материали и методи в неподвижното зъбопротезиране. Индекс, София, 1998, с. 129-134
3. Кисов, Хр., Р. Казакова, А. Влахова. Съвременни схващания за подготовката на венечната стена. В какво се изразяват новостите? СДК и НУС, 2015, vol. 14, бр. 1, с. 7-11.
4. Кисов Хр., Р. Казакова. Инфузионна техника за преместване на венечната стена. СДК и НУС, 2015, vol. 14, бр. 1, с. 13-15.
5. Томов Г., Хр. Кисов, Е. Попова, Р. Казакова. Разкриване на дълбоко подвенечно разположени препарационни граници с лазер. СДК и НУС, 2015, vol. 14, бр. 1, с. 24-16
6. Кисов, Хр. Експериментални, лабораторни и клинични проучвания за приложението на въглероднодвукисния и неодимов лазер в протетичната стоматология и ортодонтията. Дисертация за присъждане на научна степен „Кандидат на медицинските науки“. Висш медицински институт – Пловдив, Катедра по протетична стоматология, Пловдив, 1992, с. 16.
7. VlahovaA, Kissov C, Popova E, KazakovaR, Todorov R. Photodynamic method of denture disinfection. Paripex-Indian Journal of Research, Dec 2014, 3 (12): 95-96, ISSN - 2250-1991 95.
8. Влахова, А. Възможности за приложението на фотодинамичната терапия в протетичната дентална медицина. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“. Висш медицински институт – Пловдив, Катедра по протетична дентална медицина, Пловдив, 2011, с. 58.
9. Convissar, RA. Principles and practice of laser dentistry. Ed. 2. Elsevier Mosby, 2015

### **Адрес за кореспонденция**

д-р Рада Казакова  
Пловдив 4000  
Бул. „Христо Ботев“ 3  
Факултет по дентална медицина, МУ – Пловдив  
Катедра „Протетична дентална медицина“  
Email: radakazakova@gmail.com

# Лечение на декубитални язви след подвижно протезиране с помощта на лазерна фотодинамична терапия с EmunDo® (индоцианиново зелено). Клиничен случай

*P. Казакова<sup>1</sup>, A. Влахова<sup>1</sup>, Г. Томов<sup>2</sup>, Д. Шопова<sup>1</sup>, M. Христозова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Пародонтология и ЗОЛ“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Декубиталните язви след подвижно протезиране са често срещан проблем, който е свързан с болки, невъзможност за носене на подвижните протези, затруднено хранене, повищено слюноотделение, затруднен говор. Те представляват афтозни улцерации с нарушения на целостта на лигавицата, покрити с фибринозен налеп, около които има въпалителен вал. Етиологията за появата на декубитални язви при подвижното протезиране е свързана с травма от неточни или неудобно протези. За да се премахне декубиталната язва, трябва да се отстрани причинения фактор. С цел по-бързо оздравяване се прилагат различни средства за туширане, които имат антибактериално, седативно и/или покривно действие.

## Цел

Целта на настоящето изследване е да опише нов метод за лечение на декубитални язви с помощта на лазерна фотодинамична терапия. (1), (2)

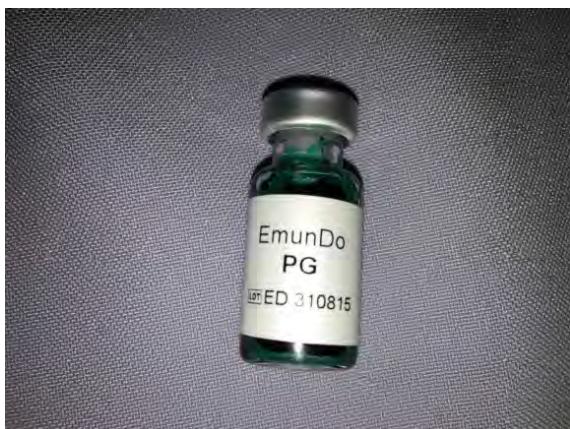
## Материали и методи

При пациент с подвижни протези, довели до декубитални язви, се извършва прецизно ажустиране на протезите, тре-

тиране наувредените участъци с индоцианиново зелено и инфрачервен лазерен източник (диоден лазер) с дължина на вълната 810 nm, на разстояние от 4.5 mm и на импулсен режим с мощност 200 mW. Обльчване в продължение на 30 sec, при което се получава насitenост на енергията (fluence) със стойност 55 J/cm<sup>2</sup>. За контролни групи служат декубитални язви, които не се третират или на които се прилага само нискочестотна лазерна терапия (LLLT – low-level laser therapy). (3)



**Фиг. 1.** Опаковката с индоцианиново зелено, която се състои от две шишета – с багрило на прах и десилирана вода, дозаторна спринцовка, игла за изтегляне на разтвора и канюли за насяне



**Фиг. 2.** Разтвор на индоцианиново зелено след смесването на двете съставки



**Фиг. 3.** Дозаторна сприцовка за по-лесно нанасяне



**Фиг. 4.** Диоден лазер с дължина на вълната 810 nm и мощност 200 mW в импулсен режим



**Фиг. 4.** Пациент с неточна добра частична протеза и няколко декубириални разяззвания



**Фиг. 5.** Третиране с индоцианиново зелено и обльчване с диоден лазер



**Фиг. 6.** Прилагане на нискочестотна лазерна терапия (LLLT) с цел сравнение на резултатите



**Фиг. 7.** Нетретирана декубитална язва на същия пациент, служеща като контрола



**Фиг. 8.** Отличен оздравителен процес седмица след наартикулирането и третирането



**Фиг. 9.** Оздравяване се наблюдава и при нетретираните зони, макар и по-бавно

## Резултати

Предимството на терапевтичната лазерна светлина е, че тя стимулира естествените биологични процеси и повлиява основно клетките с ниско ниво окислително-редукционни процеси. Клетка в ниско окси-редукционно състояние е с кисело pH, но след лазерното обльчване клетката става по-алкална и способна да функционира оптимално. Здравите клетки не могат да увеличат значително своя окислително-редукционен потенциал, следователно няма да реагират значително на лазерната енергия, докато клетки в ниско окислително-редукционно състояние ще бъдат стимулирани. *Фотоактивираната дезинфекција – ФАД (photoactivated disinfection)* с лазер е метод, който вече е навлязъл и се използва за третиране на пародонтални джобове, дълбоки карииозни лезии и инфицирани коренови канали. Лазерът трябва да работи в рамките на дължината на погълщане на използваното багрило, а дължините са вълните са обикновено в червения спектър, с изходяща мощност между 50 и 100 mW. Избраният оцветител се прилага и се оставя да дифундира за няколко минути, след което се прилага лазерно обльчване. Могат да се наблюдават преходни оцветявания в областта на зъбните тъкани, гингивата или лигавицата.

При *фотодинамична терапия (photodynamic therapy)* (4) се използва или „студен“ (нискочестотен) лазер, или традиционен лазер с дължина на вълната, абсорбираща се от пигмента (в случая диоден). Дължините на лазера се привличат от багрилото и взаимодействват с него, разрушавайки мембрани на бактериалните клетки. Светлинната енергия активира багрилото, взаимодейства с

вътреклетъчния кислород и унищожава бактериите чрез липидна пероксидация и разрушаване на мембраната. (5), (6), (7), (8)

Индоцианиновото зелено в комбинация с терапевтичните дължини на лазера има широк спектър на действие и влияе върху Грам(+), Грам(-) микроорганизми, както и върху *Candida albicans*. Ето защо прилагането на този нов метод за третиране на декубитални язви има много по-бърз и благоприятен ефект в сравнение с другите. (9)

### **Изводи**

Лазерите имат разнострани приложения в протетичната дентална медицина. (10), (11), (12) Фотодинамичната терапия на декубитални язви е иновативно и ефикасно приложение, което има бърз и благоприятен ефект при тяхното лечение. Ефектът е оздравяващ, биостимулиращ и възстановяващ. Багрилото действа на увредените тъкани и патогенните микроорганизми, без да уврежда здравите.

### **Библиография**

1. Кисов, Хр. Експериментални, лабораторни и клинични проучвания за приложението на въглероднодвуокисния и неодимов лазер в протетичната стоматология и ортодонтията. Дисертация за присъждане на научна степен „Кандидат на медицинските науки“. Висш медицински институт – Пловдив, Катедра по протетична стоматология, Пловдив, 1992, с. 16.
2. Влахова, А. Възможности за приложението на фотодинамичната терапия в протетичната дентална медицина. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“. Висш медицински институт – Пловдив, Катедра по протетична дентална медицина, Пловдив, 2011, с. 58.
3. Convissar, RA. Principles and practice of laser dentistry. Ed. 2. Elsevier Mosby, 2015
4. Vlahova A, Kissov C, Popova E, Kazakova R, Todorov R. Photodynamic method of denture disinfection. Paripex-Indian Journal of Research, Dec 2014, 3 (12): 95-96, ISSN - 2250-1991 95.
5. Amat, A., J. Rigau, R. Nicolau, et al. Effect of red and near-infrared laser light on adenosine triphosphate (ATP) in the luciferine-luciferase reaction. J Photochem Photobiol A Chem, 2004, 168(1-2):59-65
6. Yamamoto, Y., T. Kono, H. Kotani, et al. Effect of low-power laser irradiation on procollagen synthesis in human fibroblasts. J Clin Laser Med Surg, 1996, 14(3):129-132
7. Almeida-Lopes, L., J. Rigau, R. Zângaro, et al. Comparison of the low-level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblast proliferation using different irradiance and same fluency. Laser Surg Med, 2001, 29:179:184
8. Hamblin, MR. The role of nitric oxide in PBM. Proc SPIE, 2008 (BiOS), 6846:1
9. Fekrazada, R., APB Mir, VG Barghid, M. Shams-Ghahfarokhiea. Eradication of *C. albicans* and *T. rubrum*with photoactivated indocyanine green,Citrus aurantifolia essential oil andfluconazole. Photodiagnostic and photodynamic therapy, 2015 (12):289-297
10. Кисов, Хр., Р. Казакова, А. Влахова. Съвременни съвръзания за подготовката на венечната стена. В какво се изразяват новостите? СДК и НУС, 2015, vol. 14, бр. 1, с. 7-11.
11. Кисов Хр., Р. Казакова. Инфузиона техника за преместване на венечната стена. СДК и НУС, 2015, vol. 14, бр. 1, с. 13-15.
12. Томов Г., Хр. Кисов, Е. Попова, Р. Казакова. Разкриване на дълбоко подвенечно разположени препарационни граници с лазер. СДК и НУС, 2015, vol. 14, бр. 1, с. 24-16

### **Адрес за кореспонденция**

Д-р Рада Казакова

Пловдив 4000

Бул. „Христо Ботев“ 3

Факултет по дентална медицина, МУ – Пловдив

Катедра „Протетична дентална медицина“

Email: radakazakova@gmail.com

# Биопсия на слюнчени жлези при синдром на Sjögren – има ли безусловни индикации?

Георги Томов<sup>1</sup>, Мартин Кръстев<sup>2</sup>, Атанаска Тонева<sup>2</sup>, Свилена Друмева<sup>2</sup>,  
Димитрий Стайков<sup>3</sup>, Мария Панчовска<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Катедра по пародонтология и заболявания на оралната лигавица, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Кръжок „Вътрешни болести и заболявания на оралната лигавица“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>3</sup>Катедра по обща и клинична патология и съдебна медицина, Медицинки факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>4</sup>Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицинки факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Синдромът на Sjögren е системно заболяване с неизвестна етиология, което протича с хронично автоимунно възпаление на езокринните жлези, развитие на паренхиматозен сиалоаденит, ксеростомия и сух кератоконюнктивит. Вторичният синдром на Sjögren засяга слюнчените и слъзните жлези, като се развива при 5% до 25% от болните със системни заболявания на съединителната тъкан – най-често при ревматоиден артрит, автоимунни заболявания на черния дроб, щитовидната жлеза и други органи и системи. Разпространението на болестта е 10 пъти по-често при жените. Ангажира до 2% възрастното население и остава недиагностицирано в почти 50% от случаите, въпреки клиничните прояви. Диагнозата обичайно закъснява средно с 6 – 8 години.

Ревматоидният артрит е автоимунно заболяване с неизвестна етиология, кое то се характеризира с хроничен ерозивен артрит и системно възпалително поражение на вътрешните органи. Честотата сред възрастното население достига 2%. Жените боледуват 2 до 3 пъти по-често спрямо мъжкия пол.

**Табл. 1.** Вторичен синдром на Sjögren и асоцииране с други заболявания (1)

- Scleroderma
- Systemic Lupus erythematosus
- Rheumatoid arthritis
- Polyarteritis nodosa
- Mixed cryoglobulinemia
- Undifferentiated connective tissue disease (mixed connective tissue disease)
- Primary biliary cirrhosis
- Polymyositis /dermatomyositis
- Thyroiditis
- Chronic hepatitis C
- Fibromyalgia syndrome
- Lymphoma
- Waldenstrom's macroglobulinemia

Вторичният синдром на Sjögren при ревматоиден артрит протича с увеличение на слюнчените и слъзните жлези, сухота в устата и очите, феномен на Рейно, пурпура, повишена СУЕ, хипергамаглобулинемия. Характерно за синдрома на Sjögren е развитието на малигнени лимфопролиферативни заболявания. Лимфоидните инфильтрати в жлезните структури синтезират първоначално поликлонални имуноглобулини – основно клас IgA и IgG. По-късно, при 15% – 20% от болните, поликлоналният

синтез на антитела преминава в олиго- и моноклонален (основно IgG и IgM) с развитие на различни форми на неходжкинови лимфоми. (2)

Диагностичните критерии за синдром на Sjögren са ревизирани от ACR (Американски колеж по ревматология), EULAR (Европейска лига за борба с ревматизма) и Американско-Европейската консенсусна група и включват:

1. Сухота в устата – ксеростомия.
2. Сухота в очите – ксерофталмия.
3. Тестове за обективизиране на намалената слъзна секреция – тест на Schirmer, тест сベンгалско розово или флуоресцин – за keratitis punctata.
4. Тестове за обективизиране на намалената слюнчена секреция и промените в слюнчените жлези – сиалография, сцинтиграфия, нестимулирана слюнчена секреция.
5. Биопсия на малки слюнчени жлези от добра устна с focus score над 1.

6. Имунологични тестове с позитивни антитела: ревматоиден фактор – RF, антинуклеарни антитела – ANA, антитела към Ro/SS A и La/SSB антигени. (3, 4)

В 5% до 10% от болните със синдром на Sjögren се развиват лимфоми, което е по-често при първичните форми на болестта (5). Характерно е следното:

1. Лимфомите имат най-често екстрадонална локализация.
2. Засягат се слюнчените и слъзните жлези.
3. Трети по локализация на лимфома са белите дробове.
4. Лимфоми се развиват при продължителен ход на болестта – обично над 10 години.
5. Развиват се различни форми на В-клетъчен тип неходжкинов лимфом и MALT – лимфоми (асоциирани с мукоз-

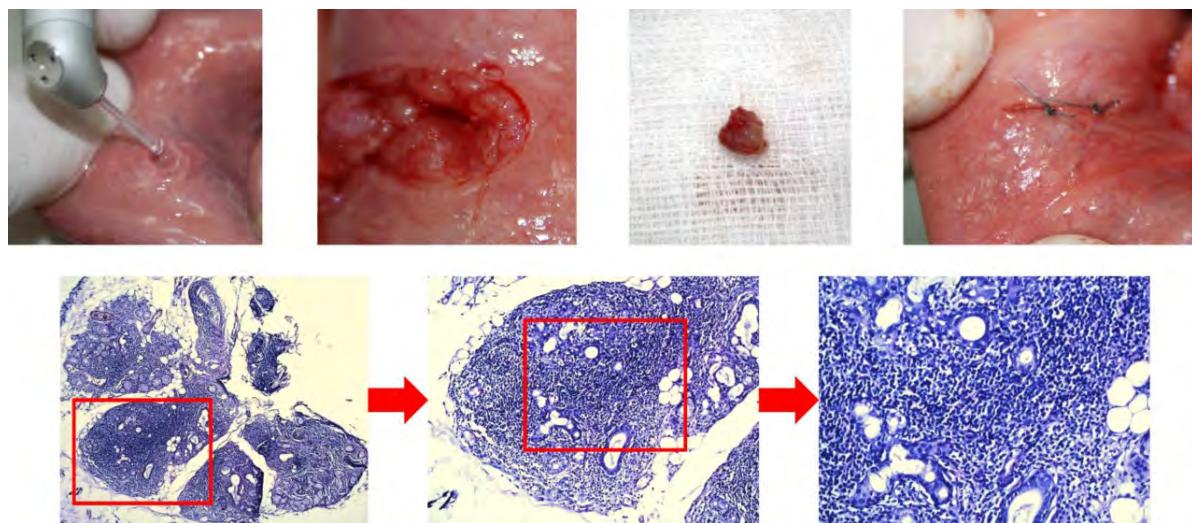
ната тъкан).

Представяме болната Й. Г. В. на 72 години, която от три години има прогресиращи ксеростомия и ксерофталмия, а от 12 години е с доказан серопозитивен ревматоиден артрит без системни прояви. Като придружаващи заболявания пациентката има глаукома и операция на лявото око за сенилна катаракта. Дясната паротидна жлеза е оперирана в юношеска възраст и е наличен обширен цикатрикс в съответната зона. Болната е лекувана несистемно с НСПВС и кратки курсове с Медрол 4 mg дневно, което лечение самоволно е спирала.

Осъществените кръвни тестове показват лек анемичен синдром: Hb – 107 g/l, Er – 3,2 T/l, ускорено СУЕ – 48 mm и повишен CRP – 29,6 g/l. Останалите показатели не дават съществени отклонения. В обсъждането на болната се имаше предвид:

1. Съпътстващите очни заболявания и операции, които компрометират диагностичните тестове.
2. Предходната операция на дясна паротидна жлеза с последваща намалена слюнчена секреция
3. Имунологичните отклонения с позитивен ревматоиден фактор и анти-Ro/SS-A антитела, които не са достатъчни за поставяне на диагнозата синдром на Sjögren.

Осъществената с Er:YAG лазер биопсия на малки слюнчени жлези от добра устна, предпочетена пред класическата биопсия поради лошо контролирана артериална хипертония, представлява минимално инвазивен и индикаторен диагностичен тест. Хистологичната находка е в подкрепа на диагнозата вторичен синдром на Sjögren при ревматоиден артрит.



**Фиг. 1.** Етапи от биопсията на малки слюнчени жлези от добра устна и хистологична находка с лимфоплазмоцитна инфильтрация и focus score > 1

### Обсъждане

Навременната диагноза на синдром на Sjögren има отношение към лечението на болестта и прогнозата, поради повишен рисък за развитие на неходжкинови лимфоми (6).

Поради изразената В-клетъчната хиперактивност при пациентите се прилага лечение с анти-В клетъчна терапия, като се потиска образуването на антитела, повлияват се жлезните и извънжлезни прояви и се снижава болестната активност.

В последните години при пациентите със синдром на Sjögren се проучва интензивно лимфом-ангиогенезата и повишият релативен рисък относно развитие на неходжкинови лимфоми, както и на MALT-лимфоми на слюнчените жлези и гастро-интестиналния тракт.

Като предиктори за повишен рисък относно развитие на лимфоми при синдром на Sjögren са доказани (2):

- а/ рецидивиращото увеличение на паротидни жлези
- б/ криоглобулинемия
- в/ нисък комплемент (C3 и/или C4)

г/ лимфопения

д/ персистиращи антитела – Ro, La, RF или повишен ANA титър

е/ висока болестна активност

Продължава да се обсъжда съществуването на различни фенотипове пациенти със синдром на Sjögren. Относно критериите за диагноза и тяхното ревизиране, с най-висока сензитивност и специфичност остават:

1. Биопсия на малки слюнчени жлези от добра устна.
2. Серологичните маркери на болестта и тяхното персистиране – антителата към Ro, La антигени и ревматоиден фактор (6).

Синдромът на Sjögren е хетерогенна болест с широк спектър от клинични и серологични прояви, с неизвестна етиология и сложна автоимунна патогенеза.

Навременната диагноза и адекватно лечение могат да подобрят качеството на живот, да предотвратят инвалидизирането на пациентите и развитието на малигнени лимфопролиферативни заболявания.

## **Библиография**

1. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (5): 839-44.
2. Papageorgiou A, Voulgarelis M, Tzioufas AG. Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in Sjogren syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (7): 641-9.
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (6): 554-8.
4. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjogren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2013; 12 (3): 416-20.
5. Hammenfors DS, Brun JG, Jonsson R, Jonsson MV. Diagnostic utility of major salivary gland ultrasonography in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (1): 56-62.
6. Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, Bombardieri S. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a critical review. *J Autoimmun* 2012; 39 (1-2): 9-14.

# Влияние на дебелината на керамиката върху цвета на CAD/CAM мостови конструкции (клиничен случай)

A. Влахова, B. Хаджигаев, P. Казакова, T. Божкова, Ст. Златев

Катедра по протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Керамиките на основата на циркониев диоксид са с изцяло кристална структура и се характеризират с висок опацитет (1). През последните няколко години са разработени такъв тип керамики с повишена транспарентност, например DDcubeX2, Dental Direct (2) (Фиг. 1).

## Цел

Целта на настоящата публикация е да илюстрира отражението на дебелината на керамичния слой върху цвета на мостовите тела и мостокрепителите на CAD/CAM мостови конструкции, изра-

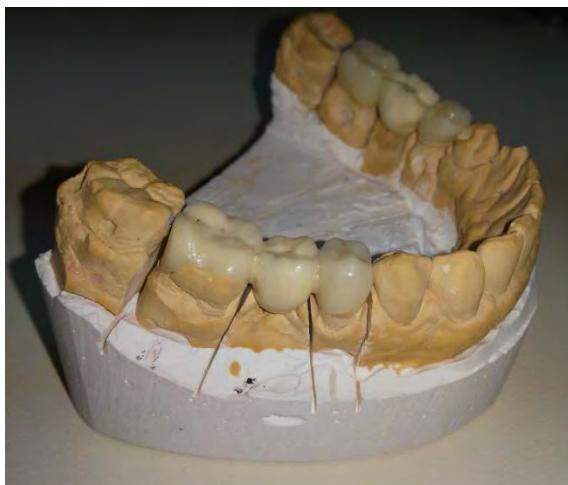
ботени от керамика на основата на циркониев диоксид с повищена транспарентност.

## Материал и методи

Представен е клиничен случай с две тричленни мостови конструкции, изработени от DDcubeX2, Dental Direct в дисталните участъци на съзъбието. Възстановяването вдясно е конструирано с медиален мостоносител цяла обвивна корона и дистален мостоносител ендокорона (Фиг. 2), а това вляво – с класически мостокрепители обвивни корони (Фиг. 3).



**Фиг. 1.** Керамика DDcubeX<sup>2</sup>, Dental Direct монтирана в камерата на CAM установката.



**Фиг. 2.** Керамична CAD/CAM мостова конструкция с медиален мостоносител цяла обвивна корона и дистален мостоносител ендокорона



**Фиг. 3.** Керамична CAD/CAM мостова конструкция с мостокрепители цели обвивни корони

### Резултати и обсъждане

DDcubeX<sup>2</sup>, Dental Direct съдържа 55% циркониев диоксид в тетрагонална форма и 45% циркониев диоксид в кубична форма, което определя по-високата прозрачност на материала, в сравнение с конвенционалните керамики на основата на циркониев диоксид (3).

Визуално се установява разлика в цветовото съответствие между мостови-

те тела и крепителите поради разликата в дебелината на керамичния слой. Това несъответствие е по-малко при мостокрепителя ендокорона поради по-голямата дебелина на материала.

Транспарентността (прозрачността) е физично свойство на материалите, отразяващо способността им да пропускат светлинните вълни. За прозрачност се говори, когато почти цялото количество падаща светлина преминава през облъчваното тяло. Това качество на практика се проявява с възможността да се вижда през прозрачното тяло (4). Върху окончательния цвет на транспарентните керамични конструкции оказват влияние както цвета на подлежащите зъбни тъкани, така и цвета на използвания цимент (5).

### Изводи

Керамиките на основата на циркониев диоксид с висока транспарентност са подходящи за единични възстановявания. Използването им за мостови конструкции води до разлика в цвета на мостовите тела и мостокрепителите, в резултат от различната дебелина на керамиката, което само до около 10% може да се повлияе от цвета на композитния цимент (6).

### Библиография

1. Кисов, Хр. Керамични фасети. Клиничен и лабораторен протокол. Непрекъснато усъвършенстване ЕОД, София, 2008.
2. [www.dentaldirekt.com/index.php/products/cad-cam-blanks/dd-cubex.html](http://www.dentaldirekt.com/index.php/products/cad-cam-blanks/dd-cubex.html)
3. [www.dentalproductsreport.com/lab/article/new-zirconia-engineered-blow-your-mind](http://www.dentalproductsreport.com/lab/article/new-zirconia-engineered-blow-your-mind)
4. Кисов, Хр. Стоматологична керамика. Част I. Основни принципи, материали и инструментариум. Индекс, София, 1997, с. 49-50.
5. Shillingburg H et al. Fundamentals of Fixed Prosthodontics. Fourth Edition. Quintessence Publishing Co, 2012.

6. Кисов, Хр. Стоматологични цименти и техники за фиксиране на протезните конструкции. Непрекъснато усъвършенстване ЕООД, София, 2008.

**Адрес за кореспонденция**

доц. д-р Ангелина Влахова, д.м.  
Катедра по протетична дентална медицина,  
Факултет по дентална медицина,  
Медицински университет – Пловдив  
e-mail: a\_vlahova@yahoo.com

# Дентален страх в периода на средна детска възраст – роля на родителите, пола и възрастта

Мария Шиндова<sup>1</sup>, Ани Белчева<sup>1</sup>, Жени Райчева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Детска дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Влиянието на редица фактори с различен произход за възникването и развитието на детския дентален страх се определят от неговата мултифакторна етиология<sup>1</sup>. Най-общо можем да ги разгледаме като персонални, социални и фактори на денталната среда<sup>2</sup>. Преобладаващият брой изследвания в специализираната литература акцентират върху влиянието на пола и възрастта като фактори за индивидуални различия, асоциирани с детския дентален страх<sup>3-6</sup>. Все по-голямо значение се отдава и на ролята на социалния фактор – родител при психологочно повлияване на децата<sup>7</sup>. Прегледът на научните проучвания, изследвали тези зависимости, показва, че мненията на авторите за влиянието на персоналните и социалните фактори в различни възрастови периоди са противоречиви<sup>3-6</sup>.

## Цел

Целта на това изследване е да проучи нивото на дентален страх в периода на средна детска възраст и ролята на персоналните и социални фактори за развитието му.

## Материал и методи

Настоящото изследване включва 67 деца на възраст между 6 и 12 години и техните родители, случайно подбрани при посещението им в катедрата по ДДМ, Пловдив. Чрез специално изготвен

въпросник изследваният контингент се проучва относно пол, възраст идентален страх на децата, дентална тревожност на родителите, проведена предварителна подготовка на детето за лечението от родителите. За самооценка на денталния страх на децата се използва картичен модифициран вариант на Скалата за изследване на детския страх – дентална подскала (Children's Fear Survey Schedule-Dental Subscale, CFSS-DS)<sup>8</sup>. Инструментът се състои от 15 въпроса, които се отнасят до различни фактори на денталната среда. За всеки въпрос отговорите са означени с лица и цифри от 1 до 5, съответстващи на степените на дентален страх (фиг. 1). Крайният резултат на CFSS-DS е от 15 до 75 точки.

За оценка на тревожността на родителите е използвана скала за оценка на денталната тревожност на Corah (DAS)<sup>9</sup>. Според получения резултат се определят 3 степени на дентална тревожност:

- I степен – липсваща или слаба тревожност – 0÷8 точки;
- II степен – умерена тревожност – 9÷12 точки;
- III степен – висока тревожност – 13÷20 точки.

Получените резултати се нанасят в работни таблици и се обработват с помощта на статистическа програма SPSS, версия 19.0.

Въпрос №	Как се чувстваш, когато.....	😊	😊	😐	🙁	🙁
1.	отиваш на зъболекар	1	2	3	4	5
2.	отиваш на доктор	1	2	3	4	5
3.	видиш инжекция	1	2	3	4	5
4.	някой ти преглежда устата	1	2	3	4	5
5.	трябва да си отвориш устата	1	2	3	4	5
6.	непознат те докосва	1	2	3	4	5
7.	някой те наблюдава	1	2	3	4	5
8.	зъболекарят ще използва машинката си	1	2	3	4	5
9.	видиш машинката на зъболекаря	1	2	3	4	5
10.	чуеш звука на машинката на зъболекаря	1	2	3	4	5
11.	някой поставя инструменти в устата ти	1	2	3	4	5
12.	си мислиш, че ще се задушиш	1	2	3	4	5
13.	отиваш в болница	1	2	3	4	5
14.	видиш хора с бели манти	1	2	3	4	5
15.	зъболекарят ти почиства зъбите	1	2	3	4	5

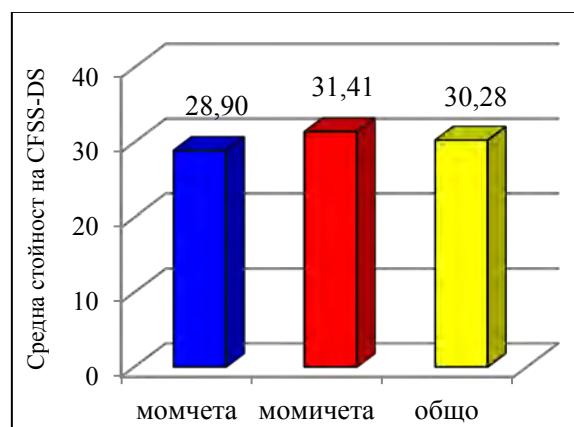
**Фиг. 1.** Картинен модифициран вариант на Скалата за изследване на детския страх – дентална подскала.

### Резултати и обсъждане

Средната възраст на децата в изследвания контингент е  $7.87 \pm 1.80$ , а половото разпределение е както следва: 37 момичета (55.2%) и 30 момчета (44.8%).

Анализът на нашите резултати сочи, че средната стойност на CFSS-DS по самооценка на децата е  $30.28 \pm 1.17$ . При момичетата средната стойност на CFSS-DS е  $31.41 \pm 9.54$ , а при момчетата  $28.90 \pm 9.63$  (фиг. 2). Сравнението между отговорите на двата пола показва по-голям страх при момичетата, но без да се установи статистически значима разлика ( $p > 0.05$ ). Нашите резултати отбелоязват липсващ до слабо проявен страх сред проучваните пациенти. Получените от нас данни за средни стойности са близки до тези от изследвания, проведени в Сингапур, Канада и Япония<sup>10</sup>. Посочените проучвания, както и други подобни, демонстрират полово установена разлика в нивата на страхъ със значително повисока степен на страх при момичетата<sup>14</sup>. Нашите данни по отношение на по-

ловите различия потвърждават данни от проучване на Raj и съавт., че липсва статистически значима разлика в нивата на страх между двата пола<sup>12</sup>. Според Church и Stone емоциите, определени от пола, се появяват едва след 12-годишна възраст, което обяснява получените данни според възрастовия интервал на изследвания контингент<sup>13</sup>.



**Фиг. 2.** Средни стойности на CFSS-DS на изследваните деца общо и по пол

При анализиране на влиянието на изследваните персонални и социални фактори върху детския дентален страх изс-

ледваният контингент е разделен на две групи според резултата на CFSS-DS по самооценка: деца с липсващ или слаб страх (CFSS-DS < 32) и деца с умерен или силен страх (CFSS-DS ≥ 32). Разпределението на децата с липсващ и слаб и умерен и силен дентален страх, според изследваните фактори са представени в таблица 1.

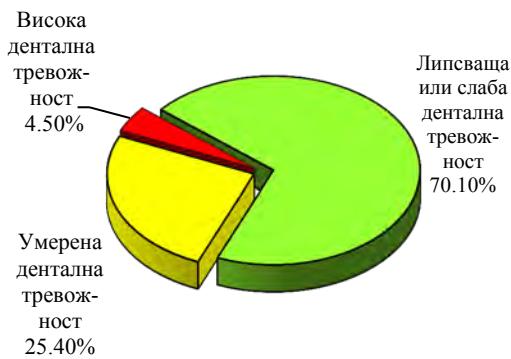
При изследването за ролята на възрастта като рисков фактор за дентален страх са формирани две групи – 6 – 9 г. и 10 – 12 г. Съпоставката по отношение на възрастта на двете групи деца с различна степен на страх показва липса на статистически значими различия ( $p > 0.05$ ). Това означава, че страхът по самооценка не се влияе от възрастта. Публикациите във връзка с възрастта като рисков фактор за дентален страх са противоречиви. Някои автори намират зависимост между понижаване на страха с увеличаването на възрастта<sup>3</sup>. Според други страхът се повишава с възрастта<sup>6</sup>. Някои изследователи не откриват такава зависимост<sup>3</sup>.

Данните от изследването за ролята на пола като рисков фактор за дентален страх показва по-голям относителен дял на момичетата  $61.3\% \pm 0.50$  спрямо този на момчетата  $38.7\% \pm 0.50$  в групата на пациентите с установен страх, но без статистически значими различия ( $p > 0.05$ ). Преобладаващата част от изследванията посочват по-високи нива на страх при момичетата в сравнение с момчетата<sup>3,6</sup>. Някои автори не посочват разлика в нивото на страх между двата пола<sup>5</sup>. Данните от нашето проучване не установяват асоциация на пола с нивото на денталния страх. Те съвпадат с получените резултати от подобни изследвания за същия възрастов период. Тази тенденция е посочена от Paryab и съавт. и Folayan и съавт., които изследват влиянието на пола върху страха на деца в средна детска възраст<sup>4</sup>. Настоящите данни потвърждават установената по-горе липса на статистически значима разлика при съпоставка на общото ниво на страх между двата пола.

**Табл. 1.** Рискови фактори за дентален страх

		Липсващ и слаб страх по CFSS-DS		Умерен и силен страх по CFSS-DS				
Фактор		брой	%	брой	%	OR	95% ID	P
<b>Персоналии</b>	1. Възрастови групи - 6 – 9 г. - 10 – 12 г.	33 2	86.8% 13.2%	25 6	80.6% 19.4%	1.584	0.434÷5.878	0.484
	2. Пол - Мъже - Жени	19 19	50% 50%	12 19	38.7% 61.3%	1.583	0.605÷4.146	0.348
<b>Социални</b>	3. Дентална тревожност на родителите - Липсваща и слаба тревожност - Умерена и висока тревожност	26 11	70.3% 29.7%	21 9	70% 30%	1.013	0.354÷2.901	0.981
	4. Предварителна подготовка на детето - Да - Не	21 14	60.0% 40.0%	19 12	61.3% 38.7%	3.044	1.073÷8.633	0.915

Във връзка с проучване на влиянието на родителите като социален рисков фактор върху детския дентален страх са проследени два фактора: „родителската дентална тревожност“ и „предварителна подготовка на детето от родителя преди визитата“.



**Фиг. 3.** Относителни дялове на родителите според нивото им на тревожност

Разпределението по групи според резултатите при изследване на тревожността е представено на фигура 3. За изследване на връзката родителска тревожност – детски страх, родителите са обединени в две групи – родители с липсваща или минимална тревожност (70.1%) и тревожни родители с умерена и висока тревожност, (29.9%).

Изчисленият критерий на Пиърсън в нашето изследване показва, че родителската тревожност не се асоциира с нивото на страх на децата им ( $p > 0.05$ ). За потвърждаване на тези резултати е приложен и друг статистически анализ – independentt-test за съпоставка на средните стойности на CFSS-DS според оценките на децата (CFSS-DS<sub>c</sub>) в двете обособени групи родители според нивото им на тревожност. След анализа на получените резултати по-горе, CFSS-DS<sub>c</sub> = 30.11 ± 9.56 при родители с липсваща или слаба тревожност и CFSS-DS<sub>c</sub> = 30.70 ± 9.92 при тревожни

родители, се установява липса на статистически значими различия в самооценката на децата между изследваните родителски групи. След детайлен анализ на 45 проучвания, изследващи връзката родителска тревожност – детски страх, Bergé и съавт. потвърждават съществуването ѝ, но при деца до 8-годишна възраст<sup>10</sup>. Получените данни от анализите и възрастта на изследвания контингент ни дават основание да приемем, че денталната тревожност на родителите не влияе върху денталния страх на децата им в периода от 6 до 12 години.

При проследяване на влиянието на предварителната подготовка на децата от родителите за предстоящото посещение се установява, че  $60.6 \pm 0.49\%$  от родителите подготвят децата си за визитата и  $39.4 \pm 0.49\%$  оставят тази роля на денталния лекар. Анализът на резултатите от нашето проучване сочи, че липсва статистически значима разлика между двете групи деца според нивото им на страх в зависимост от предварителната подготовка в къщи ( $p > 0.05$ ). Получените резултати могат да се обяснят с факта, че от една страна много родители не знаят и не използват подходящ начин за подготовката на децата си, а от друга възрастта на изследвания контингент обхваща период на достигане на независима идентичност, критичен за повишаване на увереността в себе си и поставя началото на личностното формиране<sup>13</sup>.

### Изводи

В периода на средна детска възраст преобладаващата част от пациентите демонстрират липсващ или слаб дентален страх. Изследваните персонални (възраст и пол) и социални фактори (роля на родителите) неса водещи за възникване

и развитие на дентален страх на децата в периода от 6 до 12 години. Това се определя от настъпващите когнитивни и социално-емоционални промени в този възрастов период, което води до повишаване на чувството за отговорност и самоконтрол.

### **Библиография**

1. Broeren S., Muris P. The relation between cognitive development and anxiety phenomena in children. *J Child Fam Stud* 2009; 18(6):702-709.
2. Klingberg G, Broberg AG. Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents: a review of prevalence and concomitant psychological factors. *Int J Paediatr Dent*. 2007 Nov;17(6):391-406.
3. Klaassen MA. Child dental fear and quality of life [dis]. Amsterdam: University of Amsterdam;2010.
4. Paryab M, Hosseinbor M. Dental anxiety and behavioral problems: A study of prevalence and related factors among a group of Iranian children aged 6-12. *J Indian Soc Pedod PrevDent* 2013;31:82-6.
5. Raducanu AM, et al. Assessment of the prevalence if dental fear and its causes among children and adolescents attending a department of pediatric dentistry in Bucharest. *OHDMBSC* 2009;8(1):42-49.
6. Tickle M, et al. A prospective study of dental anxiety in a cohort of children followed from 5 to 9 years of age. *Int J Paediatr Dent*. 2009;19(4):225-232.
7. Porritt J, Marshman Z, Rodd HD. Understanding children's dental anxiety and psychological approaches to its reduction. *Int J Paediatr Dent*. 2012;22(6):397-405.
8. Shindova M, et al. Factors in dental environment related to development of child dental fear and parent-child agreement on its evaluation. *Int J Sci& Tech*.2014;4:91-95.
9. Corah NL. Development of a dental anxiety scale. *J DentRes*. 1969;48(4):596.
10. Ten Berge M, et al. Parental beliefs on the origins of child dental fear in The Netherlands. *ASDC J Dent Child*. 2001;68(1):51-4, 12.
11. Krikken JB, et al. Measuring dental fear using the CFSS-DS. Do children and parents agree? *Int J Paediatr Dent*. 2013;23(2):94-100.
12. Raj S, et al. Evaluation of Dental Fear in Children during Dental Visitusing Children's Fear Survey Schedule – Dental Subscale. *Int J ClinPediatri D* 2013;6(1):12-15
13. Eccles JS. The development of children ages 6 to 14. The Future of children. When school is out. Fall 1999;9(2):30-44.

### **Адрес за кореспонденция**

д-р Мария Шиндова  
Телефон: +359 898 390 935  
гр. Пловдив, бул. „Христо Ботев“ 3  
e-mail: mariya.shindova@gmail.com

# Качеството на живот като фактор на съвременната концепция за орално здраве в детска възраст

---

*Михаил Онов, Ани Белчева*

Катедра „Детска дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

## **Въведение**

Съвременната концепция за орално здраве изисква включване на психосоциалните фактори, като качество на живот, които в съвременното общество са в тясна връзка с човешките взаимоотношения и социалноикономическия статус (СИС). Разработките по темата водят до развитието на концепцията за „Oral Health related Quality of Life“ (OHRQoL) (Качеството на живот, свързано с оралното здраве). Тя включва 4 категории фактори: функционални, психологически, социални и наличие на дискомфорт или болка. Епидемиологичните проучвания, засягащи OHRQoL, обикновено са насочени към клинично проучване и съпоставяне на находките с резултатите от анкетен лист или въпросник. Разработени и утвърдени са редица въпросници, които да оценят качеството на живот.

## **Цел**

Целта на това проучване е да разгледа научната литература през последните 15 години, на тема качеството на живот и връзката му със съвременната концепция за орално здраве в детска възраст.

## **Материал и методи**

Включват се научни изследвания, публикувани на английски език от 2001

до 2016 година, открити по ключови думи: OHRQoL, детска възраст, въпросник. Използвани са бази данни за научна литература PubMed, EBSCO, Wiley Online Library, Biomed Central.

## **Резултати и обсъждане**

OHRQoL представлява „многоизмерна величина, която отразява комфорта на човек по време на хранене, сън и социални контакти, самочувствието му, както и удовлетвореността му от оралното му здраве<sup>1</sup>“. OHRQoL е свързан с функционални, психологически, социални фактори и наличие на дискомфорт или болка (Схема 1).

На базата на получените резултати в различните бази данни, установяваме, че отделните научни разработки разглеждат концепцията за OHRQoL при децата до 18 години спрямо различни нозологични единици – кариес и флуороза<sup>2</sup>, кариес на ранното детство<sup>3</sup>, травми<sup>4</sup>, малоклузията и ортодонтското лечение<sup>5</sup>, темпоромандибуларни отклонения<sup>6</sup>, семеен социално-икономически статус и среда<sup>7</sup>, възможности за лечение под обща анестезия<sup>8</sup>, деца със специални нужди<sup>9</sup>. Някои автори разглеждат OHRQoL спрямо възможностите за оценка и самооценка при децата и родителите<sup>10,11</sup>.



**Схема 1.** Основни фактори, свързани с определяне качеството на живот

Оценяването на OHRQOL като многоизмерна величина представлява голяма трудност поради множеството променливи, които участват в нея. Ето защо голяма част от наличната литература, свързана със съвременната концепция за оралното здраве е насочена към методите за оценка. Тъй като OHRQoL е съставен както от показатели, подлежащи на клинично изследване, така и от данни, които пациентът трябва да попълни на базата на субективното си усещане, оценката става най-често чрез специално разработени въпросници и анкетни карти. Особени трудности се срещат при оценката на качеството на живот при деца поради затрудненото събиране на данни от децата и разликите в самооценката им и оценката на родителите. Ето защо въпросниците за оценка на OHRQoL при деца – Child OHRQoL или CORHQoL, са специално модифицирани и често имат отделни части за деца и за родители.

Един от често използваните въпрос-

ници е Child OIDP (Oral Impact on Daily Performances – Влияние на Оралното здраве върху ежедневието). Този въпросник е създаден от Gherunpong, Tsakos и Sheiman през 2004 година<sup>12</sup> с цел да позволи планиране на лечението чрез оценка на нуждите на децата. С-OIDP съдържа 8 показателя, които оценяват влиянието на оралното здраве върху ежедневните дейности на децата. Разработени са 2 метода за попълване на въпросника – чрез индивидуални интервюта или чрез самостоятелно попълване. С-OIDP е разработен първо на английски, след което е валидиран в Тайланд, а в последствие и в други страни<sup>13, 14, 15, 16</sup>.

Друг използван въпросник е Oral Health Impact Profile (OHIP) (Профил на влияние на оралното здраве), който се приема за един от най-последователните и пълни за идентифициране стойностите на OHRQoL и е широкоизползван за срезови и проспективни проучвания. Въпросникът OHIP се състои от 49 въпроса, разпределени в 7 области: функционални

ограничения, физическа болка, психологочески дискомфорт, физически недъг, ментална неспособност, социална неспособност и социална несгода. Първоначално този въпросник е бил разработен за изследване на възрастни пациенти като Broder и кол.<sup>17</sup> го адаптират за деца и създават COHQP (Child OHIP). Адаптираният въпросник е насочен към родителите и децата и има въпроси, които оценяват едновременно позитивните и негативните аспекти на OHRQoL и затова се смята за иновация в оценяването качеството на живот при деца. COHQP е валидиран и на испански и френски, което още повече увеличава възможностите му за употреба.

CPQ 11 – 14 (Child Perception Questionnaire – Въпросник за възприятието на деца на възраст между 11 и 14 години) е друг въпросник, който измерва степента на засягане на качеството на живот от оралното здраве, докладвано от самите деца на възраст от 11 до 14 години. Състои се от 37 въпроса, разделени в 4 области: орални симптоми, функционални ограничения, емоционално състояние, социално състояние<sup>18</sup>. За улесняване на въпросника и по-широка употреба са създадени и опростени версии, които съдържат съответно 8 и 16 въпроса<sup>19</sup>.

Въпросниците COHQP, CHILD-OIDP, CPQ11-14 са създадени конкретно за деца, защото възприятията на децата и възрастните за влиянието на оралното здраве върху ежедневието е различно. Децата и подрастващите имат много специфично виждане за себе си и за света, което се дължи на фазата на физическо и емоционално развитие, в която се намират. Въпреки това, при изследване на COHQP, може да се наложи да се събере информация и от родителите. Дете-

то може да не е в състояние да попълни някои от инструментите за анализиране на OHRQoL и да осигури пълна информация, поради което родителите се включват като участници в попълването на въпросника. Дори когато отговорите на детето са пълни, влиянието на родителите е от особено значение. Ето защо се препоръчва въпросниците за изследване на COHQP да се попълват от двойка майка – дете<sup>20</sup>. Родителите дават по-точни резултати по отношение на функцията и физическите симптоми, отколкото на тези, свързани с емоционалните и социалните функции.

## Изводи

OHRQoL, и в частност Child OHRQoL, е концепция, която все повече ще навлиза в съвременната медицина. Нейната стойност се базира на задълбоченото изследване на информациите, получена както от клиничното изследване на пациентите, така и от многоизмерното разглеждане на проблемите, които възникват пред пациента, свързани с неговото орално здраве.

## Библиография

1. Rockville, Maryland: US Department of Health and Human Services, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institute of Health; 2000. DHHS Oral health in America: A report of the Surgeon General; p. 7.
2. Do LG, Spencer A. Oral Health-Related Quality of Life of Children by Dental Caries and Fluorosis Experience. Journal of Public Health Dentistry, Volume 67, Issue 3, pages 132–139, Summer 2007
3. Martins-Júnior P, A, Vieira-Andrade R, G, Corrêa-Faria P, Oliveira-Ferreira F, Marques L, S, Ramos-Jorge M, L, Impact of Early Childhood Caries on the Oral Health-Related Quality of Life of Preschool Children and Their Parents. Caries Res 2013;47:211-218
4. Aldrigui JM, Abanto J., Carvalho T., Mendes F., Wanderley M., Bönecker M., Raggio D. Impact of traumatic dental injuries and malocclusions on quality of life of young children;Health and Quality

- of Life Outcomes, 2011, 9:78.
5. Mtaya M., Astrom A., Brudvik P. Malocclusion, psycho-social impacts and treatment need: A cross-sectional study of Tanzanian primary schoolchildren; MC Oral Health BMC series, 2008, 8:14.
  6. Barbosa TS, Leme M., Castelo P., Gavião MBD. Evaluating oral health-related quality of life measure for children and preadolescents with temporomandibular disorder; Health and Quality of Life Outcomes, 2011, 9:32.
  7. Kumar S., Kroon J., Lallooq R. A systematic review of the impact of parental socio-economic status and home environment characteristics on children's oral health related quality of life; Health and Quality of Life Outcomes, 2014, 12:41.
  8. Gaynor WN, Thomson WM. Changes in young children's OHRQoL after dental treatment under general anaesthesia; International Journal of Paediatric Dentistry, Volume 22, Issue 4, pages 258–264, July 2012.
  9. Baens-Ferrer C.; Roseman M.; Dumas H.; Haley S. Parental Perceptions of Oral Health-related Quality of Life for Children with Special Needs: Impact of Oral Rehabilitation Under General Anesthesia. Pediatric Dentistry, Volume 27, Number 2, March/April 2005, pp. 137-142(6)
  10. Barbosa TS, Gavião MBD. Oral health-related quality of life in children: Part I. How well do children know themselves? A systematic review; International Journal of Dental Hygiene, Volume 6, Issue 2, pages 93–99, May 2008.
  11. Barbosa TS, Gavião MBD. Oral health-related quality of life in children: Part III. Is there agreement between parents in rating their children's oral health-related quality of life? A systematic review; International Journal of Dental Hygiene, Volume 6, Issue 2, pages 108–113, May 2008.
  12. Gherunpong S, Tsakos G, Sheiham A: Developing and evaluating an oral healthrelated quality of life index for children; the CHILD-OIDP. Community Dent Health 2004, 21:161-9.
  13. Cortés-Martincorena FJ, Rosel-Gallardo E, Artázcóz-Osés J, Bravo M, Tsakos G. Adaptation and validation for Spain of the Child-Oral Impact on Daily Performance (C-OIDP) for use with adolescents. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010 ;15(1):e106–e111).
  14. Castro R, Cortes M, Leao A, Portela M, Souza I, Tsakos G, et al. Child-OIDP index in Brazil: Cross-cultural adaptation and validation. Health Qual Life Outcomes 2008;6:68.
  15. Tubert-Jeannin S, Pegon-Machat E, Gremeanu-Richard C, Lecuyer M, Tsakos G: Validation of a French version of ChildOIDP index. Eur J Oral Sci 2005, 113:355362.
  16. Bernabé E, Sheiham A, Tsakos G: A comprehensive evaluation of the validity of Child-OIDP: further evidence from Peru. Community Dent Oral Epidemiol 2008, 36:317-325.
  17. Broder HL, Janal M, Wilson-Genderson M, Reisine ST, Phillips C. 31. Reliability and validity of the Child Oral Health Impact Profile. J Dent Res 2005;83(Special Issue A):2652
  18. Jokovic A, Locker D. Validation of the Child Perceptions Questionnaire (CPQ 11-14). J Dent Res 2005;84:649-52.
  19. Jokovic A, Locker D, Guyatt G. Short forms of the Child Perceptions 35. Questionnaire for 11-14-year-old children (CPQ11-14): development and initial evaluation. Health Qual Life Outcomes 2006;4:4.
  20. Jokovic A, Locker D, Guyatt G. How well do parents know their 39.children? Implications for proxy reporting of child health-related quality of life. Qual Life Res 2004;13:1297-307.

#### **Адрес за кореспонденция**

д-р Михаил Онов  
гр. Пловдив  
бул. „Христо Ботев“ 3  
телефон: +359 883 408 940  
e-mail: dr\_m.onov@abv.bg

# Влияние на хиперкапнията върху вариабилността на сърдечната честота в нормоксична и хипоксична среда

Здравко Тарълов, Петър Димов, Анелия Драганова, Кирил Терзийски

Катедра „Патофизиология“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Хипоксично предизвиканата хипервентилация при голяма надморска височина, може да доведе до хипокапния, който намалява стимулацията на дихателния център по време на сън. При спадане на парциалното налягане на въглеродния диоксид ( $p\text{CO}_2$ ) под апнеичния праг, са налице нарушения на дишането по време на сън, проявяващи се най-често като централна сънна апнея (ЦСА) [1]. Добавянето на мъртво пространство към дихателните пътища предизвиква хиперкапния и намалява индекса на централните апнеи по време на сън [2, 3]. Въпреки повлияването на ЦСА, неконтролираната хиперкапния би могла да влоши качеството на съня, поради възбудния си ефект върху централната нервна система (ЦНС) [4]. Освен това, в литературата липсват достатъчно данни за влиянието на хиперкапнията върху вегетативната нервна система (ВНС) при хора, което поставя под съмнение ползата от прилагането на мъртво пространство при пребиваване на голяма надморска височина. Предвид факта, че артериалните хеморецептори са чувствителни, не само към  $p\text{CO}_2$ , но и към парциалното налягане на кислорода ( $p\text{O}_2$ ), може да се предположи, че ефектът на хиперкапнията върху ВНС ще е различен в условия на нормоксия и хипоксия.

## Цел

Да се оцени влиянието на хиперкапнията върху активността на ВНС при млади мъже в нормоксични и хипоксични условия, чрез метода вариабилност на сърдечната честота (ВСЧ).

## Материал и методи

За изпълнение на целта бяха изследвани 12 здрави мъже на средна възраст  $26 \pm 5.1$  години (Mean  $\pm$  SD). Всички те получиха подробна информация за изследването, включваща целта, протокола и тестовете, които ще бъдат проведени. В деня на изследването нито едно от изследваните лица не бе приемало кафе, алкохол или медикаменти, които могат да променят активността на вегетативната нервна система. Бе извършен кратък клиничен преглед. По време на протокола, нито едно от изследваните лица не спомена за притеснителни симптоми или дискомфорт.

Протоколът включващ 4 последователни периода, всеки по 15 минути, с контролирано дишане (Фиг. 1). През първите два периода изследваните лица лежаха на удобен матрак в тиха, добре проветрена стая с постоянна температура и отсъствие на каквito и да било разсеявящи фактори в нормоксични условия (дишайки атмосферен въздух на 130 м надморска височина, град Плов-

див, България). Те бяха инструктирани да останат спокойни, да не се движат или говорят. През първия нормоксичен период дишането беше през sham-маска без допълнително добавено мъртво пространство. Дихателната честота бе контролирана с метроном на 13 дихателни екскурзии в минута. През втория нормоксичен период към маската бе добавено 500 mL мъртво пространство с помощта на пластмасова бутилка с отрязано дъно. Третият и четвъртият период от изследването се провеждаха в хипоксична палатка при запазване на останалите условия на средата. Хипоксичната среда бе постигната с хипоксикатор (AltitudeTech, AltiPro 8850 Summit+, Canada) и съответстваше на 3200 м надморска височина ( $\text{FiO}_2 = 14.0 \pm 1.5\%$ ), без промяна на атмосферното нялагане – нормобарна хипоксия.

Цялата визита беше мониторирана с 4 канален ЕКГ-холтер (H3+, Mortara Instruments, Milwaukee, USA) и капнограф (Life Sense, Nonin, Plymouth, MN USA), като се отчитаха  $\text{pCO}_2$  в издишания въздух, кислородна сатурация, пулсовая и дихателна честота.

След приключване на визитата ЕКГ-записът беше анализиран, а интервалите между отделните сърдечни удари (R-R) извадени в милисекунди с помощта на H-Scribe софтуер (Mortara Instruments,

Milwaukee, USA). ВСЧ бе изчислена с помощта на специализирана софтуерна програма Kubios HRV, Finland, анализирали последните 5 минути в steady-state от всеки период [5]. (Фиг. 1)

Бяха използвани следните показатели от ВСЧ: 1. Времеви анализ – SDNN (стандартна девиация на нормалните сърдечни удари) – показател, отразяващ общата вариабилност; RMSSD – средно квадратичното отклонение на интервалите между последователните сърдечни удари – показател с доказана парасимпатикова генеза; 2. Параметричен анализ (бързи трансформации на Фурье и разделяне по честотни ленти) – тотална мощ (TP), отразяваща общата вариабилност; високи честоти (HF) – с доказана парасимпатикова генеза; ниски честоти (LF) – смесен симпатиков и парасимпатиков произход в абсолютна стойност и нормализирани единици и отношението ниски/високи честоти (LF/HF), като баланс в активността на двета дяла на ВСЧ [6].

Статистическият анализ бе проведен с Paired Sample T-test анализ (SPSS v.17.0). Нормалното разпределение бе проверено с тест на Колмогоров-Смирноф. С цел намалаване на асиметрията в разпределението на данните, абсолютните стойности на честотните ленти бяха трансформирани с натурален логаритъм.



**Фиг. 1.** Експериментален протокол от 4 периода по 15 минути

## Резултати и обсъждане

Добавянето на 500 mL мъртво пространство към дихателните пътища доведе до значително повишение в нивото на издишан въглероден диоксид, както в нормоксични ( $33.7 \pm 4.4$  vs  $41.1 \pm 4.2$  mmHg,  $p < 0.001$ ), така и в хипоксични условия ( $35.8 \pm 4.0$  vs  $39.9 \pm 4.0$  mmHg,  $p < 0.001$ ). Сърдечната честота показва сигнификантно повишение само по време на хипоксичната стимулация ( $61.4 \pm 9.5$  vs  $63.3 \pm 9.8$  уд/мин,  $p = 0.035$ ), но не и в нормоксия ( $62.6 \pm 9.3$  vs  $62.8 \pm 9.4$  уд/мин,  $p = 0.891$ ). След проведенния анализ на ВСЧ се установи, че увеличеното мъртво пространство в нормоксични условия води до повишаване на RMSSD, lnTP и lnHF, както и понижаване на LF/HF. Тази тенденция се запази и по време на изследването в хипоксична среда, като промените бяха значително по-слабо изразени (Таблица 1).

Резултатите от нашето проучване показваха, че добавянето на 500 mL мъртво пространство повишава  $\text{pCO}_2$  в издишания въздух, както в нормоксични, така и

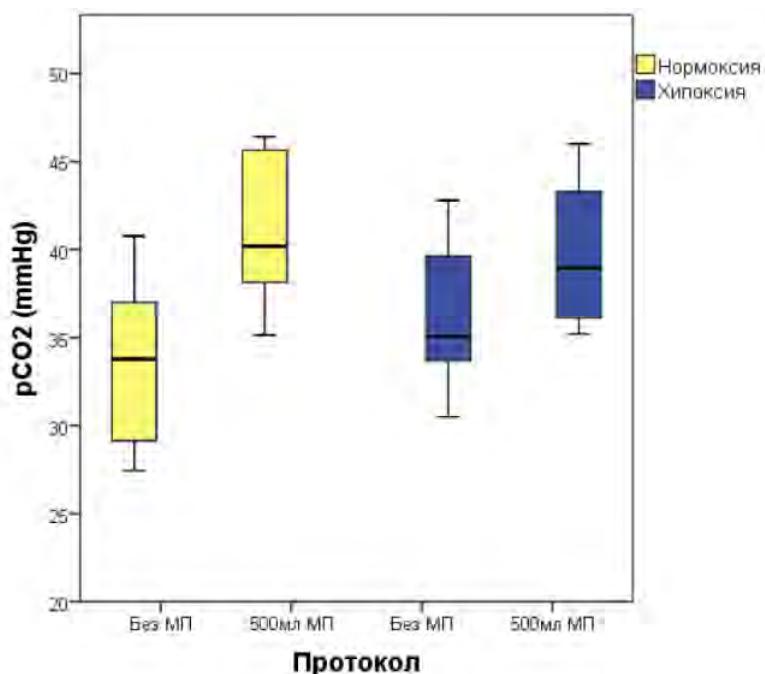
в хипоксични условия (Фиг. 2), но сърдечната честота се повишава статистически значимо само в хипоксична среда. Хиперкапният довежда и до промени в активността на ВНС, измерена чрез ВСЧ – увеличение, както на времевите (RMSSD), така и на честотните показатели (lnTP, HF) (Фиг. 3) и понижение в отношението симпатикова/парасимпатиковата активност (LF/HF).

Увеличението на ВСЧ в нормоксични условия е в съгласие с резултатите от предходни проучвания [7, 8]. Тази находка не се интерпретира като чиста парасимпатикова активация, а по-скоро като последствие от усилената синусова аритмия. Последната вероятно е резултат от повишение в дихателния обем, а не на тахипнея, предвид контролираната дихателна честота в нашия протокол. Алтернативно обяснение за повишението на парасимпатиковите показатели би могло да бъде активирането на барорефлексния механизъм, в резултат от хиперкапничната периферна вазоконстрикция [9].

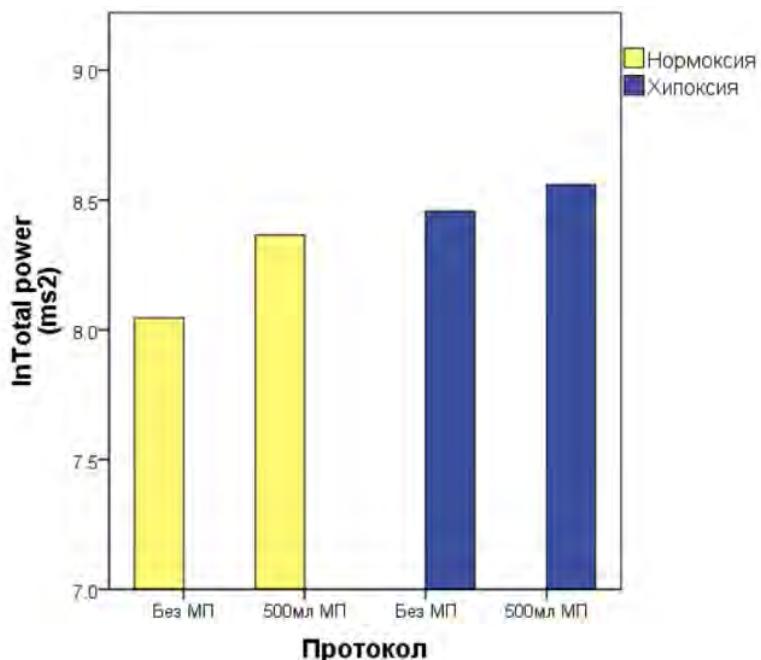
**Табл. 1.** Сравнение на резултатите от ВСЧ без и с мъртво пространство (МП) в нормоксични и хипоксични условия

Параметър	Нормоксия без МП	Нормоксия с МП	p	Хипоксия без МП	Хипоксия с МП	p
SDNN (ms)	$63.5 \pm 21.5$	$72.2 \pm 23.2$	0.160	$74.8 \pm 23.4$	$78.5 \pm 16.7$	0.277
RMSSD(ms)	$54.1 \pm 28.0$	$67.6 \pm 23.0$	0.035	$58.3 \pm 25.4$	$64.4 \pm 23.4$	0.023
lnTP ( $\text{ms}^2$ )	$8.0 \pm 0.7$	$8.4 \pm 0.6$	0.045	$8.5 \pm 0.7$	$8.6 \pm 0.5$	0.607
lnHF ( $\text{ms}^2$ )	$6.7 \pm 1.0$	$7.3 \pm 0.7$	0.004	$7.0 \pm 0.8$	$7.3 \pm 0.6$	0.063
lnLF ( $\text{ms}^2$ )	$6.7 \pm 0.9$	$6.9 \pm 0.8$	0.491	$7.0 \pm 0.7$	$7.0 \pm 0.7$	0.805
LF (nu)	$49.9 \pm 18.4$	$40.8 \pm 20.4$	< 0.001	$51.2 \pm 20.7$	$43.8 \pm 20.9$	0.114
HF (nu)	$50.1 \pm 18.4$	$58.8 \pm 20.8$	< 0.001	$50.0 \pm 20.7$	$56.1 \pm 20.9$	0.070
LF/HF	$1.5 \pm 1.7$	$1.1 \pm 1.5$	0.037	$1.8 \pm 2.7$	$1.2 \pm 1.6$	0.157

**Легенда:** SDNN – стандартна девиация на нормалните сърдечни удари, RMSSD – средно квадратичното отклонение на интервалите между последователните сърдечни удари, LF – ниска честота, HF – висока честота, TP – тотална мощ



**Фиг. 2.** Промяна в парциалното налягане на въглероден диоксид ( $\text{pCO}_2$ ) без и с мъртво пространство (МП) в нормоксични и хипоксични условия



**Фиг. 3.** Промяна в тоталната мощ (lnTotal power) на ВСЧ без и с мъртво пространство (МП) в нормоксични и хипоксични условия

Нашето проучване показва, че добавянето на мъртво пространство към дихателните пътища, което е широко използвано в алпийската практика, увеличава  $\text{pCO}_2$  и в резултат намалява индекса на централните апнеи по време на сън в хи-

поксични условия [2]. Три са предполагаемите механизми, участващи в този феномен: повишена концентрация на  $\text{CO}_2$  поради притъпен постапнеичен вентилаторен свръхответ, увеличен  $\text{CO}_2$  резерв и увеличен мозъчен кръвоток [3,

10], като голяма част от тях са свързани с промени в активността на ВНС. Въпреки това, нашето проучване демонстрира, че ефектът на хиперкапнията е частично потиснат в условияя на екзогенна хипоксия. Хиперкапнията повлиява както артериалните, така и централните хеморецептори, докато хипоксемията – основно артериалните [11]. Следователно, по-слабият отговор на ВНС към хиперкапния, при добавено мъртво пространство, би могъл да е резултат от предварително ангажиране на артериалните хеморецептори от хипоксичен стимул и действието на повишеното  $\text{pCO}_2$  единствено на централно ниво. Фактът, че хиперкапнията има много по-слаб ефект върху ВНС в състояние на екзогенна хипоксия ни дава основание да смятаме, че добавянето на мъртво пространство към дихателните пътища при пребиваване на висока надморска височина не само повлиява ЦСА, но и не води до значими промени във вегетативния контрол. Въпреки това, нашето проучване не включваше периоди на сън и допълнителни изследвания са необходими за потвърждаване на тази хипотеза.

## Изводи

Увеличаването на мъртвото в дихателните пътища води до хиперкапния, която от своя страна активира ВНС. Тези промени в резултат от хиперкапнията са частично потиснати в условияя на екзогенна хипоксия.

Проучването бе осъществено в базата на МУ – Пловдив и Технологичен цен-

тър за спешна медицина гр. Пловдив, секция „Функционална и физикална оценка на ПТСР“.

## Библиография

1. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra MD. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest* 2007; 131(2): 595–607.
2. Lovis A, De Riedmatten M, Greiner D, Lecciso G, Andries D, Scherrer U, Wellman A, Sartori C, Heinzer R. Effect of added dead space on sleep disordered breathing at high altitude. *Sleep medicine* 2012; 13:663-667.
3. Patz DS, Patz MD, Hackett PH. Dead space mask eliminates central apnea at altitude. *High Alt Med Biol.* 2013; 14(2):168-74.
4. Fraigne JJ, Dunin-Barkowski WL, Orem JM. Effect of hypercapnia on sleep and breathing in unanesthetized cats. *Sleep* 2008; 31(7):1025-1033
5. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV – heart rate variability analysis software. Computer methods and programs in biomedicine 2014; 113:210–220.
6. Task force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *European Heart Journal* 1996; 17:354–381
7. Brown SJ, Howden R. The effect of a respiratory acidosis on human heart rate variability. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 605:361-5.
8. Brown SJ, Barnes MJ, Mundel T. Effects of hypoxia and hypercapnia on human HRV and respiratory sinus arrhythmia. *Acta Physiol Hung.* 2014 Sep;101(3):263-72.
9. Jordan J, Shannon JR, Diedrich A, Black B, Costa F, Robertson D, Biaggioni I. Interaction of carbon dioxide and sympathetic nervous system activity in the regulation of cerebral perfusion in humans. *Hypertension* 2000; 36(3):383-8.
10. Norcliffe LJ, Rivera-Ch M, Claydon VE, Moore JP, Leon-Velarde F, Appenzeller O, Hainsworth R. Cerebrovascular responses to hypoxia and hypocapnia in high-altitude dwellers. *J Physiol.* 2005; 566(1): 287–294.
11. Schultz HD, Li YL, Ding Y. Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure. *Hypertension* 2007; 50(1):6-13.

# Doppler на маточни артерии в I и II триместър като предиктор на патологични състояния на бременността

Красимира Чалова<sup>1,2</sup>, Полина Захариева<sup>2</sup>, Георги Амалиев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Акушерство и гинекология“, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД

При нормална бременност плодът получава хранителни вещества и кислород чрез спиралните артерии, които са крайни разклонения на маточните артерии. За да отговори на нарастващите нужди на растящия фетус артериите претърпяват ремоделиране – процес, започващ през I триместър и завършващ около 20 г.с. Целта на ремоделирането е да превърне спиралните артерии, респективно маточните артерии, от съдове с висока резистентност и нисък капацитет, в такива с ниска резистентност и висок капацитет. За това колко е адекватен утероплацентарният кръвоток можем индиректно да съдим от индексите PI и RI при Doppler на маточните артерии.

Doppler е бърз, абсолютно безвреден за майката и плода ултразвуков метод за

измерване кръвотока в даден съд. Пре-димтвата на методиката за измерване на Doppler на маточните артерии е трансабдоминалният достъп (не се налага използването на вагинална сонда). Извършва се бързо, като част от рутинните УЗ прегледи в 11 – 13 г.с. (комбиниран ранен скрининг за анеуплоидии) и в 20 – 22 г.с. (фетална морфология). Методът има добра възпроизводимост.

При някои патологични състояния на бременността в матката персистира кръвоток с висока резистентност и високи стойности на PI и RI при Doppler на маточните артерии и след II триместър. Разгръща се плацентарна инсуфициенция и се проявяват ретардация на плода – IUGR и/или прееклампсия – PE.



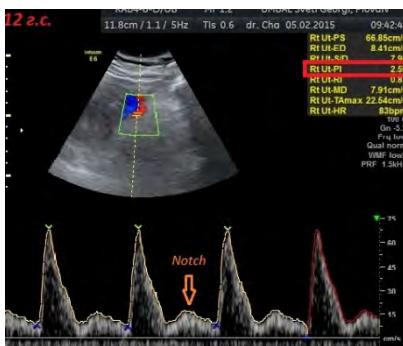
ремоделиране  
на спиралните артерии

↓PI – пулсативен индекс  
↓RI – индекс на резистентност



Фиг. 2. Нормалне Doppler на маточна артерия в 20 г.с.

Фиг. 1. Нормален Doppler на маточна артерия в 12 г.с.



недостатъчно ремоделиране  
на спиралните артерии

персистира кръвоток в висока  
резистентност

$\uparrow$ PI и  $\uparrow$ RI остават високи

**Фиг. 3.** Абнормен Doppler на маточна артерия в 12 г.с. с notch



**Фиг. 4.** Абнормен Doppler на маточна артерия в 20 г.с.

ПЕ е специфичен за бременността синдром, характеризиращ се с появата на хипертония и протеинурия след 20 гестационна седмица. ПЕ е водеща причина за IURP, индицирано предтерминно раждане и е отговорна за около 50 000 случай на майчина смъртност в световен мащаб. Засяга около 7% от бременностите. Скринингов тест рано през бременността би подобрил както майчината, така и феталната преживяемост сред жените обречени да развитят синдрома ПЕ.<sup>1,2</sup>

Интраутеринната ретардация на плода (IUGR) се дефинира при наличие на плод с тегло по-малко от 10-я персентил за гестационната възраст. Тя е често състояние, засягащо около 10 – 15% от генералната майчина популация. Плодовете с IUGR имат нисък потенциал за растеж като резултат от генетични заболявания, увреждания от фактори на околната среда или поради редуцирана плацентарна перфузия и уtero-плацентарна инсуфиенция. Тези плодове са с повишена перинатална заболяемост и

смъртност.<sup>3</sup> Изходът може да е добър при навренена диагноза и определяне на опрималното време за родоразрешение.<sup>4</sup>

Измерването на Doppler на маточните артерии в I и II тримесец се предлага като скринингов метод за IUGR (с предиктивност съответно 25% и 75%, FPR 10%) и ПЕ-IUGR (с предиктивност над 90% при комбиниране с анамнеза и майчини серумни фактори за плацентация).<sup>5</sup>

### Библиография

1. Myatt L et al. The Utility of Uterine Artery Doppler Velocimetry in Prediction of Preeclampsia in a Low-Risk Population. *Obstet Gynecol.* 2012 October ; 120(4): 815–822.
2. Harington K. Early screening for pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 623–624
3. AbdelMaboud NM, Elsaid HH. Role of venous Doppler evaluation of intrauterine growth retardation. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2015; 46(1):167-174
4. Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and pathogenesis of IUGR. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2009; 23(6):765-777
5. Cruz-Martinez R, Figueiras F. The role of Doppler and placental screening. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009; 23: 845–855

# Множествена склероза: оценка на микроструктурата на ретината с оптична кохерентна томография

---

Весела Иванчева<sup>1,2</sup>, Диана Маринова<sup>2,3</sup>, Мая Дановска<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Очен център „Окулус“

<sup>2</sup>Медицински университет – гр. Плевен

<sup>3</sup>УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – гр. Плевен, Клиника по неврология

## Въведение

Оптичната кохерентна томография (OCT) е водеща методика за образна диагностика със способност за изобразяване на биологични тъкани на живо при висока резолюция (1). През последните 10 години от появата си на пазара и навлизането в практиката на спектрал-домейн (SD) апаратите, OCT се утвърди като незаменима техника за изследване на преден и заден очен сегмент, важна част от диагностицирането и проследяването на редица социалнозначими заболявания като глаукома, и друга невродегенеративна патология, макулна дегенерация, диабетна ретинопатия (1, 2).

През последните години се провеждат изследвания, свързани с приложимостта на методиката при пациенти с множествена склероза (MC) с цел да се определи стойността на метода като инструмент за оценка на промените, настъпващи в окото при оптичен неврит в оствър стадий и с различна давност след това, както и на засягането на задните зрителни пътища от процеса на демиелинизация (3). Морфологичните промени, открити с помощта на изследването, могат да служат като прогностичен маркер за клиничното възстановяване на зрителните функции, което е от съществено значение за качеството на живот на пациентите с MC. За

разлика от магнитно-резонансното изследване на мозъка и зрителните нерви, OCT дава възможност да се изследва структура в централната нервна система, състояща се от изолирани аксони (немиелинизираните аксони в RNFL) (3). В няколко проучвания вече е доказано намаляването на общата средна дебелина на RNFL при MC и по-специално – при оствър оптичен неврит (3-5). Някои автори смятат, че изследването на обема на ганглийния клетъчен комплекс, като начин за количествено определяне на загубата на неврони в ретината, по-добре корелира с нарушенето на зрителни функции (6).

## Цел

Да се измерят дебелината на неврофибрилерния слой на ретината (pRNFL) и обема на макулата при пациенти с множествена склероза (MC), и да се сравнят с тези при здрави доброволци.

## Материал и методи

В това проспективно пилотно проучване са изследвани общо 40 очи: двадесет очи на десет пациенти с множествена склероза и двадесет очи на десет здрави доброволци на същата възраст, без очни или други системни заболявания. Средната възраст на пациентите с MC е  $27 \pm 4$  г., давността на заболяването под 5 г.,

всички са без данни за оптичен неврит в миналото. Извършен е пълен очен преглед, включително зрителна острота с най-добра корекция, рефракция, тест за цветно зрение и вътрешно налягане. Всички изследвани очи отговарят на включващите критерии (визус  $> 0.8$  едноочно,  $< \pm 2.0$  Dsph оптичен еквивалент, нормално цветно зрение и вътрешно налягане  $< 21$  mmHg).

Оптичната кохерентна томография (OCT) е осъществена с 3D Topcon 2000 FA+ OCT със скорост на сканиране 50 000 A-scans/sec, разделителна способност 5  $\mu$ m, пенетрация до 2.3 mm и 16.5 MP камера (Фиг. 1). При всички пациенти са направени протоколите 3D Macula и 3D Disc.



**Фиг. 1.** 3D Topcon 2000 FA+ OCT

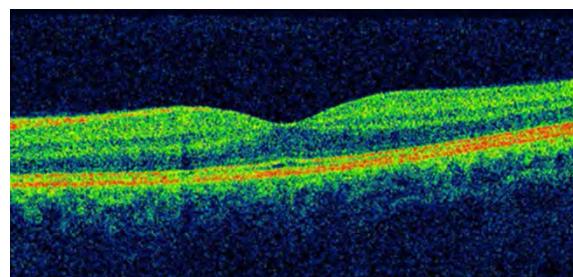
Измерени и сравнени са перипапиларния неврофибрилерен слой на ретината pRNFL (Фиг. 2) и обема на макулата – Total Volume при всички очи (Фиг. 3, 4, 5).

#### Резултати и обсъждане

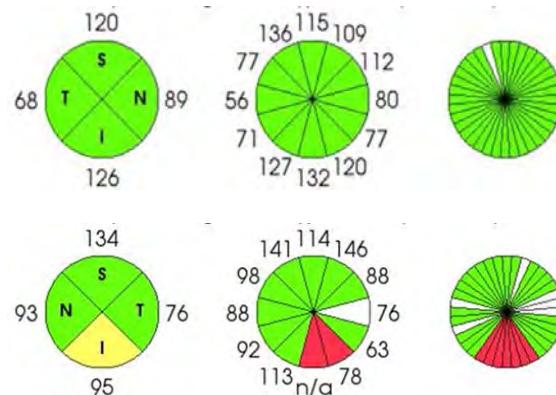
С проведените OCT изследвания се откриват промени в дебелината на pRNFL и обема на макулата при пациентите с множествена склероза.

**Табл. 1.** Сравнение на измерените стойности на pRNFL и обема на макулата при двете групи пациенти

Показател	Изследвана Група ( $\pm$ SD)	Контролна Група ( $\pm$ SD)	p
pRNFL	$105.2 \pm 3.8$ $\mu$ m	$114.3 \pm 2.93$ $\mu$ m	$p < 0.001$
Macula: Total Volume	$7.84 \pm 0.13$ mm <sup>3</sup>	$8.34 \pm 0.22$ mm <sup>3</sup>	$p < 0.001$



**Фиг. 2.** Оптична кохерентна томография – 3D Macula скан на макулата (норма)



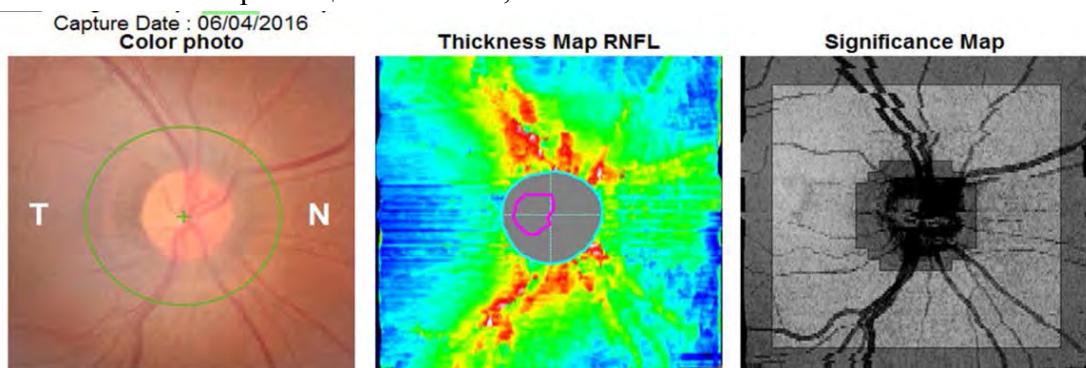
**Фиг. 3.** Секторен анализ на дебелината на pRNFL – 3D Disc протокол при здрав пациент (горе) и при пациент с МС (долу) – манифестно изтъняване в долния сектор

При изследваните от нас пациенти с МС установихме отчетливо намаление на дебелината на RNFL и на обема на макулата в сравнение с тези на здравите контроли. Средната дебелина на RNFL в очите на изследваните от нас пациенти е  $105.2 \pm 3.8$   $\mu$ m, докато тази при здравите субекти е  $114.3 \pm 2.93$   $\mu$ m.

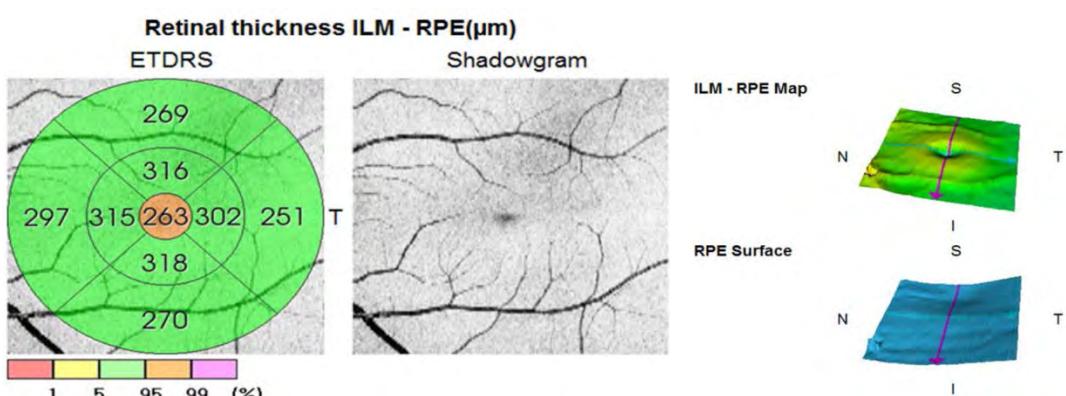
За обема на макулата стойностите са съответно  $7.84 \pm 0.13 \text{ mm}^3$  при изследваните лица спрямо  $8.34 \pm 0.22 \text{ mm}^3$  за контролите (Табл. 1).

Описаните от нас находки съответстват на съобщените в литературата данни от проведени досега проучвания за приложението на OCT при пациенти с МС,

при които се открива намаление на дебелината на RNFL и GCC в диапазона 5 – 40 микрометра, със средна загуба на дебелина  $20,38 \mu\text{m}$  (данни от проведени в последните няколко години проучвания за приложение на OCT при множествена склероза) (3-6).



**Фиг. 4.** 3D Disc протокол при пациент с МС – вляво цветна снимка, в средата – карта на дебелината на pRNFL, вдясно – significance map



**Фиг. 5.** 3D Macula протокол при здрав пациент: вляво секторен анализ на ретинената дебелина, в средата – shadowgram, вдясно – послойна релефна карта на макулата

## Изводи

В заключение може да се каже, че OCT демонстрира висока стойност като неинвазивен диагностичен метод за изследване в реално време и проследяване на хода на измененията в изследваните морфометрични показатели за увреждане на ретината (pRNFL и обем на макулата), корелиращи с клиничните симптоми за нарушение на зрителните функции. Пациентите с МС показват изтъня-

ване на тези слоеве – изменения, които са показателни за хода на невродегенерация в целия организъм. Оптичната кохерентна томография има потенциал за мониториране ефекта от нови невропротективни терапевтични средства.

## Библиография

- Huang D., Swanson E., Lin C., et al. Optical coherence tomography. Science 1991; 254:1178-1181.
- Е. Христова, З. Златарова. Диагностични възможности на оптичната кохерентна

томография при патологични промени в макулата. Известия на съюза на учените – Варна 2013; 3 / Том XVIII: 21-25.

3. Владимирова З., Чернинкова С. Оптично-кохерентна томография при множествена склероза, 2012, 12, 1:1-5.

4. Burkholder B., Osborne B., Loguidice M., et al. Macular volume indetermined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. Arch Neurol 2009; 66(11):1366-1372.

5. Fisher J., Jacobs D., Markowitz C., et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ophthalmology 2006; 113:324-332.

McDonald W., Barnes D. The ocular manifestation

of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system. J Nerol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 747-752.

6. Walter S., Ishikawa H., Galetta K., et al. Ganglion cell loss in relation to visual Disability in multiple sclerosis. Ophthalmology; 2012; 119(6):1250-1257.

#### **Адрес за кореспонденция**

Д-р Весела Иванчева, д.м., FEBO

Очен център „Окулус“ – гр. Плевен 5800

ул. „Патриарх Евтимий“ 5

e-mail: dr.ivancheva@gmail.com

gsm: 0887887989

# Евапоративно сухо око – динамично проследяване чрез лазер сканираща конфокална микроскопия

---

Весела Иванчева

Катедра по очни болести и зрителни науки, Медицински университет – гр. Варна;  
Очен център „Окулус“ – гр. Плевен

## Въведение

Синдромът на слъзна дисфункция е ежедневно срещано, но и често подценявано състояние в практиката на офтальмолога. Нерядко успешното му лечение е предизвикателство, тъй като изисква продължително приложение на мерки и фармакологични средства, затрудняващи пациента. Счита се, че синдромът на сухо око е резултат от аномалитет на слъзния филм, дефицит на водната фаза на сълзите или повишена евапорация (1), макар че може да е последица и от непълно затваряне на клепачите или да се свързва с условията на околната среда (климатизация и др.) (2). Установено е, че до 25% от пациентите, консултирали се с офтальмолог, имат сухота в различна степен (8). Евапоративното сухо око може да е следствие от дефицит на липидна фаза – мейбум или да се дължи на клепачни причини – непълно или рядко мигане (9). Мейбомиевите жлези (МЖ) са холокринни мастни жлези, открити и описани от Heinrich Meibom. Липидите, екскретирани от тях, формират повърхностния слой на слъзния филм, който забавя изпаряемостта и функционира като лубрикант за клепачите при мигателните движения (10).

## Цел

В настоящото проучване е използвана лазер сканираща конфокална микроско-

пия на живо с цел селектиране на нови диагностични параметри за оценка измененията на МЖ при пациенти с клинично доказано евапоративно сухо око, за сравняването им със здрави контролни субекти, както и за проследяване на ефекта от едномесечна терапия.

## Материали и методи

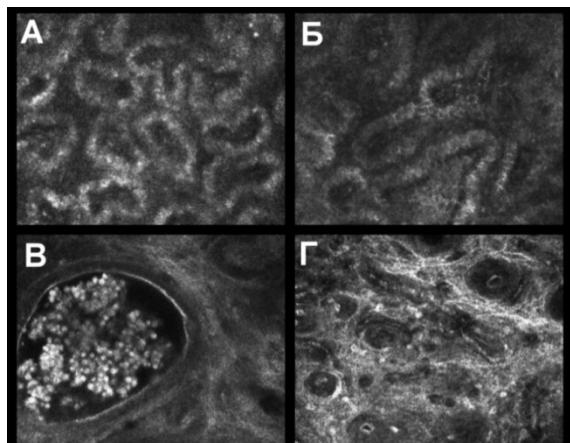
В прочуването са включени двадесет пациенти с клинично доказано евапоративно сухо око, дължащо се на дисфункция на Мейбомиевите жлези (ДМЖ), и двадесет здрави контролни субекта. Двете групи са със сходни възрастови характеристики и еднакво разпределение по пол (средна възраст  $45 \pm 3$  г., 20 жени и 20 мъже). Лазерната конфокална микроскопия на живо е извършена на всички субекти с ново поколение лазерен конфокален микроскоп HRTII-RCM (Heidelberg Retina Tomograph 3 – Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Germany). Изследвана е централната и вътрешната трета на долния клепач при всички очи. Качествените снимки (без артефакти от движение и компресионни линии) от различните слоеве са селектирани за последващ качествен и количествен анализ. За целите на количествения анализ ацинарните единици са преброени с помощта на вградения софтуер на апаратата. Данните са представени

като гъстота на ацините ( $\text{ацини}/\text{мм}^2$ )  $\pm \text{SD}$ .

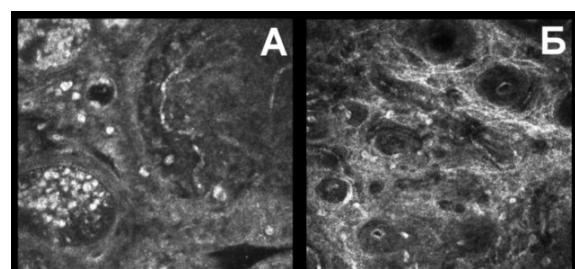
### Резултати и обсъждане

При пациентите с евапоративно сухо око се наблюдават деструктивни промени на жлезистата структура, а именно: запушване на лумена на Мейбомиевите жлези и увеличен ацинарен диаметър, дължащ се на задържане на „мейбум“. Средният ацинарен диаметър на контролите е  $40,4 \pm 9,2 \mu\text{m}$ , а на пациентите със сух синдром –  $89,2 \pm 8,4 \mu\text{m}$  (Фигура 1 А, Б, В). На конфокалната микроскопия се наблюдава също гландуларна атрофия с възпалителна инфильтрация и перигландуларна фиброза (Фигура 1Г). Средната плътност на възпалителни клетки е  $201 \pm 19 \text{ кл}/\text{мм}^2$ , като тежестта на възпалителна инфильтрация на конфокалната микроскопия корелира с клиничната картина на слъзна дисфункция (Таблица 1). Плътността на ацинарните единици при пациентите с евапоративно сухо око е средно  $46,5 \pm 2,3/\text{мм}^2$ , което е значително по-ниско в сравнение с контролите –  $118 \pm 3/\text{мм}^2$ .

Стойностите на ВРСФ са значително понижени при пациентите със „сухо око“ ( $5,2 \pm 1,2$  сек), в сравнение с контролните субекти ( $13,5 \pm 1,4$  сек). При проследяване клепачната хигиена и противовъзпалителната терапия след едномесечно ежедневно приложение демонстрират тенденция за възстановяване на нормалната морфология (Фигура 2). Наблюдава се тенденция за възстановяване на ВРСФ-повишаване на стойностите с около 2 сек (ВРСФ след проведена терапия е средно  $7,3 \pm 1,3$  сек).



**Фиг. 1.** Конфокална микроскопия на живо на Мейбомиеви жлези (x800): А – ацини с нормална структура; Б – ацини с нарушена структура и увеличен диаметър; В – разширена ацинарна единица, задържка на „мейбум“; Г – гландуларна атрофия, перигландуларна фиброза, възпалителен инфильтрат)



**Фиг. 2.** Конфокална микроскопия на живо на Мейбомиеви жлези (x800): А – Мейбомиеви жлези преди терапия (задържка на секрет, възпалителна инфильтрация, перигландуларна атрофия); Б – същият пациент след едномесечна терапия (наблюдава се тенденция към възстановяване на нормалната структура на жлезите и намаляване степента на възпалението)

**Табл. 1.** Корелация на стойностите на ВРСФ със степента на възпаление

ВРСФ	Плътност на възп. кл.
Под 5 сек.	$244 \pm 15 \text{ кл}/\text{мм}^2$
От 5 до 10 сек.	$177 \pm 13 \text{ кл}/\text{мм}^2$
Над 10 сек.	$85 \pm 11 \text{ кл}/\text{мм}^2$

ДМЖ е главна причина за „сухи очи“. Доказано е, че тя причинява алтерация и/или редукция на липидната секреция, водеща до повищена слъзна изпаряемост, понижена стабилност на слъзния филм и загуба на нормалната лубрикация (11). За функционирането на Мейбомиевите жлези се съди чрез индиректни и директни методи. Главният индиректен метод е времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ). Нашите резултати потвърждават тези на Matsumoto и съавтори, които установяват значително по-кратко ВРСФ при пациенти с ДМЖ ( $4.9 \pm 2.4$  сек), в сравнение със здрави субекти ( $8.5 \pm 3.7$  сек;  $p < 0.05$ ) (16). Резултатите на Matsumoto и съавтори по отношение на корелацията на показателите плътност на ацините и среден ацинарен диаметър с тежестта на ДМЖ са аналогични с публикуваните от Ibrahim и колектив (16). Нашите резултати също потвърждават тази зависимост. Установената от нас плътност на ацинарните единици при пациентите с евапоративно сухо око е средно  $46.5 \pm 2.3/\text{мм}^2$ , което е значително по-ниско в сравнение с контролните субекти –  $118 \pm 3/\text{мм}^2$ . Стойностите на ВРСФ също са значително понижени при пациентите със „сухо око“ ( $5.2 \pm 1.2$  сек), в сравнение с контролните субекти ( $13.5 \pm 1.4$  сек). При всички пациенти е налице корелация между тежестта на увреждане на Мейбомиевите жлези и времето на разкъсване на слъзния филм.

С помощта на лазер сканираща конфокална микроскопия на живо ние установяваме морфологично увреждане на жлезите при пациентите с евапоративно сухо око, а именно: увеличен размер на ацините, дължащ се на задръжка на мейбум (отговаря на степен 3 по Ibrahim),

атрофични изменения на ацините с периглануларна фиброза и възпалителен инфильтрат (отговаря степен 2 по Ibrahim). Интензитетът на възпаление корелира с тежестта на оплакванията и слъзната дисфункция. Ние смятаме, че възпалителните процеси на МЖ водят не само до морфологични промени, но и до качествени изменения в състава на липидната им продукция и до повишаване точката на топене на мейбума. Това корелира с описаната в литературата задръжка на секрет в лумена на жлезите и постепенното увеличаване на ацинарния диаметър (16, 19).

## Изводи

Микроструктурният анализ чрез лазер сканираща конфокална микроскопия дава нови възможности както за диагностика на хистопатологичните изменения на очната повърхност на живо, така и за проследяване на ефекта от терапията при пациенти със симптоми на евапоративно сухо око.

## Библиография

1. Шандурков И. Сухо око – диагностични методи и съвременни тенденции на лечение СТЕНО 2011
2. Roncone M, Bartlett H et al Essential fatty acids for dry eye: a review *Cont Lens Anter Eye* 2010; 33 (2): 49-54
3. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR Prevalence of dry eye syndrome among US women *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 318-26
4. Lin PY, Tsai SY et al Prevalence of dry eye among elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study *Ophthalmology* 2003; 110: 1096-101
5. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the blue Mountains Eye Study *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; 31(3):229-232
6. McCarty CA, Bansal AK et al The epidemiology of dry eye of Melbourne, Australia *Ophthalmology* 1998 105 (6):1114-9
7. Bron A. Diagnosis of dry eye *Surv Ophthalmol*

- 2001; 45:S221-6
8. Moss S, Klein R, Klein B Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1264-8
  9. Foulks G, Lemp M, Jester J et al Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS) *Ocul Surf* 2007;5: 65-203
  10. Matsumoto et al. The application of in vivo laser scanning confocal microscopy for the management of Acanthamoeba Keratitis *Mol Vision* 2007; 13: 1319-26.
  11. McCulley JP, Shine WE Meibomian gland function and the tear lipid layer *Ocul Surf* 2003; 1: 97-106.
  12. Hom MM, Martison JR, Knapp LL, Paugh JR Prevalence of meibomian gland dysfunction *Optom Vis Sci* 1990; 67: 710-2.
  13. Stanek S. Meibomian gland status comparison between active duty personnel and US veterans *Mil Med* 2000; 165:591-3.
  14. Abelson MB et al Alternative reference values for tear break-up time in normal and dry eye populations *Cornea* 2000; 19: Suppl 2: S72.
  15. Grupcheva CN Meibomian gland dysfunction and contact lens-can we do better? *Eye Health Advisor* 2011; 13
  16. Matsumoto Y, Sato EA et al The application of in vivo laser confocal microscopy for the diagnosis of meibomian gland dysfunction *Mol Vis* 2008; 14: 1263-1271.
  17. Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, Adan ES et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of in vivo laser confocal microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2010; 117 (4): 665-72.
  18. Nemeth J, Fodor E, Berta A, Komar T, Petricek I, Higazy M, Nemec P, Prost M, Semak G, Grupcheva h et al. LIPCOF in the Diagnosis of Dry Eye-Multicenter Etudy. TFS Florence (Poster).
  19. Villani E, S Beretta, M Capitani et al. In Vivo Confocal Microscopy of Meibomian Glands in Sjogren's Syndrome *IOVS*, 2011, Vol 52, Num 2; 933-9

#### Адрес за кореспонденция

Д-р Весела Иванчева, д.м., FEBO

Очен център „Окулус“

гр. Плевен 5800, ул. „Патриарх Евтимий“ 5

e-mail: dr.ivancheva@gmail.com

gsm: 0887887989

# Синдром на лакримална дисфункция и бременност

Весела Иванчева<sup>1</sup>, Александър Любенов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Очен център „Окулус“, Медицински университет – гр. Плевен

<sup>2</sup>МБАЛ „Света Марина“, Медицински университет – гр. Плевен

## Въведение

Синдромът на сухо око включва широк комплекс от клинични белези и субективни симптоми, които правят дефиницията и класификацията му многообразна. Това е и една от причините да има много термини, свързани с това състояние – хронично сухо око, дисфункция на слъзнния филм, сух кератоконюнктивит. Синдромът на сухото око е чест проблем в очната клинична практика. Въпреки това съществуват трудности за точно и подробно диагностициране и за лечението му, тъй като не винаги клиничните белези съвпадат със симптомите, съобщени от страна на пациента (1). Счита се, че синдромът на сухо око е резултат от аномалитет на слъзнния филм, дефицит на водната фаза на сълзите или повишена евапорация (1), макар че може да е последица и от непълно затваряне на клепачите или да се свързва с условията на околната среда или с хормоналния статус на пациента (2, 8). Установено е, че до 25% от пациентите, консултирали се с офтальмолог, имат сухота в различна степен (1, 7). Синдромът на сухото око може да бъде разделен на два типа: дължащ се на повишена изпаряемост (евапоративно сухо око) или на дефицит на водната фаза на сълзите (1). Евапоративното сухо око може да е следствие от дефицит на липидна фаза (мейбум) или да се дължи на клепачни причини – непълно или рядко мигане (1, 2). Мейбо-

миевите жлези (МЖ) са холокринни мастни жлези, открити и описани от Heinrich Meibom. Те се намират в тарзалните пластинки на горния и долния клепач. Всяка МЖ се състои от множество ацинарни единици, свързани с общ централен канал, преминаващ през цялата дължина на жлезата. Липидите, екскретирани от тях, формират повърхностния слой на слъзнния филм, който забавя изпаряемостта и функционира като лубрикант за клепачите при мигателните движения (1, 2). Секрецията им се влияе пряко от прием на различни медикаменти, както и от хормонален дисбаланс с различна етиология.

Оптичната кохерентна томография (ОКТ) е водеща методика за образна диагностика със способност за изобразяване на биологични тъкани на живо при висока резолюция (3). През последните 10 години от появата си на пазара и навлизането в практиката на спектралдомейн (SD) апаратите, ОКТ се утвърди като незаменима техника за изследване на преден и заден очен сегмент, важна част от диагностицирането и проследяването на редица социално-значими очни заболявания, включително и за количествена оценка на слъзнния филм и LIPCOF (3-6).

## Цел

В настоящото проучване е използвана предносегментна оптична кохерентна

томография с цел да се установи връзката между бременността и очния дискомфорт – субективната симптоматика на синдром на лакримална дисфункция.

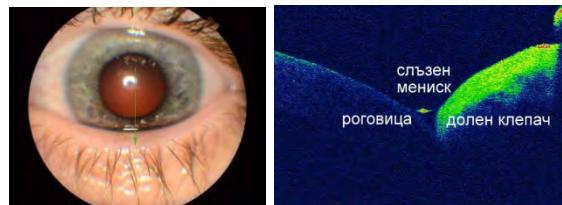
### Материал и методи

Проведен е клиничен експеримент, пилотно проучване. Изследвани са 40 очи на двадесет бременни жени между 25 и 35 гестационна седмица, на средна възраст  $32 \pm 4$  г. Всеки изследван е попълнил адаптиран въпросник на Мак Монис за сухо око. Извършен е пълен клиничен преглед, включително тест на Ширмер, време на разкъсване на слъзния филм, тест на LIPCOF (паралелни на клепача конюнктивни гънки). Изчислен е индексът на очна протекция. Направена е менискометрия с оптична кохерентна томография (OCT) на долнен слъзен мениск.

Оптичната кохерентна томография (OCT) е осъществена с 3D Topcon 2000 FA+ OCT със скорост на сканиране 50 000 A-scans/sec, разделителна способност 5  $\mu\text{m}$ , пенетрация до 2.3 mm и 16.5 MP камера (Фиг. 1). При всички пациенти е извършена предносегментна оптична кохерентна томография, протокол Anterior Linear (V), 6 mm дължина на скана. Центрирането е на средата на долния клепачен ръб, при послед направо, в светлинния фиксиционен таргет на апаратата, непосредствено след премигване (Фиг. 2). Височината (TMH – разстоянието от границата роговица/сл. мениск до границата сл. мениск/клепачен ръб) и дълбочината (TMD-от средата на интерфейса въздух/сл. мениск до границата роговица/клепач) на долния слъзен мениск са измерени с калипер с вградения софтуер на апаратата.



Фиг. 1. 3D Topcon 2000 FA+ OCT



Фиг. 2. Вляво: OCT – 6 mm вертикален линеарен скан, центриран в средата на долнния клепачен ръб; Вдясно: слъзен мениск на долнен клепач

### Резултати и обсъждане

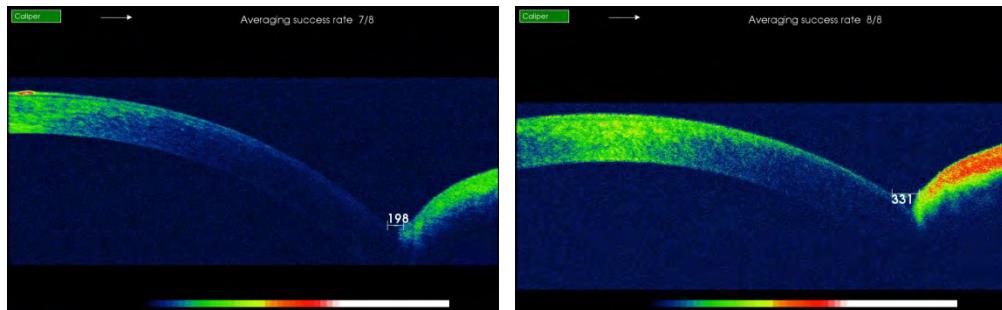
Резултатите на всички участници при попълването на въпросника показват лека степен на сухота в очите. Тестът на Ширмер при 40% е под 10 mm. Времето на разкъсване на слъзния филм при 70% е под 15 секунди, а индексът на очна протекция над 1. Тестът на LIPCOF при всички е от нулева степен. OCT – менискометрията показва леко занижаване на измерените параметри (Таблица 1, Фигура 3, 4).

Нашите резултати потвърждават тези на екип от бразилски учени, които през 2012 г. изследват лакрималната дисфункция, свързана с бременността при 150 бременни жени и контролна група от 150 жени на същата възраст (8). Проучването е базирано на въпросници и тест на Ширмер. По отношение на въпросниците, двете групи не показват статистически достоверна разлика, но при теста на Ширмер се наблюдават значително пониски стойности при бременните жени.

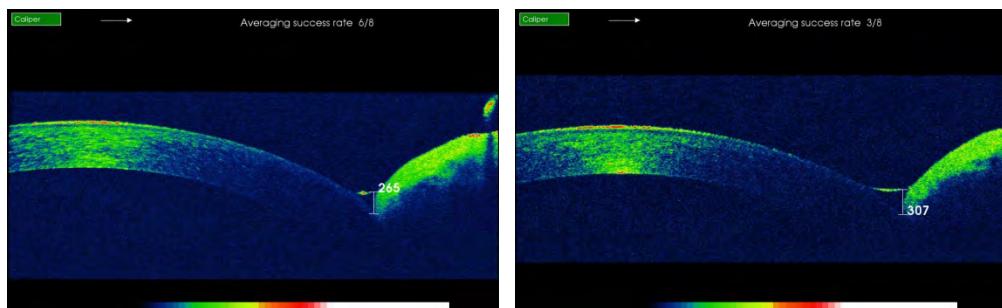
Авторите доказват също и асоциация между честотата на сухо око и броя на предходните доносени бременностти при изследваните пациентки (8). Бременността и характерната за нея хиперпрогестеронемия, е според нас вероятна причина за изявата на лакримална дисфункция в различна степен.

**Табл. 1.** Сравнение на измерваните показатели при двете групи пациенти

Показател	Изследвана група	Контролна група
TMH ( $\mu\text{m}$ )	$200.4 \pm 98$	$250.6 \pm 27$
TMD ( $\mu\text{m}$ )	$121.2 \pm 35$	$160 \pm 25$
TBUT (sec)	$13 \pm 2$	$17 \pm 1$
Schirmer test (mm)	$12 \pm 2$	$14 \pm 3$
LIPCOF	0	0



**Фиг. 3.** Височина на слъзен мениск: Вляво – при бременна жена ( $198 \mu\text{m}$ ), вдясно – при контрола ( $331 \mu\text{m}$ )



**Фиг. 4.** Дълбочина на слъзен мениск (TMD): Вляво – при бременна жена ( $265 \mu\text{m}$ ), вдясно – при контрола ( $307 \mu\text{m}$ )

## Изводи

ОСТ менискометрията е точен, бърз и неинвазивен метод за количествен анализ на слъзния мениск с потенциал за широко приложение при патология на предна очна повърхност. Бременността и свързаните с нея хормонални промени са в тясна връзка със субективната симптоматика на синдром на слъзна дисфункция.

## Библиография

- Шандурков И. Сухо око-диагностични методи и съвременни тенденции на лечение СТЕНО 2011
- Roncone M, Bartlett H et al Essential fatty acids for dry eye: a review Cont Lens Anter Eye 2010; 33 (2): 49-54
- Huang D., Swanson E., Lin C., et al. Optical coherence tomography. Science 1991; 254:1178-1181.
- Czajkowski G., Kaluzny B. J., Laudencka A., Malukiewicz G., Kaluzny J. J. Tear meniscus measurement by spectral optical coherence tomography. Optometry and Vision Science. 2012; 89(3):336–342.

5. Ibrahim O. M. A., Dogru M., Kojima T., et al. OCT assessment of tear meniscus after punctal occlusion in dry eye disease. Optometry and Vision Science. 2012;89(5):E770–E776
6. Höh H, Schirra F, Kienecker C, et al. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye. (GER) Ophthalmologe 1995;92:802–8.
7. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women Am J Ophthalmol 2003; 136: 318-26
8. Skare TL, Gehlen ML, Silveira DM, Uema MM

Lacrimal dysfunction and pregnancy. Rev Bras Ginecol Obstet. 2012 Apr;34(4):170-4.

**Адрес за кореспонденция**

Д-р Весела Иванчева, д.м., FEBO  
Очен център „Окулус“ – гр. Плевен 5800,  
ул. „Патриарх Евтимий“ 5  
e-mail: dr.ivancheva@gmail.com  
gsm: 0887887989

# Невропатологични изменения при употреба на стимуланти

---

Теодора Кирякова, Мартина Вълчева, Александър Александров

Клиника по съдебна медицина и деонтология, катедра „Съдебна медицина и деонтология“, Медицински факултет, Медицински университет – София

## Въведение

Наркотиците са вещества, които влияят върху психическото, емоционалното и физическото състояние на индивида, чрез промяна във функционирането на ниво нервна система. Те са вредни за организма и предизвикват зависимост, като са включени в специални забранителни списъци, които непрекъснато се актуализират [1, 2]. Стимулантите включват голям брой вещества, с различна химическа структура, чието общо действие е стимулирането на ЦНС, като в последните години веществата с голямо разпространение и социално значение са кокаинът, амфетамините, метамфетамините и някой по-нови синтетични вещества, т. нар. „дизайнерски drogi“ [3]. Кокаинът / coke, snow, girl, lady/ е стимулант, който се получава от листата на растението Erythroxylon coca и действа върху ЦНС, създавайки еуфорично усещане за щастие, съпроводено с възбуда и жажда за действие, с усещане за повишени умствени и физически сили [4, 5]. Една от разновидностите на кокаина е крекът /crack/, представляващ кокаин-база, получаван обикновено в домашна обстановка от хидрохлорида и сода бикарбонат, като името му идва от своеобразния шум /пращене, пукане/, който малките бели, бежови или кафяви кристалчета издават при нагряване на пламък [6, 7]. В последните години кокаинът предизвиква голям обществен интерес, тъй като

зачестяват свързаните с употребата му смъртни случаи [8, 9, 10, 11], особено тези, свързани употребата на крек [4, 11]. Сериозен риск има за лица със сърдечно-съдови заболявания, при които и една доза може да се окаже фатална, тъй като кокаинът има подчертан вазоконстрикционен ефект, водещ до силно и рязко повишаване на кръвното налягане, с което многократно се увеличава рисъкът от развитие на инфаркти и инсулти. От своя страна името амфетамин идва от съкращението Алфа-Метил-Фенил-ЕтилАМИН, като веществата, които съдържат тази структурна единица имат действие, наподобяващо това на кокаина [12]. Амфетамините се делят на две големи групи – природни /ефедрин, Khat, меткатинон и други/ и синтетични /амфетамин, метамфетамин/. Представители на синтетичните стимуланти са амфетамините, най-известният от които е самият амфетамин. Досега са синтезирани стотици амфетаминови производни: Метамфетаминът [13] /метедрин, первитин, speed/, метиламиноексът /euphoria/, чиито ефекти са между тези на амфетамина и екстази, амфетаминал /апоневрон/, фенетилин /каптагон/, фенметразин /прелюдин/, фендиметразин /седафамем/, метилфенидат /риталин/ и други [11]. Ефектът на амфетамините върху ЦНС се обяснява с влиянието им върху серотониновите и катехоламиновите синапси, като те увеличават отде-

лянето на невромедиатори и едновременно с това инхибиране обратното им транспортиране в клетките. Като резултат от това се получава увеличаване на количеството на серотонина, адреналина и допамина, свързано с възбуда и еуфория [14]. Приемането на амфетамини води до покачване на артериалното налягане и ускоряване на сърдечната дейност, с което се увеличава рисъкът от развитие на кръвоизливи и други усложнения, сравними с тези от употребата на кокаин [11, 15, 16, 17]. Изразените им съдосвиващи свойства утежняват клиничко-морфологичните изяви на налична артериална хипертония.

**Целите и задачите** на настоящото изследване са определяне на основните макроскопски и хистологични морфологични промени в мозъчната тъкан при употреба на стимуланти, и изясняване участието им в генезата на смъртта.

### Материал и методи

За периода 2011 – 2014 година в Клиниката по съдебна медицина и деонтология към Медицински университет – София, са изследвани общо 3945 починали лица, от които при 156 случая смъртта е асоциирана с употреба на психоактивни вещества. В настоящото проучване са използвани данните, получени при химически и токсикологичен анализ на биологични течности (кръв, урина, вътрешна течност) и вътрешни органни части взети по време на аутопсия, макроскопски и микроскопски хистологични изследвания на мозъчна тъкан, като получените резултати са съпоставени с всички налични предварителни данни за всеки отделен казус. Проведено е макроскопско и хистологично изследване на мозъч-

на тъкан взета от различни части на главния мозък, чрез специфичната секционна техника на короналните срези. Некропсичният материал е фиксиран в 10% формалинов разтвор. Изгответи са по класически метод парафинови блокчета и трайни хистологични препарати, оцветени с хематоксилин и еозин. Според първоначалната хистологична находка, при някои от казусите са проведени и допълнителни оцветявания по Elastica и van Gieson.

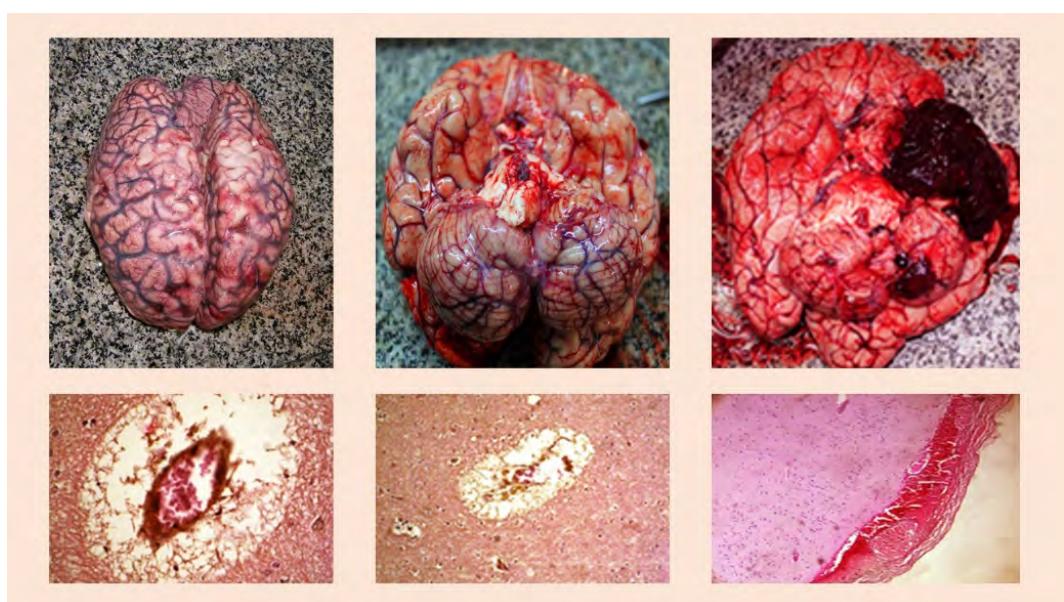
### Резултати и обсъждане

При извършеното проучване сме установили, че от всички изследвани лица починали след употреба на наркотични вещества, в 21,6% от случаите се касае за използване на стимуланти. В голяма част от тях още макроскопски се наблюдава мозъчен оток с изглаждане на мозъчните гънки, стесняване на мозъчните бразди, кръвонаппълване на мозъчните съдове (Фигура 1А) и дълбоко хълтнала „бразда“ от големия тилен отвор по долната повърхност на двете малкомозъчни тонзили (морфологичен белег на малкомозъчно вклиняване – Фигура 1Б). Тези промени се доказват и хистологично при рутинно оцветяване, като се наблюдава перицелуларен и перивазален мозъчен оток на хистологични препарати оцветени с хематоксилин и еозин, представени в различна степен, в зависимост от темпа на настъпване на смъртта – от набъбване на мозъчните клетки до тежко изразен оток (Фигура 1В и Фигура 1Г).

Имали сме възможността макроскопски да наблюдаваме массивни интрацеребрални кръвоизлив с пробив в субдуралното и субарахноидното пространство, довели до настъпване на смърт (Фи-

гурата 1Д и Фигура 1Е) при случаи на починали с данни за употреба на стимуланти. Предизвиканото от тези психоактивни субстанции покачване на артериалното налягане е в основата на установената причина за смърт, поради разкъсване на вътремозъчен кръвоносен съд в басейна на лявата средномозъчна артерия. Хипертоничните вътремозъчни кръвоизливи са вид инсулт, при които има кървене в мозъка, което се дължи на високо кръвно налягане. Продължителни високи стойности на кръвното налягане крият риск от увреждане на съдовата стена, респ. е налице възможност за евентуално бъдещо разкъсване на същата, при последващо значително повишаване на съдовото налягане. Принципно от болестни

интрацеребрални хематоми основно са засегнати възрастни хора с данни за дългогодишна хипертония. Употребата на кокаин, амфетамини или други незаконни стимуланти, предвид един от ефектите им за вазоконстрикция с временно и значително покачване на стойностите на кръвното налягане, може да причини интрацеребрални и субарахноидни кръвоизливи, при лица без данни за артериална хипертония [18]. Засягат се лица в млада, трудоспособна възраст, каквито случаи са констатирани и от нас. В останалите случаи се касае на огнищни кръвоизливи, установени на светлинна микроскопия. Патогенезата на мозъчните кръвоизливи не е напълно изяснена.



**Фиг. 1.** 1-А – тежък мозъчен оток; 1-Б – малкомозъчно вклиняване; 1-В – интрацеребрален хематом с пробив в субдуралното пространство; 1-Г – тежък перивазален мозъчен оток; 1-Д – тежък перивазален и перицелуларен мозъчен оток; 1-Е – субарахноиден кръвоизлив

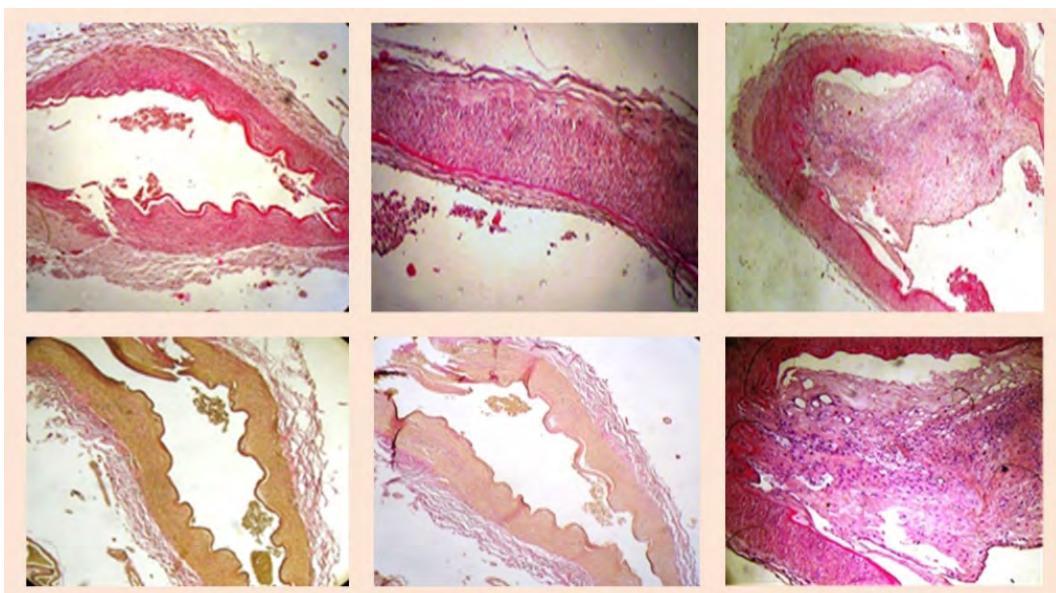
При изследване на мозъчни съдове взети по време на аутопсия от лица с данни за употреба на стимуланти (кокаин, амфетамини, метамфетамини) при

рутинното изследване на хистологични препарати, оцветени с хематоксилин и еозин се установиха: задебелена, еозиновилна интима, задебелена и фиброзирана

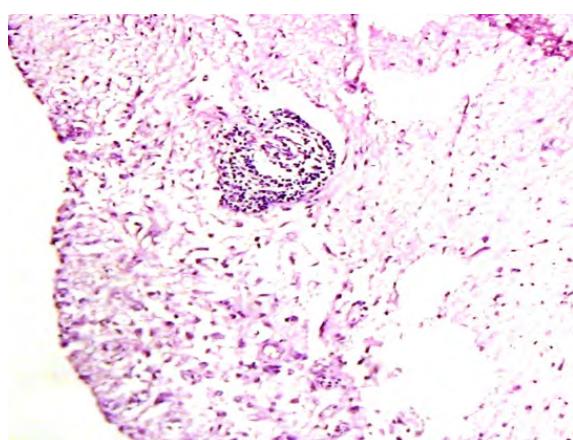
медиа и еластична мембра на съда, с наличие на гладкомускулна хиперплазия; адвенциата има фиброза и оскъдни кръглоклетъчни възпалителни инфильтрати /лимфоцити/ (Фигура 2А); еластичната мембра е силно нагъната. В един от случаите на изследване на съд с такива изменения наблюдавахме пристенно свързан, организиран тромб с реканализация на съда – преживяна тромбоза (Фигура 2В). Проведени са допълнителни оцветявания по Elastica и по van Gieson представени на фигура 2Г и фигура 2Д. При оцветяването по Elastica се установиха увеличени еластични и колагенни влакна в membrane elastic interna. При другото оцветяване се установи: задебеляване на интимата и увеличено отлагане на колаген в нея. Горевизиралото нагъване на membrana elastica interna не е установено при изследваните случаи на лица без данни за употреба на стимуланти (фигура 2Б). Konzen и сътрудници определят тази нагънатост, като евентуален маркер за кокаин-индукцион вазоспазъм. По-скорошни проучвания показват, че кокаинът уврежда съдовия ендотел и активира системата на кръво-съсяване [19, 20, 21]. Той действа върху фактора на фон Вилебранд – високомолекулен гликопротеин, който спомага за прилепването (адхезията) на тромбоцитите към наранената съдова стена, както и в прилепването (агрегацията) на тромбоцитите един към друг. В проучването на Hobbs и сътрудници се описва, че освен кокаин и негови метаболити, като кокаетилен иベンзоилекгонин, стимули-

рат същия фактор на кръво-съсяването, което обяснява случаите, при които кокаин не се установява в плазмата, но се наблюдават тромботични инциденти при лица с данни за употреба на този стимулант. По този начин, в допълнение към кокаиновия симпатикомиметичен ефект, водещ до увеличаване на необходимостта от кислород на тъканите (учестен пулс, повищено кръвно налягане, контрактилитет и обмяна на веществата) на фона на намалената доставката на кислород (вазоконстрикция), кокаинът и метаболитите му вероятно допринася за исхемични инциденти чрез насярчаване на тромбоцитната агрегация на ендоскуларните повърхности [22, 23, 24], кое-то се доказва и в установената от нас преживяна тромбоза на мозъчен съд при 28-годишен мъж.

Друга причина за мозъчносъдови инциденти са възпалителните изменения на мозъчните съдове – васкулити. Основните данни за васкулит на мозъчните съдове се дължат на установени изменения чрез ангиографско изследване на съдовете, но в малка част от случаите диагнозата е потвърдена хистологично [25]. При нашето изследване сме установили, че в 3,73% от случаите има наличие на възпалителни промени на мозъчните съдове по типа на васкулита с лимфоцитни инфильтрати, задебеляване на стените на съдове с малък и среден калибър и на места тяхното еродиране. Васкулитни промени се наблюдават основно при употреба на стимуланти, като кокаин, амфетамини и метамфетамини.



**Фиг. 2.** 2А – мозъчен съд от среден калибър, нагъната lamina elastic interna, оцв. ХЕ; 2-Б – мозъчен съд на лице без данни да употреба на стимуланти; 2-В – мозъчен съд: организиран тромб и реканализация на съда, оригинално увеличение 10x25; 2-Г – мозъчен съд от среден калибър, оцв. Elastica; 2-Д – Мозъчен съд от среден калибър, оцв. van Gieson; 2-Е – Мозъчен съд: организиран тромб и реканализация на съда оцв. Хемалаун-Еозин, оригинално увеличение Б:10x40



**Фиг. 3.** Васкулит

Предполага се, че отчетените промени в съдовата стена са вследствие на все още неизяснени механизми от директно токсично въздействие на психоактивната субстанция [25], както и от допълнително вложените вещества /представляващи примеси от различно естество с непредвидими въздействия/ при производството на им.

### Изводи

Използването на стимуланти се е увеличило през последните години, в сравнение с предходните изследвани периоди. Повечето от морфологични промени, които се наблюдават в мозъка при нашето изследване са неспецифични, като директно или индиректно играят роля в генезата на смъртта. Наличието на мозъчни кръвоизливи при младите хора, трябва да привлекат вниманието на клинички и морфолози, в диференциално-диагностичен аспект, за възможна употреба на стимуланти.

### Библиография

1. Александров, Ал., дм. Съдебно-медицинско проучване при починали с данни за употреба на наркотични вещества, дисертационен труд, стр.51-142
2. Александров, Ал. (2013). Съдебномедицински аспекти при смъртни случаи на лица с данни за

- употреба на наркотични вещества. Монография – Медицинско издателство „APCO” – „APCO – КП” ЕООД;
3. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите – Годишен доклад: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа, 2011; 17-124;
  4. Karch, S. B. and Stephens, B. G. When is cocaine the cause of death?, Am. J. Forensic Med. Pathol., 1991: 12(1), pp. 1–2.
  5. Barnett, G., Hawks, R. et al. Cocaine pharmacokinetics in humans, J. Ethnopharmacol., 1981: 3(2–3), pp. 353–366
  6. European monitoring center of drugs and drugs addiction. The levels of use of opioids, amphetamines and cocaine and associated levels of harm: summary of scientific evidence, EMCDDA, Lisbon, 2014, 1–53
  7. McCambridge J, Mitcheson L, Winstock A, Hunt N. Five year trends in patterns of drug use among people who use stimulants in dance contexts in the UK.
  8. Lundberg, G., Garriott, J. et al. Cocaine-related death, J. Forensic Sci., 1997: pp. 402–408
  9. Morild, I. and Stajic, M. Cocaine and fetal death, Forensic Sci. Int., 1990: 47, pp. 181–189
  10. European monitoring center of drugs and drugs addiction Travel and drug use in Europe: a short review, EMCDDA, Lisbon, 2012;1-25;
  11. European monitoring center of drugs and drugs addiction. Co-morbid substance use and mental disorders in Europe: a review of the data, EMCDDA papers, 2013, 1-12
  12. Bowyer, J. F., Davies, D. L. et al. Further studies of the role of hyperthermia in methamphetamine neurotoxicity, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994: 268(3), pp. 1571–1580
  13. Fukunaga, T., Mizoi, Y. et al. Methamphetamine concentrations in blood, urine, and organs of fatal cases after abuse, Nippon Hoigaku Zasshi, 1987a: 41(4), pp. 328–334.
  14. Ricaurte, G., Bryan, G. et al. Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals, Science, 1985: 229(4717), pp. 986–988.
  15. Rothrock, J. F., Rubenstein, R. et al. Ischemic stroke associated with methamphetamine inhalation, Neurology, 1988: 38(4), pp. 589–592.
  16. Sekine, H. and Nakahara, Y. Abuse of smoking methamphetamine mixed with tobacco. I. Inhalation efficiency and pyrolysis products of methamphetamine, J. Forensic Sci., 1987: 32(5), pp. 1271–1280
  17. Shibata, S., Mori, K. et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage associated with necrotizing angiitis due to methamphetamine abuse: an autopsy case, Neurol. Med. Chir. (Tokyo), 1991: 31(1), pp. 49–52.
  18. Pozzi M, Roccatagliata D, Sterzi R. Drug abuse and intracranial hemorrhage. Neurol Sci. 2008 Sep;29 Suppl 2:S269-70. doi: 10.1007/s10072-008-0960-z.
  19. Hobbs, WE, Moore, EE, Penkala, RA, Bolgiano, D., López, JA. Cocaine and specific cocaine metabolites induce von Willebrand Factor release from endothelial cells in a tissue-specific manner. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Jun; 33(6): 1230–1237.
  20. Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. Postgrad Med J. 2007;83:389–394
  21. Konzen, J. P., Levine, S. R. et al. Vasospasm and thrombus formation as possible mechanisms of stroke related to alkaloidal cocaine, Stroke, 1995: 26(6), pp. 1114–1118.
  22. Sáez CG, Olivares P, Pallavicini J, Panes O, Moreno N, Massardo T, Mezzano D, Pereira J. Increased number of circulating endothelial cells and plasma markers of endothelial damage in chronic cocaine users. Thrombosis Research. 2011;128(4):e18–23.
  23. Yao H, Duan M, Buch S. Cocaine-mediated induction of platelet-derived growth factor: Implication for increased vascular permeability. Blood. 2011;117:2538–2547
  24. Bhattacharya P, Taraman S, Shankar L, Chaturvedi S, Madhavan R. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011;20:443–449
  25. Fredericks, R. K., Lefkowitz, D. S. et al. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse, Stroke, 1991: 22(11), pp. 1437–1439.

#### Адрес за кореспонденция

Д-р Теодора Кирякова, дм  
 Медицински университет – София, 1431, България  
 Катедра по съдебна медицина и деонтология  
 Бул. „Георги Софийски“ 1  
 Тел. +35929230764;+359887922942  
 Fax: +35929230412  
 E-mail: tgk\_85@yahoo.com

# Хистохимично и морфометрично изследване на изменениета в аортната стена при стареещи плъхове под влияние на *Aronia melanocarpa*

---

Спас Китов<sup>1</sup>, Канаса Киани<sup>1</sup>, Омер Камал<sup>1</sup>, Елена Даскалова<sup>2</sup>, Слави Делчев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

Морфологичните изменения на стена-та на големите артерии от еластичен тип, към които се числи и аортата са резултат на възрастово преструктуриране и създават патофизиологични предпоставки за влошаване на тяхната функция и възникване на патологични изменения. Те лежат в основата на редица заболявания, като хипертония, дисекация, аневризма и руптура на аортата, застойна сърдечна недостатъчност, усложнения от исхемия и стенози. Тяхната профилактика чрез натурални продукти представлява изследователска област с огромен потенциал. Приложението на естествени природни антиоксиданти е една от стратегиите за забавяне процеса на съдово стареене в международен мащаб. Сокът от *Aronia melanocarpa* е богат източник на полифеноли и проявява изключително висока антиоксидантна активност. Към настоящия момент липсват проучвания за въздействието на *Aronia melanocarpa* върху възрастовите изменения стената на гръдената аорта.

Цел на настоящото експериментално изследване е да се установи влиянието на сок от *Aronia melanocarpa* върху възрастовите структурни изменения в стената на гръдената аорта при плъхове.

## Материал и методи

Използвани бяха 27 бели мъжки плъхове от порода Wistar. Животните бяха разделени на 3 групи, от които две контролни – 9 броя двумесечни плъхове, определени като млади контроли (CY) и 9 броя 12-месечни животни, определени като възрастни контроли (CO), които бяха на стандартна диета и питейна вода *ad libitum*. Групата на суплементиранные със сок от 100% *Aronia melanocarpa* животни (A) (12-месечни) беше от 9 броя и приемаше сок, разреден в съотношение 1:1 с питейната вода в доза 10 ml/kg. Продължителността на експеримента беше 3 месеца. Сокът от плодове на *Aronia melanocarpa* беше доставен от „Витана – ООД“, Университет по хранителни технологии, ЛБАВ към БАН гр. Пловдив. Целият експериментален протокол беше одобрен от комисията по етично отношение към животните към БАБХ. След изтичането на експерименталния период животните бяха евтаназирани чрез i.m. инжектиране на Ketamin/Xilazine и последваща декапитация. Гръдената аорта беше отпрепарирана цяла и беше фиксирана в неутрален формалин (10%) за последващо хистологично изследване.

### **Хистохимично изследване**

Препаратите бяха включени в парафинови блокчета по стандартната парафинова методика. Срезове с дебелина 5  $\mu\text{m}$  бяха оцветени с Орцеин.

### **Морфометрично изследване**

Зоната за морфометричен анализ беше tunica media на аортната стена. Микрофотографиите бяха осъществени с Nikon Microphot SA microscope (Japan), съоръжен Camedia – 5050Z дигитална камера (Olympus, Japan). Количествоят анализ беше осъществен със софтуер „DP – Soft“ 3.2, Olympus, Japan. Бяха измерени и обработени статистически следните параметри: дебелина на аортната tunica media, брой еластични мембрани, ширина на интермембранныте пространства, дебелина на еластичните мембрани. При всяко изследване бяха измервани поне 5 произволни полета от образа, като от всяко животно бяха изследвани 5 отделни среза от аортната стена. Извършвани бяха поне 3 измервания на всяка еластична мембра и на всяко интермембранно пространство.

### **Статистически анализ**

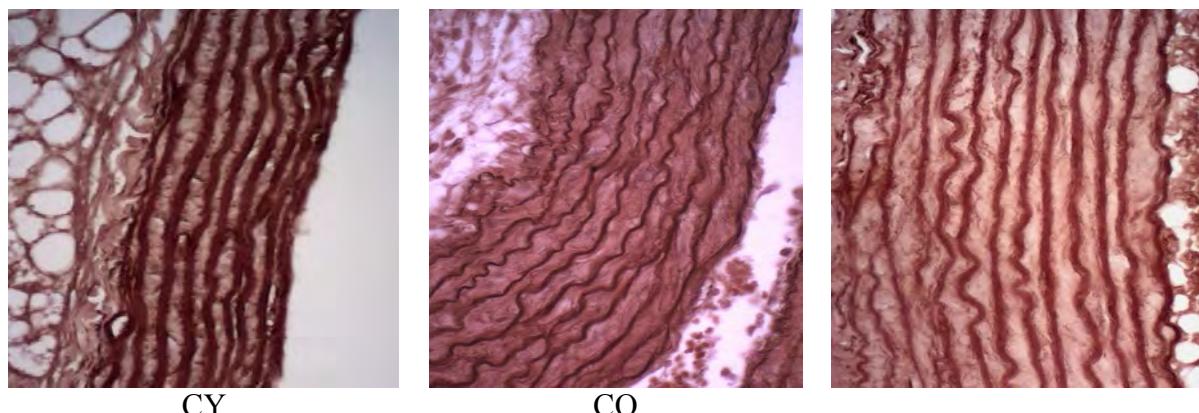
Резултатите бяха анализирани статистически със SPSS 13.0. Статистически значимите разлики между групите бяха определяни чрез t-test на Стюдънт, като разликите се приемаха за сигнificantни при  $P < 0.05$ .

### **Резултати и обсъждане**

#### **Хистохимично изследване**

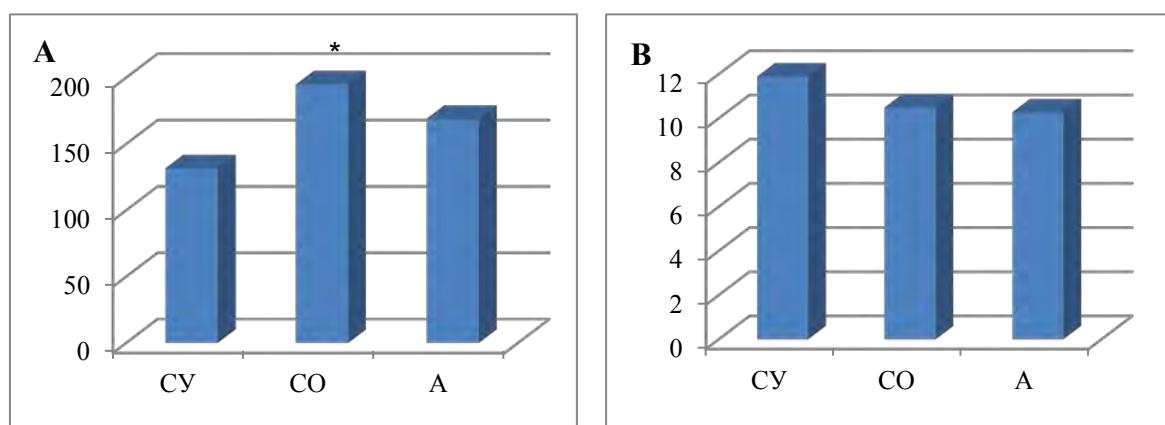
Оцветяването с Орцеин на срезовете от аортната стена има за цел да визуализира еластичните мембрани, багрещи се в керемидено червен цвят. На фиг. 1. са представени нашите резултати. При младите контроли tunica media е представена от гладки, дебели, успоредно разположени еластични мембрани, багрещи се интензивно с Orcein. При възрастните контроли в tunica media еластичните мембрани са изтънени, разрехавени, нагънати, бледо оцветяващи се и на места фрагментирани. При групата на суплементирани животни оцветяването с Орцеин показва гладки, успоредно разположени еластични мембрани със съхранени цялост и интензивност на оцветяването.

Възрастово-обусловените физиологични изменения в аортата са свързани с прогресивен спад в еластичните свойства на аортната стена (1). Greenwald (2) съобщава, че артериите от проводен тип стават ригидни с напредване възрастта поради факта, че еластиновите молекули се фрагментират, деградират и се заместват от много по-твърдия колаген. Нещо повече и двата протеина стават по-rigidни поради появя на „омрежване“ (cross-linking) и калцификация, промени, усиливащи се от уремия, хипергликемия и оксидативен стрес. Находките от нашето изследване демонстрират видимо съхранение на структурата на еластичните мембрани вследствие на суплементацията със сок от Aronia melanocarpa.



**Фиг. 1.** Оцветяване с Орцеин на срезове от гръден аорта при експерименталните групи – млади контроли (CY), възрастни контроли (CO), суплементирани с Aronia животни (A), x400

#### Морфометрично изследване



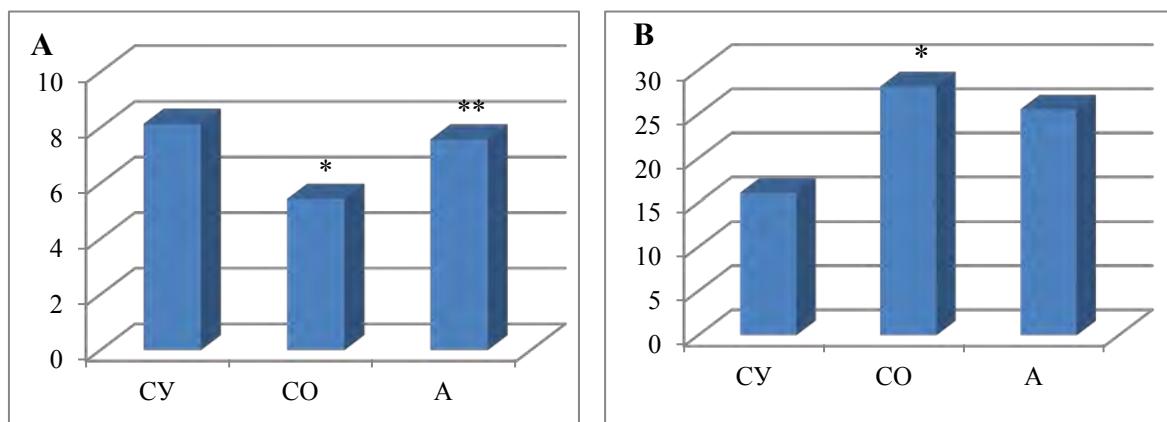
**Фиг. 2.** Морфометрично изследване на tunica media на гръдената аорта. Млади контроли (CY), възрастни контроли (CO), суплементирани с Aronia животни (A).

A. Дебелина на tunica media ( $\mu\text{m}$ ) на гръдената аорта. \*CO спрямо CY,  $p < 0.05$

B. Брой еластични мембрани в аортната tunica media

Според някои автори (2, 3, 4) с напредване на възрастта дебелината на аортата се увеличава, което се дължи основно на задебеляване на tunica media. А то от своя страна е резултат от увеличаването на колагеновото съдържание на аортната стена. Нашите данни потвърждават, че с напредване на възрастта дебелината на аортната tunica media се увеличава статистически значимо. Суп-

лементацията със сок от Aronia melanocarpa довежда до намаление на нейните размери, макар и не сигнификантно. Нашите резултати потвърждават находките на други автори (1, 2, 3), че количеството на еластичните мембрани се запазва непроменено с напредване на възрастта за сметка на влошаване на тяхното качество, което се демонстрира ясно от оцветяването с Орцеин.



**Фиг. 3.** Морфометрично изследване на tunica media на гръдената аорта. Млади контроли (CY), възрастни контроли (CO), суплементирани с Aronia животни (A).

**A.** Дебелина на еластичните мембрани в аортната tunica media (μm).

\*CO спрямо CY  $p < 0.05$ ; \*\*A спрямо CO  $p < 0.05$ .

**B.** Междумембранно разстояние в аортната tunica media (μm). \*CO спрямо CY  $p < 0.05$

В аортите на възрастните индивиди се установява увеличено колагеново съдържание (3). Аортният комплайънс е в зависимост от съотношение на колагена и еластина в съдовата стена. В нормалната тъкан съотношението на двета компонента се запазва постоянно чрез постепени процеси на продукция и деградация, регулиращи се от матриксни металпротеинази (MMPs). Тези MMPs от своя страна са под влияние на множество фактори, включващи усилена генна експресия, посттрансляционна активация чрез разцепване на про-MMP протеин, чрез MMP-MMP взаимодействия и чрез плазмин, тромбин и реактивни кислородни радикали (ROS) (5).

Уредата в регулацията на този процес довежда до свръхпродукция на колаген в съдовата стена, както и на намаляване количеството функционален еластин. Патологията в резултат на това е сериозно задебелени tunica intima и tunica media, както и хипертрофия на гладкомускулните клетки (1).

## Изводи

Структурните възрастови изменения в аортната стена водят до повишаване на нейната ригидност, увеличаване на нейния диаметър и дължина, намаляване на нейния комплайънс, както и редукция на контрактилитета ѝ (3). Тези изменения нарушават нейните функции и са предпоставка за възникване на патологии, някои от които фатални. Ригидността на големите артерии е основен определящ фактор за пулсовото налягане. И двета фактора имат предиктивна стойност за сърдечносъдови заболявания, независимо от класическите кардиоваскуларни рискови фактори. Аортната ригидност има независима предиктивна стойност по отношение на тоталната и сърдечносъдовата смъртност, както и за фатални инсулти при пациенти с есенциална хипертония, терминална бъбречна недостатъчност и диабет. Съхраняването на съдовата стена и забавянето на възрастово-обусловените изменения са съществена профилактична мярка по отношение на сърдечно-съдовите заболявания. Пости-

гането на това с немедикаментозни средства е една от най-съвременните стратегии в борбата със стареенето. Като една функционална напитка сокът от *Aronia melanocarpa* показва убедителни вазопротективни свойства и може да бъде препоръчана като профилактично средство за оstarяване в добро здраве.

### **Изводи**

- Сокът от *Aronia melanocarpa* повлиява благоприятно възрастовите изменения на еластичните мембрани на аортната стена при пълхове, като съхранява тяхната дебелина.
- Суплементацията с функционални напитки от *Aronia melanocarpa* може да бъде профилактично средство в помощ на успешното съдово стареене.

### **Библиография**

1. Collins JA, Munoz JV, Patel TR, et al. The anatomy of the aging aorta. Clin Anat 2014; 27: 463–466.
2. Greenwald SE, Ageing of the conduit arteries. J Pathol 2007; 211(2): 157–172.

3. Wheeler JB, Mukherjee R., Stroud RE et al. Relation of murine thoracic aortic structural and cellular changes with aging to passive and active mechanical properties. J Am Heart Assoc. 2015;4(3): e001744.

4. Pearson AC, Guo R, Orsinelli DA, et al. Transesophageal echocardiographic assessment of the effects of age, gender, and hypertension on thoracic aortic wall size, thickness, and stiffness. Am Heart J. 1994; 128(2):344-51.

5. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circ Res 2003; 92(8):827-39.

Това проучване беше финансирано по проект с договор № BG 161PO003-1.1.05-0024-C0001/22.10.2012 г. на тема „Получаване на нутрацевтици с антиоксидантно и имуностимулиращо действие“ от Оперативна програма „Развитие на конкурентоспособността на българската икономика“ 2007 – 2013 г.

### **Адрес за кореспонденция**

д-р Елена Даскалова  
катедра „Анатомия, хистология и ембриология“  
моб. 0889985854  
e-mail: eli\_das@abv.bg

# QuickFISH метод за бърза идентификация на стафилококки от хемокултури

Марина Мирчева<sup>1</sup>, Стефан Станев<sup>2</sup>, Любомир Паунов<sup>3</sup>, Кристина Хаджиеva<sup>4</sup>,  
Научни ръководители – Тихомир Дерменджиев<sup>1</sup>, Мариана Мурджева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по микробиология и имунология, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по съдова хирургия и ангиология, Национална кардиологична болница, София

<sup>3</sup>Катедра по специална хирургия, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>4</sup>Отделение по съдебна медицина, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, Пловдив

## Въведение

Стафилококите са едни от най-често изолираните микроорганизми от хемокултури. Бактериемиите, предизвиквани от *Staphylococcus aureus*, са тежки инфекции с варираща честота в различните държави (1). Рисковите фактори за инфекция са напреднала възраст на пациентите, мъжки пол, онкологични заболявания, хронична бъбречна недостатъчност, имуносупресия, алкохолизъм, както и чести хоспитализации (2). Различни проучвания показват, че отлагането на подходящата терапия при бактериемии, предизвикани от *Staphylococcus aureus*, се асоциира с повишаване на смъртността, увеличен болничен престой и нарастване на разходите по лечението (3, 4). Бързата идентификация на *Staphylococcus aureus* и диференцирането му от коагулазо-негативните стафилококки (CoNS) при бактериемии има важно диагностично и терапевтично значение. *S. aureus* и CoNS се идентифицират като Грам-положителни коки на групи при директна микроскопия от положителни хемокултури. Окончателната идентификация изисква субкултивиране и извършване на конвенционални биохимични и други тестове, което забавя диагнозата и лече-

нието с дни. Коагулазо-негативните стафилококки (CoNS) са едни от най-често изолираните микроорганизми в клиничните микробиологични лаборатории, но в повечето случаи се касае за контаминация на пробите. Прилагането на антибиотично лечение в подобни случаи води до злоупотреба с антимикробни средства и повишаване на антибиотичната резистентност. Също така погрешната интерпретация на ролята на CoNS има сериозни последствия – подценяване на същински патогени и допълнителни разходи за лечение (5).

По настоящем за намаляване времето за идентификация на патогени от положителни хемокултури се използват различни съвременни техники – масспектрометрия (MALDI-TOF), полимеразна верижна реакция в реално време (Real-time PCR), флуоресцентна *in situ* хибридизация с пептид нуклеотидни сонди (PNA FISH). MALDI-TOF е надежден метод, но има разлики в чувствителността между Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, като при последните тя е по-висока (6, 7). Real-time PCR методът е лесен за изпълнение и има много висока чувствителност (8), но основен недостатък е високата цена, осо-

бено при лаборатории с голям брой преби. В рутинната диагностика тестът за свободна коагулаза се извършва за диференциране на *S. aureus* от коагулазонегативни стафилококи при положителни хемокултури. Тестът е евтин и лесен за изпълнение и има висока специфичност, но е със значителни вариации в чувствителността – от 60% до 100% (9).

PNA FISH методът е широко разработен както за стафилококи така и за други микроорганизми. Той позволява идентификацията на стафилококи директно от положителни хемокултури (10). Основата на този тест са пептид нуклеиновите киселини (PNA), които представляват псевдопептиди, за които са валидни правилата за комплементарност на Уотсън и Крик (11). PNA сондите имат подходящи характеристики като висока специфичност, афинитет и бърза кинетика. Това резулира в подобрена хибридизация към високо структурирани мишени като рPHK (12).

### Цел

Да се оценят диагностичните възможности на нов, бърз и специфичен метод за идентификация на стафилококи от хемокултури на пациенти с бактериемия – *Staphylococcus QuickFISH™*, както и да се установи етиологичната структура и антибиотична чувствителност на причинителите на стафилококови бактериемии за периода на проучването.

### Материали и методи

**Подбор на пробите.** Методът PNA FISH на AdvanDx е въведен пилотно в лабораторията по микробиология на УМБАЛ „Св. Георги“ през 2015 година. Периодът на настоящото проучване обхваща 3 месеца, като в него са включени

положителни хемокултури, при които на директна микроскопия се установяват Грам положителни коки на групи. Хемокултурите са култивирани рутинно и чрез автоматизирана система BacT/ALERT 3D-60 (bioMérieux, Inc.), съгласно препоръките на CLSI M47-A (11). Извършена е фенотипна идентификация на изолираните стафилококки, чрез оцветяване по Грам, колониална морфология, биохимични тестове за свързана и свободна коагулаза.

**Тест за свободна коагулаза.** Две или три капки (50 µl) от положителна хемокултура се добавят към епруветка с 0,5 ml заешка плазма и EDTA (HiMedia), следва инкубиране в термостат при 35 ± 2°C. Резултатите се отчитат на втория, четвъртия и шестия час. Наличието на коагулация се интерпретира като индикативно за *S. aureus* (9).

**Staphylococcus QuickFISH BC test (QFT).** QFT е PNA FISH метод извърш съгласно инструкциите на производителя (QuickFISH BC; AdvanDx, Woburn, MA). Протоколът се стартира веднага след установяването на Грам положителни коки на групи от положителни хемокултури (фиг. 1). 100 – 150 µl от кръвта се добавя в AdvanDx микроепруветка с филтър за премахване на антибиотикнеутрализиращите йонообменни смоли, съдържащи се в средите за хемокултури (1a). 10 µl от така пречистената проба се трансферират в центъра на AdvanDx QuickFISH предметно стъкло, предварително поставени върху термоблок на 55°C ± 1°C (1b). Пробите се фиксират с два разтвора Quick Fix 1 и Quick Fix 2 (1v). След фиксацията на пробата върху покривно стъкло се смесват по 1 капка PNA blue и PNA yellow (съдържат съот-

ветно флуоресцин – белязани сонди за рРНК секвенции, специфични за *S. aureus* и тамра белязани сонди за CoNS). Двата реагента се смесват до получаване на равномерно зелен цвят (1 г). Покривното стъкло се поставя върху предметното, като хибридизацията се извършва върху термоблок на  $55^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  за 15 минути (1д). След това пробите се наблюдават на флуоресцентен микроскоп с 100x имерсионен обектив (Nikon Eclipse 80i) (1е). *S. aureus* се идентифицират като зелено флуоресциращи коки на групи, а CoNS – като червено флуоресциращи. QFT стъклата имат вградена положителна и отрицателна контрола, които се отчитат заедно с пробата.

### Изследване на антибиотичната чувствителност *in vitro*.

Установяването на антибиотичната чувствителност е извършено по диск дифузионен метод с дискове за следните антибиотици: цефокситин (Fox), бензилпеницилин (B), еритромицин (E), клиндамицин (CC), амикацин (AN), гентамицин (GM), ванкомицин (V), тейкопланин (TEC), тигециклин (TGC) и тобрамицин

(NN). Резултатите са интерпретирани съгласно препоръките на EUCAST, съответно като S (чувствителни), I (интермедиерни), R (резистентни).

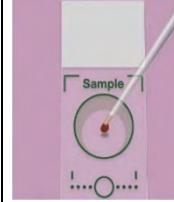
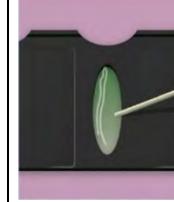
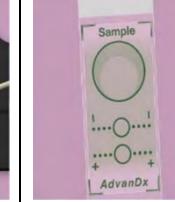
### Резултати и обсъждане

По време на тримесечния период на проучването в микробиологичната лаборатория на УМБАЛ „Св. Георги“ са обработени 32 хемокултури, които отговарят на критериите за включване в изследването (наличие на Грам положителни коки на групи при рутинна директна микроскопия). От изолатите 4 (12,5%) са идентифицирани като *S. aureus*, а останалите 28 (87,5%) – коагулазо негативни стафилококки.

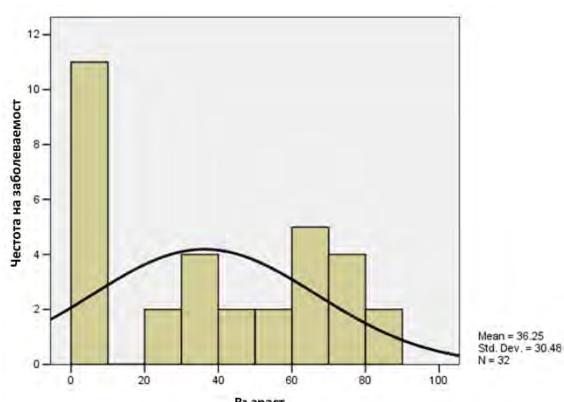
Най-голям е делът на пациентите със стафилококви бактериемии в детска и напреднала възраст. Това вероятно се обуславя от намалената имунна защита при тези възрастови групи (14).

По пол – преобладават мъжете – 65% (фиг. 3).

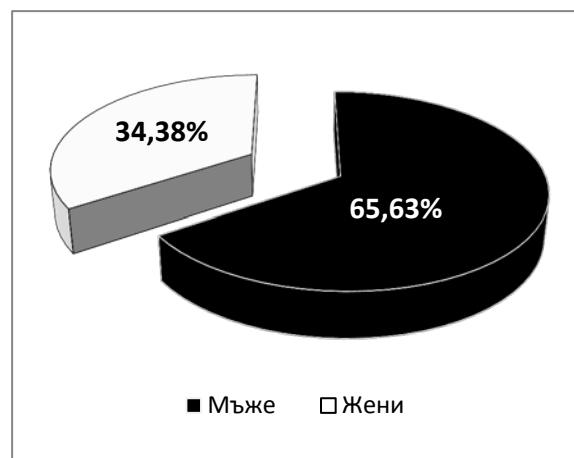
Преобладават изолатите от Педиатрична клиника – 28%, следвани от Инфекциозна клиника и Отделението по диализно лечение с по 15% (фиг. 4).

Фиксиране			Хибридизация		Rезултати
					
<b>1а</b> – Добавяне на $\approx 150\mu\text{l}$ кръв от хемокултура в микроепруветка	<b>1б</b> – Трансфер на $\approx 10\mu\text{l}$ от пробата на предметно стъкло върху $55^{\circ}\text{C}$ термоблок.	<b>1в</b> – добавяне на 1 капка Quick Fix 1, изсушаване. Добавяне на 2 капки Quick Fix 2. Сушене.	<b>1г</b> – добавяне на PNA Blue и PNA yellow върху покривно стъкло.	<b>1д</b> – покривното стъкло се поставя върху предметното. Хибридизация при $55^{\circ}\text{C}$ за 15 мин.	<b>1е</b> – терпетация на резултатите на флуоресцентен микроскоп.

**Фиг. 1.** Етапи на обработка на пробата при QFT



**Фиг. 2.** Възрастово разпределение на пациентите



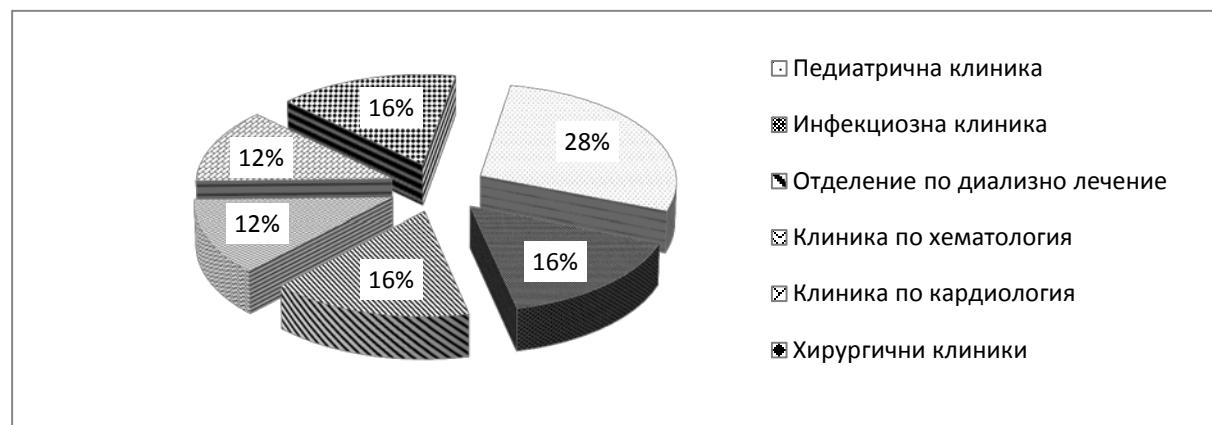
**Фиг. 3.** Разпределение на пациентите по пол

По отношение на антибиотичната чувствителност се установи, че и четирите щама *S. aureus* са метицилин чувствителни. 25% от изолатите са резистентни към пеницилин и също 25% към еритромицин (фиг. 5).

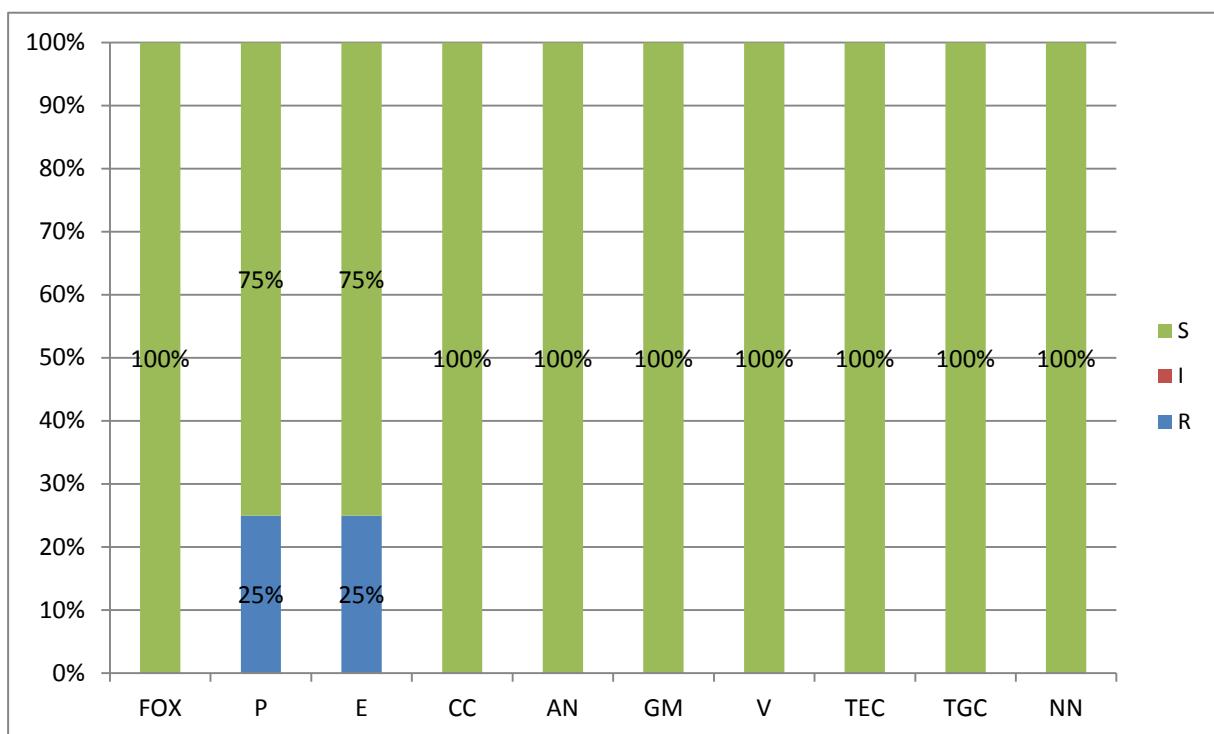
При CoNS изолатите се наблюдава значително по-висока резистентност към антимикробни лекарствени средства. 96% от изолатите са метицилин резистентни, 100% са резистентни на пеницилин, 79% на еритромицин. Резистентността към аминогликозиди е в рамките на 40 – 46% (фиг. 6). Тези резултати корелират с литературните данни за наличие на мултирезистентни CoNS (15).

Тестът за идентификация на стафилококи от хемокултури (QFT) осигурява бърза и надеждна диагностика при животозастрашаващи състояния.

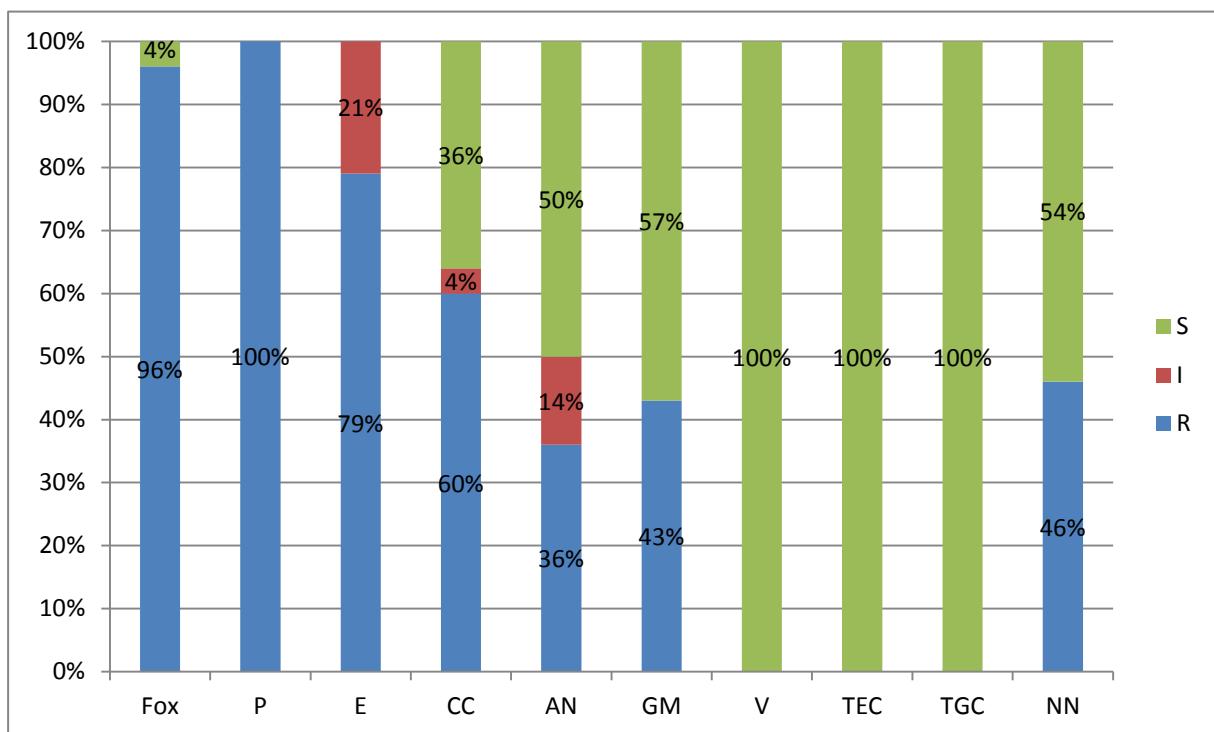
Всички изолати от 32 хемокултури бяха идентифицирани чрез QuickFISH™ метода и потвърдени с конвенционална методи – тест за свободна и свързана коагулаза. Установи се 100% съпоставимост на резултатите, получени при конвенционална идентификация и *Staphylococcus* QuickFISH™ (фиг. 7).



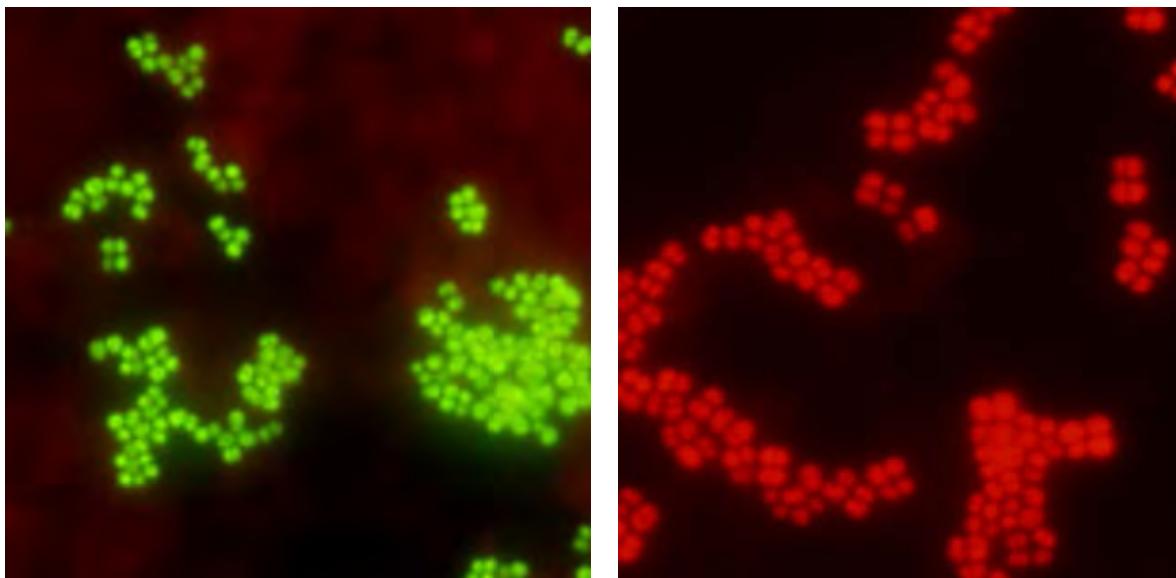
**Фиг. 4.** Разпределение на изолатите по клиники



**Фиг. 5.** Антибиотична чувствителност на *S. aureus* изолатите



**Фиг. 6.** Антибиотична чувствителност на CoNS изолатите



**Фиг. 7.** Зелена флуоресценция при *S. aureus*, червена при CoNS

### Изводи

- Резултатите от Staphylococcus QuickFISH™ показва пълно съответствие с конвенционалните методи за идентифициране на *S. aureus* от CoNS.
- Времето за обработка на пробата е само 20 мин. Това позволява клиницистите да получат резултати своевременно, което директно повлиява избора на терапевтичен подход. Бързата идентификация на CoNS е важна, тъй като те са причинители на 20% от случаите на бактериемия.

### Библиография

1. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. 2008. Staphylococcus aureus bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J. Infect. Dis.* 198:336-343.
2. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Peterson DL, Gosbell IB. 2012. Predictors of mortality in Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin. Microbiol. Rev.* 25:362-386.
3. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, Samra Z, Paghis D, Bishara J, Leibovici L. 2010. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 65:2658-2665.
4. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenstock E, Leibovici L. 2010. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54:4851-4863.
5. van der Heijden YF, Miller G, Wright PW, Shepherd BE, Daniels TL, Talbot TR. 2011. Clinical impact of blood cultures contaminated with coagulase-negative staphylococci at an academic medical center. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 32:623-625.
6. Meex C, Neuville F, Descy J, Huynen P, Hayette MP, De Mol P, Melin P. 2012. Direct identification of bacteria from positive anaerobic BacT/Alert(R) blood cultures by MALDI-TOF MS: MALDI Sepsityper(R) kit (Bruker) versus in-house saponin method for bacterial extraction. *J. Med. Microbiol.* 61:1511-1516.
7. Saffert RT, Cunningham SA, Mandrekar J, Patel R. 2012. Comparison of three preparatory methods for detection of bacteremia by MALDI-TOF mass spectrometry. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 73:21-26.
8. Wolk DM, Struelens MJ, Pancholi P, Davis T, Della-Latta P, Fuller D, Picton E, Dickenson R, Denis O, Johnson D, Chapin K. 2009. Rapid detection of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in wound specimens and blood cultures: multicenter preclinical evaluation of the Cepheid Xpert MRSA/SA skin and soft tissue and blood culture assays. *J. Clin. Microbiol.* 47:823-826.
9. Qian Q, Eichelberger K, Kirby JE. 2007. Rapid identification of Staphylococcus aureus in blood cultures by use of the direct tube coagulase test. *J. Clin. Microbiol.* 45:2267-2269.
10. Hensley DM, Tapia R, Encina Y. 2009. An evaluation of the AdvanDx Staphylococcus aureus CNS PNA FISH assay. *Clin. Lab. Sci.* 22:30-33.
11. Egholm, M., O. Buchard, L. Christensen, C.

- Behrens, S. M. Freier, D. A. Driver, R. H. Berg, S. K. Kim, B. Norden, and P. E. Nielsen. 1993. PNA hybridizes to complementary oligonucleotides obeying the Watson-Crick hydrogen bonding rules. *Nature* 365:556–56
12. Stefano, K., and J. J. Hyldig-Nielsen. 1997. Diagnostic applications of PNA oligomers, p. 19–37. In S. A. Minden and L. M. Savage (ed.), *Diagnostic gene detection & quantification technologies*. IBC Library Series, Southborough, Mass.
13. CLSI. 2007. Principles and procedures for blood cultures. Approved guideline. CLSI document M47-A. CLSI, Wayne, PA.
14. Easmon CSF, Adlam C: *Staphylococci and staphylococcal infections*. Vol 1 and 2. Academic Press, London, 1983
15. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Diekema DJ, Pfaffer MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M, SENTRY Participants Group. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S114.

# Ролята на интерлевкин-6 за редукция на съдовия риск и овладяване на съдовото възпаление при артериита на Такаясу

Величка Попова<sup>1</sup>, Анастас Баталов<sup>1</sup>, Заприн Въжев<sup>2</sup>, Йовко Рончев<sup>3</sup>, Юлия Peeva<sup>4</sup>,  
Mariela Geneva-Popova<sup>5</sup>, Krasimir Kraev<sup>1</sup>, Snezhana Terzyska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив; Клиника по ревматология – УМБАЛ „Каспела“

<sup>2</sup>Катедра по сърдечно-съдова хирургия, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив; УМБАЛ „Св. Георги“

<sup>3</sup>Клинична лаборатория, УМБАЛ „Каспела“

<sup>4</sup>Катедра по социална медицина и обществено здраве, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

<sup>5</sup>Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Артериитът на Такаясу (АТ) е хронично възпалително заболяване на аортата, белодробната артерия и техните клонове – подключични артерии, реналните артерии, коронарните артерии и каротидни артерии и др. с типично грануломатозно възпаление на съдовата стена с последващи стеноза, оклузия, дилатация и аневризмално разширение.

Артериитът на Такаясу /АТ/ е много рядко заболяване, засяга предимно млади жени – 80 – 90%, между 5 и 40-годишна възраст. По-често при пациенти от Далечния Изток, Япония и азиатския континент. В активната му фаза е налице с свръхпроизвъдство на интерлевкин-6 (IL-6), използването на анти-IL-6 рецепторно (IL-6R) антитяло за лечение би бил логичен избор.

Клинични прояви: Първоначалните симптоми на АТ обикновено са неспецифични и могат да включват една или повече от: общо неразположение, умора, повишена температура, нощно изпотяване, загуба на тегло, миалгии, артракгии,

обрив. Придружаващи симптоми могат да бъдат: замаяност, световъртеж, задух, спазми болки в ръцете, краката или гърдите при усилие. Каротидодиния – болка и чувствителност над каротидните артерии в предната част на врата, която се намира в приблизително 25 процента от пациентите. Специфични органни прояви като резултат на локална оклузия на засегнатите съдове.

Диагностичните критерии за артерита на Takayasu са:

- Началото на болестта  $\leq 40$  години
- Клаудикация на крайниците
- Отслабени или липсващи пулсации на брахиалната артерия
- Разлика в систолното кръвно налягане  $> 10$  мм живачен стълб между двете ръце
- Шум на аортната или подключична артерии
- Ангиографски критерии – стенози, оклузии, дилатация и аневризмални разширения

Ролята на биомаркерите при възпалителните процеси и изследването на нивата им ни дават оценка на активността на болестта. От своя страна – С реактивния

протеин /CRP/ е добър биомаркер и се използва като такъв в клиничнолабораторните изследвания.

Неговата експресия зависи главно от IL-6. Ако свободната концентрация на анти-интерлевкин 6 рецепторното анти-титело /Тоцилизумаб/ се поддържа на нива над 1 мкг/мл, CRP остава негативен, така че нивото на серумния CRP е отличителен белег за проверка дали активността на IL-6 ин виво е напълно блокирана. IL-6 – участва патогенезата на много други заболявания: например в патогенезата на желязодефицитна анемия при хроничните възпалителни процеси като високите нива на hepcidin, индуцират предизвикания блок от IL-6 на железния транспортер – феропортин 1 в макрофагите, хепатоцитите и чревните епителни клетки. IL-6 индуцира диференциацията на В-клетките в имуноглобулин-продуциращи клетки. IL-6 заедно с TGF- $\beta$  преференциално стимулира диференциацията на IL-17 за производство на Т хелперни клетки (Th17), които играят ключова роля в индуцирането на автоимунно тъканно увреждане, докато IL-6 инхибира TGF- $\beta$ -индуцираната регулаторна Т клетъчна (Treg) диференциация. Полученият Th17/Treg дисбаланс води до нарушащо на имунологична толерантност, което индуцира развитието на различни автоимунни и хронични възпалителни заболявания. IL-6 също индуцира CD8-позитивните Т-клетки да генерира в цитотоксични Т клетки. Функцията на IL-6 в хематопоезата да индуцира съзряването на мегакариоцити в тромбоцити, както и активиране на хемато.poетични стволови клетки. Освен това, IL-6, стимулира растежа на клетки, като например миелом/плазмоцитомните и мезангииални клетки. IL-6 в костно-мозъчните

стромални клетки генерира синтеза на рецепторен активатор на NF-кВ лиганд (RANKL), който е съществен фактор за диференциация и активирането на остеокластите и осъществяването на костната резорбция, което води до остеопороза. Засилена ангиогенеза и повишената съдова пропускливоост са патологични характеристики на съдовото възпаление, и тези характеристики се дължат на свръхпроизводство на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), което се индуцира от IL-6 в инфилтратите лезии. IL-6 предизвиква сигнална трансдукция след свързване с IL-6 рецептор (IL-6R). Има две форми на IL-6R – трансмембранны форма – 80 kDa с къс цитоплазмен домейн и втора разтворима форма (SIL-6R). След свързването на IL-6 трансмембранныя IL-6R, полученият IL-6/SIL-6R комплекс се свързва с gp130, и активира IL-6 рецепторния комплекс като се образува хексамерна структура, състояща се от две молекули всеки на IL-6, IL-6R и gp 130 (така наречените класическа сигнализация. Експресията на трансмембранныя IL-6R е ограничена до няколко клетъчни типа, но IL-6 комплекс / SIL-6R може също да трансдудирига сигнала на IL-6 в различни клетки, които не експресират трансмембранен IL-6R но експресират gp 130 (известен като транс-сигнализационен механизъм), така че IL-6 ефектите засягат голямо разнообразие от клетки. Поради участието на IL-6 при различни заболявания, блокирането му се очаква да представлява нова стратегия за лечение на тези заболявания. Следователно, хуманизираното анти-човешки IL-6R моноклонално антитело (Тоцилизумаб или RoActemra), разработено, чрез присаждане на допълващи се определени мишки анти-

човешки IL-6R антитела към човешки IgG 1-Тоцилизумаб, който блокира IL-6-зависимата сигнална трансдукция чрез инхибиране на IL-6 свързването с трансмембранныя и разтворимите IL-6 рецептори, разработени са и анти IL-6R наномолекули, които блокират рецептора.

IL 6 се повишава при активна васкуларна болест с предвид на повишената му тъканна експресия и секреция в резултат на стимули от локалните проинфламаторни механизми, както и на повишената експресия на IL6 R от ендотелните клетки, опосредствано от ендотелната дисфункция /Schafer VS, Zwerina J/. Повишаването на серумните му нива е стимул за синтез на hsCRP от хепатоцитите, вероятно в бъдеще ще се докажала ролята му в света на васкулитите и съдовите проинфламаторни промени при атеросклерозата. Изследването на IL 6 в серума е по-ранен маркер за висок васкуларен рисък, вероятно и по-специфичен от hsCRP.

### Цел

Да докаже корелацията между високите серумни нива на IL 6 и активността на Артериита на Такайясу, както и терапевтичните ефекти чрез блокирането му със специфично антитяло.

### Материал и методи

22-годишна жена, с поставена диагноза Артериит на Такайясу от юношеска възраст /2011 г./, провеждано постоянно лечение до 2014 г. – с 2 т. Ендоксан ежедневно и 2 1/2 – до 3 т. Дехидрокортизон. В предвид на данните за клинична активност на болестта на фона на поддържащата до момента терапия – анемичен синдром, арталгии и атрит на малките стави на горни крайници, редукция на тегло, повищена СУЕ, се провежда

пулс терапии с Ендоксан в доза 8 мг/кг. т.т., със спиране на пероралното лечение между пулсовете с Ендоксан, като след третата пулс терапия на 43-ти ден – изява на масивна хематурия – двукратно, наложила цистоскопия – от хистологията – двукратно рециклиран тежък хеморагичен цистит с остра постренална ретенция и наложена инфекция с Klebsiella spp /микробиология/ и последваща абсолютна забрана за понататъшно лечение с Ендоксан.

Статус презенс – CCC – РСД, Фр – 64/мин, ясни сърдечни тонове без шумове, липсващи пулсации на лявата а. радиалис, стенотични шумове двустранно по хода на каротидните артерии и лява а. субклавия, АН – 100/60 на дясната ръка, на лявата ръка не се измерва. Корем – б.о., Крайници – без отоци. В хода на изява и на колоартрит – започва лечение с Тоцилизумаб – х 168 мг. с.к. 1x седмично.

Оценяват се серумните нива на CRP, СУЕ, Hb, IL 6 – на 0, 3-ти и 6-ти месеци. IL6 се изследва по метода на ELISA с Biomasters kits.

Оценката на CIMT – изходна и на 3-ти и 6-ти месец – с апарат Essaote my Lab – стандартна мануална техника и се провежда контролна ангиография.

### Резултати и обсъждане

Наблюдава се нормализиране на проинфламаторните показатели и задържането им във времето в референтни стойности – на 0 – 3 и 6-ти месеци, съответно за:

месеци	0 м.	3 м.	6 м.
Hb – g/l	102 g/l	109 g/l	120 g/l
СУЕ – 2h mm	60 mm	46 mm	18 mm
CRP – g/ml	30 g/ml	28 g/ml	6 g/ml
IL 6 – pg/ml	13,7 pg/ml	9,8 pg/ml	1,27 pg/ml
CIMT mm	2,3 mm	1,4 mm	0,91 mm

CIMT – хипоехогенен периваскуларен вал 3-ти месец – 0,96 mm, на 6-ти – 0,92 mm.

Ангиография – проходими клонове със стеноза на лявата а. субклавия, неравности на абдоминалния сегмент, нормална характеристика на кръвотока на мезентериалните съдове, ренални arterии без стенози.

В генерален аспект – блокадата на IL6 като терапевтична цел би била логична в предвид на това, че интерлевкин – 6 /IL6/ е цитокин с множество ефекти, участвуващ в клетъчните и имунни реакции, опорсредстващи проинфламаторните процеси в локалната и общата протекция, продукира се в отговор на множество стимули, включително – инфекция, IL-1, интерферон- $\gamma$  и тумор-некрозис фактор алфа. IL-6 е основен медиатор на остро-фазовия отговор и е основен стимул за синтеза на С-реактивния протеин от черния дроб. Засега данните за участието му в атеросклерозата са осъкъдни, но са правени експерименти, които са доказали, че в условията на ендотелна дисфункция, проинфламаторните клетки в атеросклеротично и аневризмално променените съдове синтезират IL6, както и амплифицират експресията на IL6 R с генна траскрибция в атероматорзните плаки. Проведени са няколко изследвания с установени високи нива на hsCRP и IL6, които са свързани с наличието на острофазови протеини при мозъчно-съдови и остри коронарни синдроми, както и, че нивата им се повишават особено много при пушачи и са пряко свързани с високо рисковите пациенти, както и при пациентите с активен Артериит на Такайясу.

## Изводи

Блокирането на IL6 и повлияването на сигналната му трансдукция е мощен терапевтичен подход при много автоимуни заболявания, които са трудно контролирани. Анти IL6 – терапията при нашия клиничен случай показва повлияването на съдовите прояви в активната фаза на Артериита на Такайясу, редуцира общото и локално съдово възпаление с постигане на референтни стойности на проинфламаторните фактори, протектира съдовия ендотел и се задържа във времето, което лечение е алтернатива на другите токсични терапии и би намалило във времето страничните ефекти от тяхното приложение. Серумните нива на IL6 корелират с активността на болестта.

## Библиография

1. González-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:729–49.
2. González-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Branas F, Dababneh A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine. (Baltimore)* 2000;79:283–92.
3. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* 2003;49:703–8.
4. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Banares A, Fernandez-Gutiérrez B. Combined treatment of giant cell arteritis with methotrexate and prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:106–14.
5. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood.* 2010;116:3627–34
6. The Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomization Analysis (IL-6R MR) Consortium, Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379:1214–24

# Антибиотична резистентност и серотипова характеристика на клинично значими *Streptococcus pneumoniae*, изолирани за периода 2009 – 2015 г. в УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

Марина Мирчева<sup>1</sup>, Стефан Станев<sup>2</sup>

Научни ръководители – Мариана Мурджева<sup>1,3</sup>, Веселина Кирина<sup>1,3</sup>, Лена Сечанова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Микробиология и имунология“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по съдова хирургия и ангиология, Национална кардиологична болница, София

<sup>3</sup>Лаборатория по микробиология, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

<sup>4</sup>Катедра „Микробиология“, Медицински факултет, Медицински университет – София

## Въведение

Сред Грам положителните патогени *Streptococcus pneumoniae* представлява здравна заплаха в глобален мащаб. Според Световната здравна организация приблизително 1,6 млн. души, от които 1 млн. деца под 5 години, загиват ежегодно от инвазивни пневмококови инфекции (1). Въпреки наличието на ефективна конюгатна ваксина, пневмококите са сред водещите причинители на смърт при ваксино-предотвратимите инфекции (2).

*S. pneumoniae* е основен причинител на придобити в обществото бактериални респираторни инфекции – синуит, среден отит, пневмония, както и на инвазивните – менингит, бактериемия. Затова адекватната антибактериална терапия е от огромно значение за изхода на тези заболявания (3). *S. pneumoniae* е отговорен за 20 – 75% от случаите на придобита в обществото пневмония; 15 – 30% от усложненията при хроничен бронхит и 20 – 40% на оствър синуит (4). Капсулният полизахарид е един от основните патогенни фактори на пневмококите, но също така е и мишена за продуцираните от имунната система, след ваксинация,

протективни антитела. Известните серотипове са над 90 (5). Пневмококовото назо-фарингеално носителство е особено разпространено ( $\geq 50\%$ ) при деца, които посещават детски заведения (6, 7) и може да продължи през юношеството до зряла възраст (8). Повечето серотипове колонизират назофаринкса за месец до година и след това се заменят от други. Колонизиращите деца са различни от тези при възрастни (9). Най-честите серотипове, които се откриват при деца под три годишна възраст и причиняват тежки и инвазивни инфекции (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), са включени в 10-валентната конюгатна пневмококова ваксина (10). От 2010 година тя е в задължителния имунизационен календар на Република България. Трансмисията на пневмококите от болен на здрав или от безсимптомен носител на друг човек става по въздушно-капков път. Предразполагащи фактори са струпвания от хора, каквито се наблюдават в детски заведения, казарми, университети. Основните рискови групи са деца под 5 години и възрастни над 65 години. Предразположени към пневмококови инфекции са

имунокомпрометирани, хронично болни, пациенти с асплени или спленектомия (11).

### **Цел**

Целта на настоящото проучване е да се анализира антибиотичната резистентност и серотиповото разпределение на клинично значимите щамове *S. pneumoniae* от УМБАЛ „Св. Георги“ за периода 2009 – 2015 г.

### **Материал и методи**

#### Бактериални щамове

В проучването бяха включени общо 44 клинично значими щама *S. pneumoniae*, които са изолирани от пациенти на клиники в УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив. Клиничните материали бяха култивирани на 5% кръвен агар, шоколадов агар, аеробно и на 5% CO<sub>2</sub> при 35 ± 2°C. След 24 – 48 ч бе извършена рутинна идентификация на база колониална морфология, наличие на ахемолиза, оцветяване по Грам, оптохинов тест (Oxoid, Hampshire, UK) (11). Както и идентификация чрез автоматизирана система Vitek 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) (12).

До изпращане за серотипиране изолатите бяха съхранявани на -80° C в 5% овнешка дефибринирана кръв.

#### Изследване на антибиотичната чувствителност

Антибиотичната чувствителност на щамовете бе изследвана, съгласно указанията на Института за клинични и лабораторни стандарти – CLSI, чрез дисково дифузионен метод (ДДМ) на Бауер Кърби и Е-тест за определяне на минимални инхибиращи концентрации (МИК) (13).

Заложени бяха следните антибиотици – пеницилин (P) – (диск натоварен с

оксацилин) цефотаксим (CTX), цефтриаксон (CRO), тетрациклин (T), еритромицин (E), клиндамицин (C), хлорамфеникол (CH), левофлоксацин (LEV), триметоприм-сулфаметоксазол (TMP/SMX), рифампин (RIF). Съгласно указанията на CLSI, пневмококови изолати, с размер на зоната на оксацилин ≥ 20 mm се определят като чувствителни на пеницилин. При изолати с размер на зоната на задръжка ≤ 19 mm се определя минималната инхибираща концентранция към пеницилин, чрез Е-тест. Бяха използвани следните референтни стойности за определяне на МИК към пеницилин при ликвори, съответно за чувствителни, интермедиерни, резистентни изолати:

≤ 0,06, –, ≥ 0,12 mg/l. При всички останали изолати, без ликвори, съответно ≤ 2, 4 и ≥ 8 (13). За контрола бе използван *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Американската администрация по храните и лекарствата (Food and Drug Administration – FDA) дефинира като мултирезистентни щамове, които са нечувствителни едновременно към три или повече от петте групи антибактериални лекарствени средства (14).

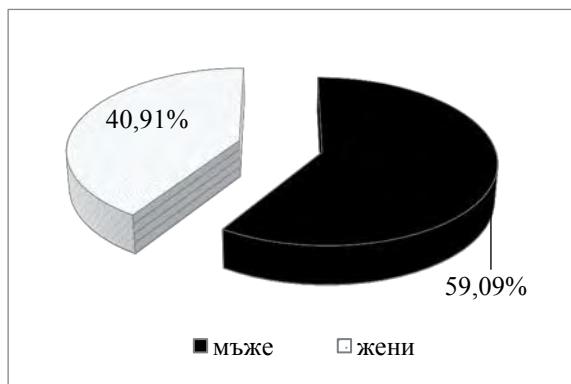
#### Серотипиране

Серотипирането на 30 щама *S. pneumoniae* бе извършено чрез латекс аглутинация с Пневмотест латекс кит (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark) в Катедрата по микробиология на Медицински факултет, Медицински университет – София. Щамовете бяха идентифицирани до серогрупа, след кое то бе приложен метода на Нойфелд за набъбване на капсулата (15).

## Резултати и обсъждане

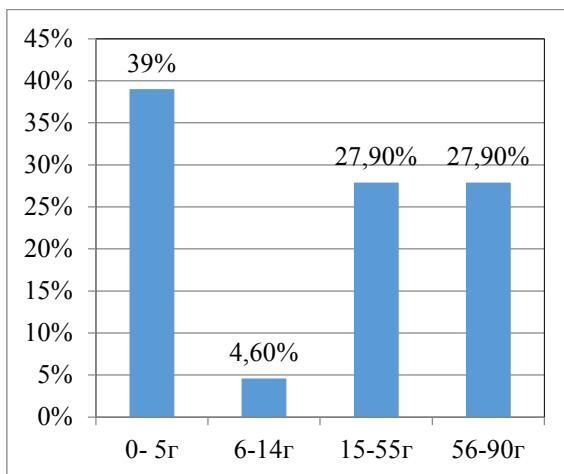
За периода 2009 – 2015 г. бяха изолирани общо 44 клинично значими щама пневмококи.

Пациентите от мъжки пол бяха 26 (59,09%), а от женски пол – 18 (40,91%) (фиг. 1). Установено е, че съотношението при заболеваемостта от пневмококови инфекции е приблизително 1,5 – 2:1, съответно за представители от мъжки и женски пол (16). Смята се, че по-голямото предразположение при мъжете може да се дължи на по-честата употреба на алкохол и цигари, което повишава възприемчивостта към инфекции (17).



**Фиг. 1.** Разпределение на заболева- мостта по пол

*S. pneumoniae* бяха изолирани от пациенти във всички възрастови групи, като най-голям бе броят на пациентите в детската възраст. Тези на възраст до 5 години бяха 17 (39%). При болни във възрастовата група от 6 до 14 години бяха изолирани 2 щама (4,6%), и съответно по 12 щама (27,9%) във възрастовите групи 15 – 55 години и 56 – 90 години. Това разпределение е обяснимо поради ниските нива на протективни антитела срещу пневмококовите капсулни полизахариди в ранна детската възраст (18) и при пациенти над 65 години (19).



**Фиг. 2.** Разпределение на пациентите по възраст

По отношение на клиничните материали преобладаващи бяха изолатите от ликвор – 14 броя (31,82%), следвани от ушни секрети – 11 (25%) и хемокултури – 7 (15,91%) (фиг. 1). По-малък е броят на изолатите от трахеални аспирации – 4 (9,09%), плеврални пункти – 3 (6,82%), раневи секрети и пункти от синуси – по 2 (4,55%), очен секрет – 1 (2,27%) (фиг. 3).

Преобладаващи бяха инвазивните пневмококови инфекции (менингит, бактериемия, сепсис, пневмония, емпием, остеомиелит) – 63%, а сред неинвазивните водещ е средният отит. Според разпределението по диагнози менингитът се среща най-често сред инвазивните пневмококови заболявания.

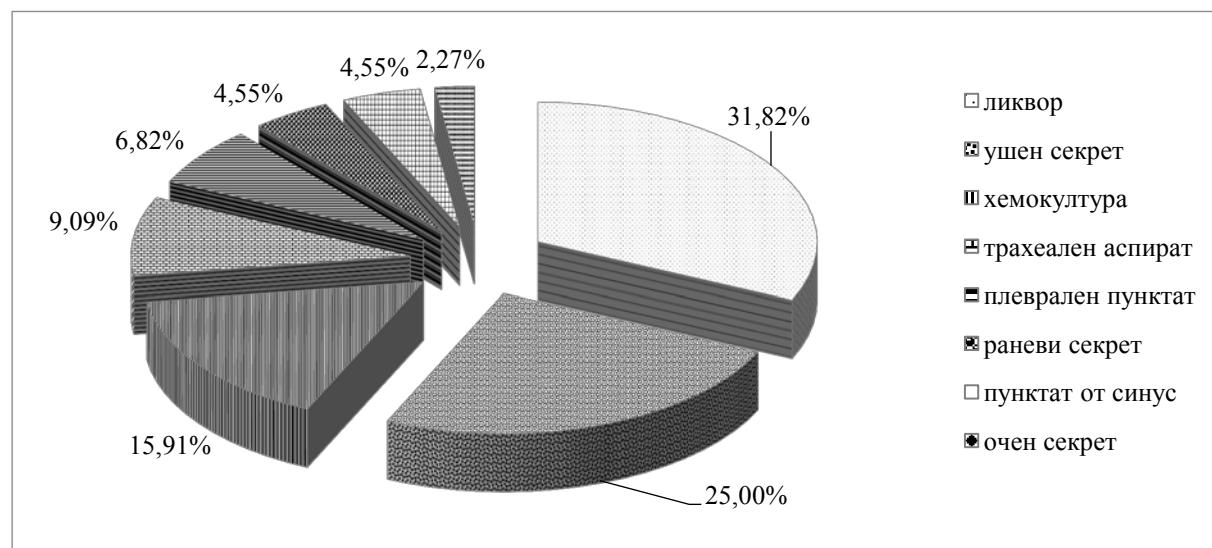
От 25% до 40% от случаите на менингит в САЩ и Европа са причинени от *S. pneumoniae* (20), а пневмококовия остръ среден отит е една от най-разпространените инфекции в детската възраст (21).

Чувствителността към антимикробни лекарствени средства на 44-те изолата беше определена чрез дисково-дифузионния метод на Бауер-Кърби, а

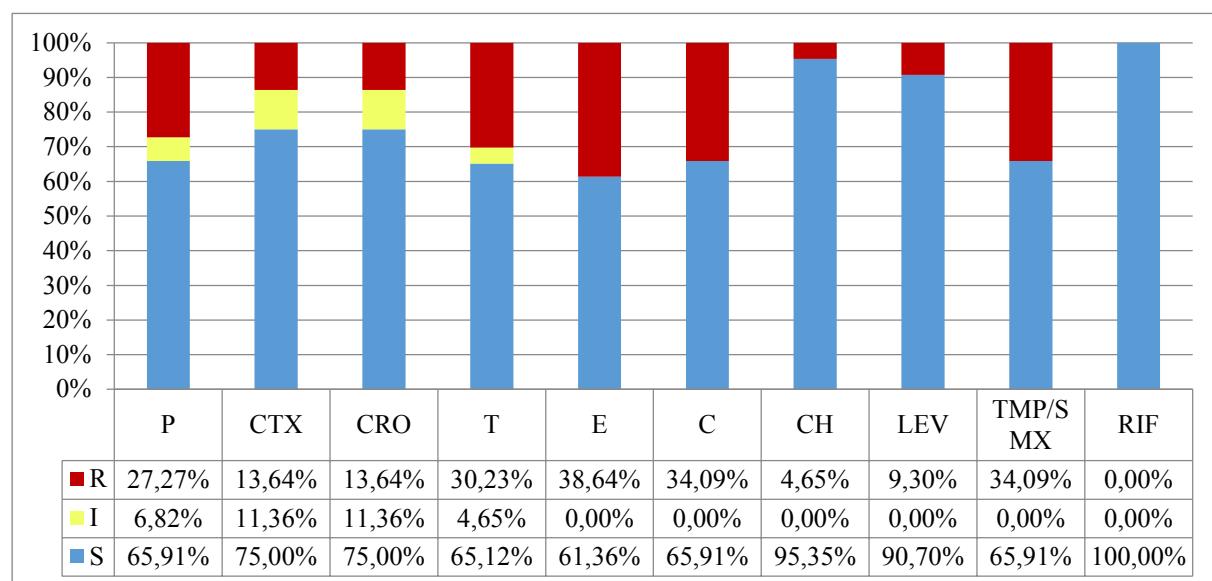
тази към пеницилиин, на изолати от ликвор, беше потвърдена чрез метод на минималната инхибираща концентрация – Е-тест. 27% от изолатите бяха нечувствителни на пеницилиин, 38% – резистентни на еритромицин и 34% – на клиндамицин (фиг. 4).

От 12-те изолата, нечувствителни на пеницилиин, преобладаващи бяха тези от

ушен секрет – 63%. При изолатите от ликвор честотата на пеницилиновата нечувствителност бе значително пониска – 14%. Аналогична тенденция бе установена и при резистентността към еритромицин и клиндамицин, като нивата ѝ бяха значително по-високи при изолатите от ушен секрет, съответно – 82% (9 бр.) и 73% (8 бр.).



**Фиг. 3.** Разпределение на щамовете *S. pneumoniae* според вида на клиничния материал



**Фиг. 4.** Антибиотична чувствителност на изолатите

Според годишния доклад на European Antimicrobial Resistance Surveillance Network – (EARS-net) за антибиотичната резистентност в страните от Европейския съюз през 2014 г., пеницилиновата резистентност при пневмококите варира от 0% за Кипър до 46,7% за Румъния (22). Според този доклад в България тя е 25%, кое то бе потвърдено и от настоящото проучване – пеницилиновата резистентност сред изолираните в УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив, пневмококи е 27%.

Антибиотичната резистентност на пневмококите към макролиди отново е най-висока в Румъния – 48%. В България тя е 26,7% (22). Въпреки неголемия брой на изолатите в УМБАЛ „Св. Георги“, макролидната резистентност (38%) е доста висока, особено при отити (табл. 1). По отношение на трета генерация цефалоспорини, данните ни (13,6%) се оказаха близки до докладваните за страната – 10,6% (23). Резистентността към тетрациклин бе 30%, а към триметоприм-сулфаметоксазол – 34%.

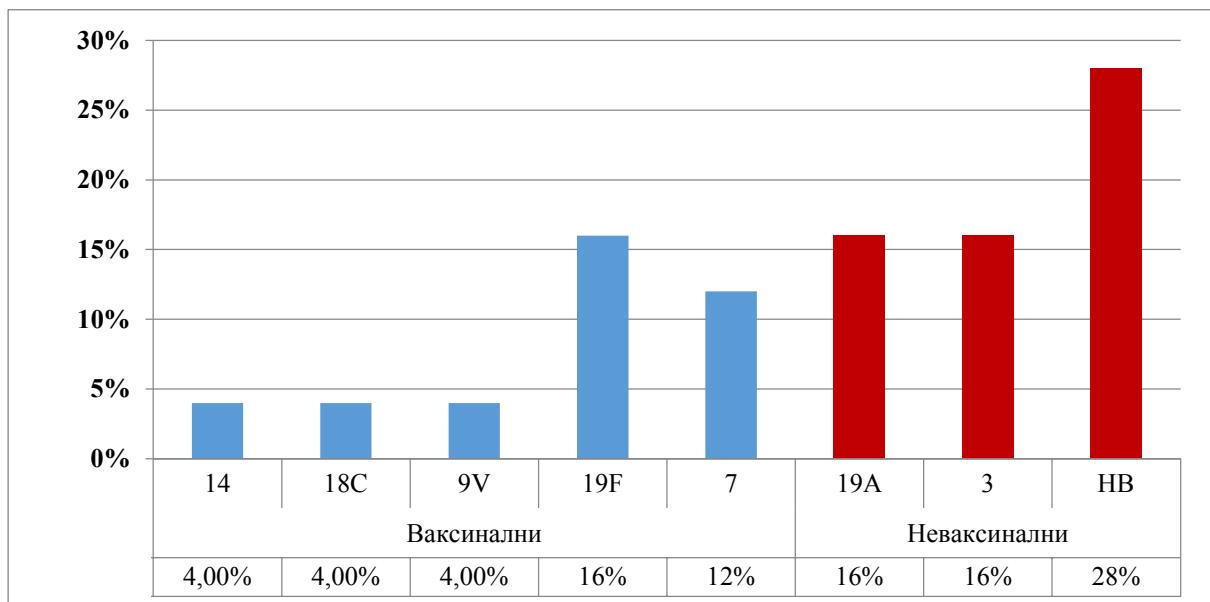
Единадесет (25%) от изолираните пневмококи в нашето проучване бяха

мултирезистентни (нечувствителни спрямо три или повече групи антимикробни лекарствени средства). Осем от тях бяха изолирани от ушен секрет на пациенти на възраст до 2 години. Тези изолати бяха доказани като резистентни на пеницилин, трета генерация цефалоспорини, тетрациклин, еритромицин и триметоприм-сулфаметоксазол. До 40% от пневмококовите инфекции са причинени от щамове, резистентни на поне един антибиотик, а 15% – на мултирезистентни (24). Преобладаващите мултирезистентни серотипове от нашето проучване бяха 19A – 4 броя и по един брой от 9V, 19F и 14.

Преобладаващите серотипове за периода 2011 – 2015 г. след въвеждане на 10-валентната конюгатна пневмококова ваксина в задължителния имунизационен календар през 2010 година са 19F (16% от изолатите), 19A (16%), 3 (16%) и 7 (12%) (фиг. 5). Като високите нива на резистентност към пеницилин и еритромицин се асоциират с серотипове 19A и 19F, каквато е и тенденцията в световен мащаб (25).

**Табл. 1.** Антибиотична чувствителност и серотипова характеристика на пневмококи, изолирани от клинични материали на пациенти в УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив (2009 – 2015 г.)

Клиничен материал	Брой изолати	Нечувствителни пеницилин пневмококи бр. (%)	Резистентни на еритромицин пневмококи бр. (%)	Резистентни на клиндамицин пневмококи бр. (%)	Основни серотипове пневмококи
Ликвор	14	2 (14%)	2 (14%)	2 (14%)	3 (3бр.), [25,38,43-46,48], [23A/B,13,28], 19F,6A
Ушен секрет	11	6 (63%)	9 (82%)	8 (73%)	19A(2бр.), 14
Кръв (хемокултура)	7	2 (28%)	3 (43%)	2 (28%)	19A(2 бр.), 7,19F,8,18A/B
Пунктати (плеврален, синусен)	5	0 (0%)	1 (20%)	1 (20%)	7
БАЛ, транстракхеален, гръден секрет	4	2 (40%)	2 (40%)	2 (40%)	7,9V
Ранев, очен секрет	3	0 (0%)	0 (0%)	0, (0%)	19F(2 бр.), [24,31,40]



**Фиг. 5.** Серотипово разпределение на изолирани клинично-значими пневмококи за периода 2011 – 2015 г. в УМБАЛ „Св. Георги“

- Ваксинални – серотипове, включени в 10 валентната пневмококова конюгатна ваксина (14,18C, 9V, 19F, 7).
- Невакцинални – невключени в 10 валентната пневмококова конюгатна ваксина (19A, 3).
- HB – други невакцинални щамове (6A,[24,31,40],[25,38,43-46,48],18A/B, [23A/B], 8).

При децата до 5 години най-често срещаните серотипове бяха: 19A (5 бр.), 6A (2 бр.), 14, 7 (1 бр.), докато преобладаващи серотипове за възрастни бяха: 19F (4 бр.), 3 (3 бр.), 7 (бр.) и 4, 9V, 8 18A/B, (25,31,40) – по 1 брой.

### Изводи

До момента в УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив не е извършвано проучване върху разпространението на пневмококовите заболявания.

То установи умерено високи нива на антибиотична резистентност на пневмококовите изолати, касаеща предимно ваксиналните серотипове.

Серотип 19A (включен в 13 валентната конюгатна ваксина) и 19F се асоциират с полирезистентните пневмококови щамове.

Проследяването на динамиката в разпределението на серотиповете и антибиотична резистентност при пневмококовите заболявания има важно значение за осигуряване на по-ефективно лечение при тези тежки инфекции и осъществяването на надзора върху тях.

Проучването е извършено по Вътрешнiverситетски проект СДП-07/2015, финансиран от МУ – Пловдив.

### Библиография

1. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007; 25:2398-405.
2. World Health Organization. Challenges in global immunization and the global immunization Vision and Strategy 2006-2015. Wkly Epidemiol Rec. 2006; 81:190-5.
3. Dagan R, Greenberg D, Jacobs MR. Streptococcus pneumoniae. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric

- Infectious Disease. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1204-1258.
4. Jacobs MR. Drug resistant *Streptococcus pneumoniae*: rational antibiotic choices. Am J Med 1999; 106 (5A): 19S-25S; discussion 48S-52S.
  5. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 2007, 45(4): 1225-33.
  6. Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, et al. Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. Clin Infect Dis 1997; 25: 1113-1117.
  7. Pons JL, Mandement MN, Martin E, et al. Clonal and temporal patterns of nasopharyngeal penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in children attending a day care center. J Clin Microbiol 1996; 34: 3218-3222.
  8. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21 (11): 1008-1016.
  9. Prymula R., Schuerman L., 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix™. Expert review of Vaccines. 2009; 8, 11; 1479-1500.
  10. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and clinical features. Semin Respir Crit Care Med 2005 Dec; 26(6):563-74.
  11. Murray P.R, Ruoff K.L, Whiley R.A, Streptococcus. Manual of clinical microbiology (7th ed.), American Society for Microbiology, Washington, DC (1999), 283-296.
  12. Ligozzi M, Bernini C, Bonora MG et al. Evaluation of the VITEK 2 System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Medically Relevant Gram-Positive Cocci, J Clin Microbiol. 2002 May; 40(5): 1681-1686.
  13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 24th informational supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. M100-S24.
  14. S. D. Brown, D. J. Farrell, and I. Morrissey, "Prevalence and molecular analysis of macrolide and fluoroquinolone resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected during the 2000-2001 PROTEKT US study," Journal of Clinical Microbiology, vol. 42, no. 11, pp. 4980-4987, 2004.
  15. Sorensen UBS. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. J Clin Microbiol. 1993; 31:2097-100.
  16. Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. Rev Infect Dis 1985;7:133-142
  17. Scott JA, Hall AJ, Dagan R, et al. Serogroup-specific epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*: associations with age, sex, and geography in 7000 episodes of invasive disease. Clin Infect Dis 1996;22:973-981
  18. Russel F, Sanderson C, Temple B, Mulholland K. Global review of the distribution of pneumococcal disease by age and region. WHO Pneumococcal Epidemiology Report 31102011 v3.
  19. Mathur S. K., Meyer K. C. 2009. Lung infections and aging, p. 95-112 In Percival S. L., editor. (ed.), Microbiology and aging. Springer, New York, NY
  20. Brandileone MC, de Andrade AL, Di Fabio JL, Guerra ML, Austrian R. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. J Infect Dis. 2003;187:1206-12.
  21. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004, 113:1451-1465.
  22. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net),2014.
  23. Setchanova L, Tomasz A. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from Bulgaria. J Clin Microbiol. 1999; 37:638-48
  24. Deneen V, Gibbs McCombs K, Zansky M, Hawkins M.C, and Besser R. E. 2003. Consumer attitudes and use of antibiotics. Emerg. Infect. Dis. 9:1128-1135.  
[http://www.cdc.gov/enterics/publications/266-Vandeneng\\_Ab\\_use.pdf](http://www.cdc.gov/enterics/publications/266-Vandeneng_Ab_use.pdf).
  25. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 12th ed. Washington (DC): Public Health Foundation; 2012

# Рядък случай на ботроиден рабдомиосарком на цервикалния канал с хетероложни елементи у 39-годишна жена

*M. Канарев<sup>1</sup>, Сп. Шопов<sup>2</sup>*

*Научни ръководители – Силвия Генова<sup>2</sup>, Екатерина Учикова<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Обща и клинична патология и съдебна медицина“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>3</sup>Катедра „Акушерство и гинекология“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Ембрионалният рабдомиосарком (саркома botryoides) е изключително рядък в шийката на матката. Той може да се разположи на определени места в женския генитален тракт – влагалище и маточно тяло, както и в назофаринкса, назалната кухина, жлъчния канал, аналната област, клепачите, пикочният мехур. Представлява злокачествен тумор, който произлиза от примитивни дисонтогенетични мезенхимни клетки със скелетно-мускулна диференциация. За първи път е описан от Weber през 1867 г., а терминът ботроиден е употребен първоначално от Pfannestiel през 1892 г. При деца и млади жени съставлява 4 – 6% от саркомите в тази възраст и се характеризира с по-добра прогноза от саркома botryoides на влагалището и матката. Ботроидният рабдомиосарком е изключителна рядкост в женската полова система при перименопаузални жени, особено тези около 40-годишна възраст.

## Случай

Представяме случай на ботроиден рабдомиосарком на маточната шийка, който е открит у 39-годишна жена по повод интерменструално кървене.

## Макроскопски

Биопсичният кюретаж показва множество полиповидни маси на краче в областта на ендоцервикалния канал. Полипите са с жълтеникав, желатинозен вид, като гроздове, с размери 1 – 1,5 см. Някои от полипите са хеморагични.

## Микроскопси

Полипоидните тумори се характеризират с миксоиден вид и запазен мукозен епител, като само огнищно се попада на ерозии в повърхностния епител. Бледо оцветената хипоцелуларна строма с вид на гранулационна тъкан характеризира централната част на полипите. Налице са един или повече хрущялни нодули в стромата. Тези нодули не притежават микроскопски саркоматоиден вид. Наблюдава се камбиален субепителен и околосъдов слой от малки примитивни или незрели рабдомиобластни клетки с осъкъдна цитоплазма. Огнищно се наблюдават по-добре диференцирани източени рабдомиобласти с розова, напречно-набраздена цитоплазма с формиране на миотубули, което позволи и първоначалната микроскопска диагноза. Някои клетки имат плазмоцитоиден вид. *Имунохистохимично* туморните клетки са позитивни за Vimentin, Desmin, Myosin и

са негативни за Smooth Muscle Actin, CEA, AFP.

Диференциално диагностично ботриоидният рабдомиосарком трябва да се отграничи от:

- Аденосарком – имат фиброзна строма и звездовидно разположени жлезисти структури и може да има наличие на хетероложни елементи
- Едематозен цервикален мезодермален полип (*pseudosarcoma botryoides*)
- Рабдомиом
- Смесен малигнен Мюлеров тумор – има едновременно както малигнени епителни (жлезисти) структури, така и малигнени мезенхимни структури

Наблюдават се редица генетични отклонения и клинични асоциации при пациентите с ботриоиден рабдомиосарком като пациенти с Li-Fraumeni синдром и неврофиброматоза тип 1. Често са налице активация на K-ras или инактивация на p53.

Възможна е точкова мутация в Тр53 гена на екзон 6 на хромозома 17, делеция на късото рамо на 1 хромозома, тризомия 13 и 18.

Интересна е мутацията в DICER1 гена, която отключва синдром на семейна наследствена предиспозиция към плев-

ропулмонален бластом и други тумори като кистичен нефром на бъбреца, назален хондромезенхимален хамартом,екс-корд стромални тумори на яйчника, нодуларна хиперплазия на щитовидната жлеза и други.

Оперативната интервенция е тотална хистеректомия със салпинго-овариектомия. Хистологичната ревизия на оперативния материал показва ограничение на саркома в рамките на маточната шийка.

## Изводи

Това е първо съобщение за страната. Счита се, че ботриоидният рабдомиосарком в зряла възраст с наличието на хетероложни хрущялни елементи има подобра прогноза от тези саркоми в млада и детска възраст.

## Библиография

1. Daya DA, Scully RE. Sarcoma botryoides of the uterine cervix in young women: a clinicopathological study of 13 cases. *Gynecol Oncol* 1988;29:290–304.
2. Allende DS, Yang B. Primary ovarian rhabdomyosarcoma with heterologous elements: a case report. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:402–406.
3. Louis P Dehner, Jason A Jarzemowski and D Ashley Hill. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: a report of 14 cases and a discussion of its unusual clinicopathological associations. *Modern Pathology* (2012) 25, 602–614.

# Аномалии в развитието на Мюлеровия канал като случайна находка при постменопаузални жени

Красимира Чалова<sup>1,2</sup>, Магдалина Влахова<sup>2</sup>, Георги Амалиев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по акушерство и гинекология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД

Аномалите в ембрионалното развитие на Мюлеровия канал могат да бъдат представени като Uterus didelphys, Uterus bicornis (двурога матка), Uterus septus. Все още не са изяснени причините, които водят до подобна аномалия, но се предполага увреда в процеса на сливане в горната част на Мюлеровия канал в ранно ембрионално развитие. Сформирането на матката се случва от сливането на два парамезонефрични канала в едно маточно тяло, но при някои жени се наблюдава частична или пълна липса на такова, например: двурога матка, двойна матка – с две отделни маточни шийки. Честотата е 1/3 000 или 0,1 – 0,5% от жените. Подобни дефекти се съчетават с аномалии на отделителната и по-рядко костната система. Асоциирани са с инфертелитет, интраутеринна ретардация на плода, постпартални кръвотечения. Аномалиите са свързани с повишен риск от спонтанни абORTI, преждевременно раждане в 21%, неправилни предлежания в 43%. Симптомите включват диспареуния, дисменорея.

Представяме два случая от работата ни в Клиниката по акушерство и гинекология към МУ – Пловдив. Касае се за

постменопаузални жени с нормално протекли бременност и раждания per via naturalis, постъпващи по повод Prolapsus uteri partialis (Парциален пролапс на матката). При последващата Hysterectomy vaginalis (Вагинална хистеректомия) се намериха: – Uterus bicornis (двурога матка) – Uterus didelphys (двойна матка), с Carcinoma endometrii на едното маточно тяло.

Характерно и за двете пациентки е асимптомното протичане, нормално протекли бременност и раждания, липса на спонтанни абORTI. По този повод смятаме за уместно извършването на вагинална ехография при асимптомни пациентки с парциален/ тотален пролапс на матката за:

- подобрена предоперативна диагностика на интракавитарна патология
- преоценка на вагиналния подход при хистеректомия
- ранно откриване на Carcinoma endometrii/Carcinoma corporis uteri.

## Адрес за кореспонденция

Гр. Пловдив

Бул. „Никола Вапцаров“ 3А, вх. Б, ет. 6, ап. 33

Тел. 0893484574

e-mail: margi\_popivanova@abv.bg

# Placenta praevia accreta – подценявано усложнение след предходно елективно цезарово сечение – клинични случаи

Магдалена Иванова<sup>1</sup>, Красимира Чалова<sup>1,2</sup>, Георги Амалиев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по акушерство и гинекология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД

<sup>2</sup>Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

Placenta praevia се характеризира с разположение на плацентата над или много близо до вътрешния цервикален канал. Placenta accreta възниква при абнормална дълбока плацентация нарушаща decidua basalis. Степените на абнормално прикрепяне на плацентата биват placenta accreta, increta и percreta. Рисков фактор за развитието им е предхождащо цезарово сечение. Мястото на оперативния цикатрикс остава слаба зона и предразполага към абнормална дълбока плацентация, поради повишената неоангиогенеза. Други рискови фактори за placenta praevia са мултипаритет, многократни аборти, миомектомии, многоплодна бременност, възпалителни заболявания на гениталиите, тютюнопушене др. Увеличаващата се честота на елективното цезарово сечение през последните десетилетия води до покачване честотата на placenta praevia и аномалната инвазия на плацентата. Техни усложнения са повишен риск от кървене през бременността, раждането и постпарталния период и са водеща причина за майчина и фетална заболяваемост и смъртност. Най-добрият метод за диагностициране на placenta praevia и абнормална плацентация остава ултразвуково то изследване с Доплер по време на бременност. Тези УЗ белези са липса на

ехонегативност между плацентата и миометриума, петниста ехогенност на плацентата с обазуване на съдови лакуни с неправилни форми, кръвоносни съдове от плацентата навлизящи дълбоко в миометриума или засягащи пикочен мехур установени чрез доплерова велосиметрия и др.

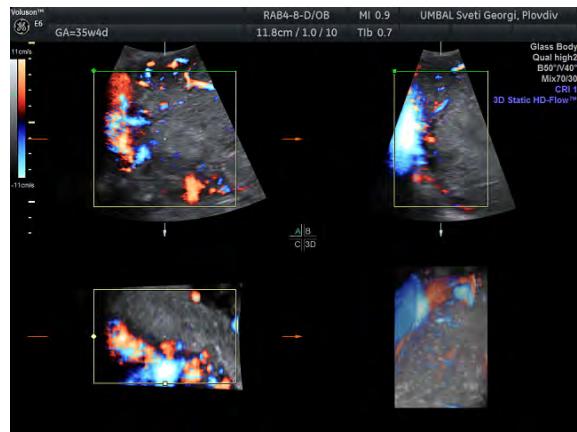
Представления снимков материал е от три сходни случая на жени бременни за втори път с placenta praevia и различна степен на абнормална плацентация, диагностицирани ехографски преди раждане и доказани хистологично след това. И при трите жени раждането завърши с цезарова хистеректомия.



Снимка 1.



**Снимка 2.**



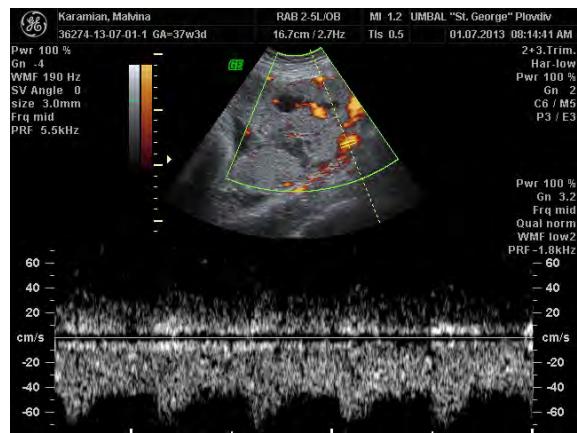
**Снимка 4.**



**Снимка 5.**



**Снимка 3.**



**Снимка 6.**

# Взаимовръзки между адипокини и железна хомеостаза

Хатидже Осман<sup>1</sup>, Теодора Станкова<sup>2</sup>, Гинка Делчева<sup>2</sup>, Катя Стефанова<sup>2</sup>, Ана Манева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Химия и биохимия“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

Бялата мастна тъкан (БМТ) е активен секреторен и метаболитен орган, освобождаващ над 50 разтворими медиатори, наречени адипокини. Адипокините включват класически провъзпалителни белтъци като тумор некрозис фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлевкин (IL)-6, както и лептин, адипонектин, резистин, висфатин и други [1]. Те участват в редица физиологични и патофизиологични процеси (инсулинова чувствителност, ангиогенеза, репродуктивност, костно формиране, енергийна хомеостаза, контрол върху ендокринните функции, имунитета и възпалението), но много от ефектите им все още не са достатъчно добре проучени. Така БМТ участва в широк спектър от заболявания, включващ не само сърдечносъдови и метаболитни усложнения като затлъстяване, атеросклероза и захарен диабет тип 2 (ЗДТ2), но също и възпалителни и имунни заболявания като ревматоиден артрит (РА) [2].

От друга страна горепосочените заболявания се съпътстват с нарушения в обмяната на железото, което дава основание настоящият литературен обзор да потърси взаимовръзки между адипокини и железната хомеостаза в норма и патология.

Често при хроничните заболявания се развива лека до умерена форма на анемия, определяна като анемия на хроничното заболяване (ACD) или анемия на възпалението. Различни в патогенезата

си заболявания като РА, ЗДТ2 и затлъстяване се характеризират със сходни нарушения на железния статус. Предполага се, че хипоферемията при тях се дължи на увеличена експресия на чернодробния хормон хепсидин [3].

Хепсидинът е основният регулатор на бионаличността на железото за еритропоезата. Той инхибира чревната резорбция на железо и освобождаването на рециклираното железо от макрофагите на ретикуло-ендотелната система чрез индуциране интернализацията и разграждането на железния преносител феропортин. Тези ефекти на хепсидина са опосредствани от активиране на JAK2/STAT3 сигнален път [4]. Brasse-Lagnel et al. в свое проучване от 2011 година докладват, че хепсидинът намалява чревната резорбция на железо и чрез протеазомно разграждане на друг транспортиращ железото белтък – двувалентен метален транспортьор 1 (DMT1) [5]. Транскрипцията на хепаталния хепсидин се индуцира от провъзпалителни цитокини, костни морфогенетични протеини и железно претоварване, а се репресира от железен дефицит, хипоксия и неефективна еритропоеза. Хемоювелинът е идентифициран като ключов участник в механизмите, чрез които железото регулира експресията на хепсидин [6].

Хепсидинът може да се експресира също и в БМТ основно под действието

на провъзпалителни стимули. При здрави индивиди чернодробната хепсидинова експресия е по-висока от адипоцитната, но при затлъстяване масата на БМТ надхвърля тази на черния дроб. Експресията на хепсидиновата иРНК в БМТ на затлъстели индивиди е значително по-висока и корелира с нивата на показатели на възпалението като IL-6 и С-реактивен протеин (CRP), както и с пропорционално увеличената адипоцитна експресия на HJV [7].

БМТ е активен ендокринен орган, чието значение нараства драматично при затлъстяване. Тя повлиява железния статус и еритропоезата не само пряко чрез образуването на хепсидин и HJV, но и чрез освобождаването на провъзпалителни цитокини и адипокини, чиито концентрации се увеличават значително в отговор на хипоксията при затлъстяване [8]. Доказано е, че продукциите от БМТ, TNF- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), инхибират еритропоезата. По-високите нива на TNF- $\alpha$  при пациенти, страдащи от ACD, предполагат участието му в патогенезата на този тип анемия [3]. TNF- $\alpha$  индуцира продукцията на острофазовия белтък феритин от макрофаги, хепатоцити и адипоцити. Серумната концентрация на феритина, биомаркер за тъканните железни запаси, но и за възпаление, се увеличава при затлъстяване и корелира отрицателно с трансфериновото (Tf) насищане. TNF- $\alpha$  индуцира и експресията на IL-6. Секретирани, както от адипоцитите, така и от инфильтриращите БМТ макрофаги, TNF- $\alpha$  и IL-6 лежат в основата на така нареченото „ниско степенно възпаление“ при затлъстяване. Те повишават експресията на чернодробни възпалителни медиатори като CRP и хепсидин [9]. Nemeth *et al.* в свое проучване

върху клетъчни линии от човешки хепатоцити, експериментални мишки и доброволци правят заключението, че IL-6 е достатъчен стимул за индуциране на хепсидиновата продукция по STAT3-зависим механизъм и че останалата IL-6 – хепсидин е отговорна за хипоферемията при възпаление [10].

Лептинът също допринася за влошения железен статус при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване. Описан основно като сигнал за сътост и регулатор на енергийния баланс, лептинът вероятно участва в железната хомеостаза поради следните причини: 1) принадлежащи към семейството на дълговерижните спирални цитокини; 2) серумните му нива са пропорционални на масата на мастната тъкан; 3) мембранныте му рецептори показват структурно сходство с клас I цитокинови рецептори, към който принадлежи и gp130 субединица на IL-6 рецепторната фамилия [11]. Хипотезата, че лептинът и IL-6 могат да имат сходен механизъм на действие, е потвърдена от Chung *et al.* Те доказват, че човешки HuH7 хепатомни клетки, изложени на лептин, реагират с дозо- и времезависимо увеличаване на хепсидиновата експресия по Jak2/STAT3 път. Наблюдаваният ефект се понижава силно при предварително инкубиране с Jak-2 инхибитор, а лептинът увеличава и активността на хепсидиновия промотор [11]. При деца със затлъстяване Del Giudice *et al.* наблюдават статистически значима положителна корелация между лептиновите и хепсидиновите нива [12], а Amato *et al.* докладват за понижение в нивата им с намаляването на индекса на телесната маса (BMI) [13].

Взаимовръзката между лептина и железото не е еднопосочна. Gao *et al.* в свое

проучване от 2015 година върху клетъчни линии, миши модели и хора демонстрират, че желязото повлиява директно транскрипцията на лептин по CREB (cAMP-responsive element binding protein) зависим механизъм. Установена е обратнопропорционална зависимост между серумните концентрации на феритин, основният желязодепониращ белтък, и лептин, независимо от възпалението и BMI [14]. Въпреки, че цитираното изследване доказва тази причинно-следствена взаимовръзка само при физиологични стойности на феритина, тя се запазва и при патологични нива на сърмното желязо и е определяща за апетита и контрола на хранителния прием. В подкрепа на това, приемът на желязо-съдържащи препарати при деца с железен дефицит води до увеличаване на апетита и ускорен растеж [15]. По-ниски лептинови нива, обратнопропорционални на концентрацията на разтворимия рецептор за трансферин (sTfR) – клиничен маркер за тоталните железни запаси, се наблюдават при желязно претоварване вследствие на хемотрансфузия при таласемия. При тези пациенти е нарушена нормалната линейна зависимост между BMI и лептин, като лептиновите нива се запазват ниски дори и при пациенти с висок BMI [16].

Друг потенциален регулатор на желязната хомеостаза, секретиран от БМТ, е колагеноподобният адипокин адипонектин. Множество епидемиологични проучвания откриват, че нивата на адипонектин са по-ниски при затлъстяване, метаболитен синдром, атеросклероза и ЗДТ2, което подчертава инсулин-сенсибилизация му ефект [17]. От друга страна увеличени нива на феритин се асоциират с повишен риск за развитие

на ЗДТ2 при здрави. Възможното участие на адипонектина в тази взаимовръзка е потвърдено отрицателната корелация между феритин и адипонектин, както в здрава популация, така и при пациенти със ЗДТ2 [18]. Pihan-Le Bars *et al.* през 2015 година докладват за понижена експресия на адипонектин в БМТ при пациенти с тежко затлъстяване, сравнени с контроли, която корелира положително с експресията на TfR, а отрицателно с експресията на хепсидин в адипоцитите. Отрицателна взаимозависимост е установена и между експресията на TfR във висцерална мастна тъкан и редица метаболитни параметри като глюкозна концентрация на гладно и LDL холестерол [19]. Причинно-следствена връзка между адипоцитното желязо и адипонектина е намерена от Gabrielsen *et al.* Третирането на клетъчни линии адипоцити с железен сулфат и диета с високо съдържание на желязо при C57BL6/J мишки и на мишки с липсващ ген за феропортин в БМТ, води до дозависимо намаление на експресията на адипонектин, пропорционално на понижението на iРНК на TfR [20]. Тези открития предполагат, че повишенното съдържание на желязо в БМТ може да доведе до развитие на инсулинова резистентност и метаболитни усложнения при затлъстяване.

Съвременни данни за ефектите на лептина и адипонектина върху имунната система ги поставят във фокуса на проучвания не само върху затлъстяването и неговите усложнения, но и върху автоимунното и възпалителното заболяване РА. При РА пациенти са установени по-високи серумни нива на лептин и адипонектин, които корелират с болестната активност (DAS28) [1, 2, 21], а при адипонектина се открива и положителна

взаимовръзка с нивата на IL-6 [2]. Повищени са концентрациите на тези адипокини и в синовиалния флуид на РА популация, който се характеризира с по-високо съдържание на свободно желязо, лактоферин и други желязосвързвани белтъци [2, 22]. Вероятно лептинът и адипонектинът участват в промените на желязната хомеостаза, тъй като проявяват имуномодулиращи свойства върху ключови за желязната обмяна цитокини.

Двета адипокина са въвлечени, както във вродения, така и в придобития имунитет [1]. Ефектите на лептин са предимно провъзпалителни, като наподобява действието на острофазовите белтъци [23], докато адипонектинът се проявява като анти- и провъзпалителен фактор. Противоположни ефекти на адипонектина вероятно се дължат на различните му изоформи – глобуларен, с ниско, средно и високо молекулно тегло (LMW, MMW и HMW съответно) [24]. Лептинът повишава образуването на редица възпалителни цитокини, сред които TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-12. На свой ред IL-1, TNF- $\alpha$  и IL-6, идентифицирани като главни участници във възпалението при РА, увеличават лептиновата експресия в адипоцити. Лептинът стимулира моноцити, макрофаги, неутрофили, дендритни и NK-клетки и увеличава продукцията на серия от ейкозаноиди, цитокини и свободни радикали. Той води до Т-клетъчна активация и изместване на баланса в цитокиновата продукция към Th1 фенотип, увеличавайки продукцията IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-2, а потискайки образуването на IL-4. Лептинът синергизира действието на IL-1 и IFN- $\gamma$  чрез индуциране на азотен оксид синтаза 2 и увеличава експресията на IL-8 в човешки и миши хондроцити. Той индуцира продукцията на замесени-

те в увреждането на хрущяла матриксни металопротеинази (ММР) като ММР9 и ММР13 [23]. В допълнение лептинът инхибира продукцията на регулаторните Т-клетки (Treg), които са критични медиатори на периферната имунна толерантност, и модулира преживяемостта на автoreактивните CD4 $^{+}$  Т-лимфоцити. БМТ е предпочитано място за акумулиране на Treg, а при затлъстели индивиди техният брой в циркулацията е намален и корелира с BMI и с други показатели на затлъстяването и възпалението [25].

Противовъзпалителните действия на адипонектина се изразяват в потискане на фагоцитната активност на макрофагите и продукцията на TNF- $\alpha$  и IL-6. Обратно, високите нива на тези провъзпалителни цитокини са способни да потиснат експресията и секрецията на адипонектин. Той намалява и В-клетъчната лимфопоеза, Т-клетъчния отговор и индуцира продукцията на противовъзпалителни фактори като IL-10 и IL-1 рецепторен антагонист (IL-1RA) [26]. В контраст с протективната му роля при затлъстяване и съдови нарушения, изглежда, че по отношение на ставните увреждания адипонектинът се проявява като провъзпалителен агент. В човешки синовиални фибробласти той индуцира по p38 MAPK път два от основните медиатори на РА – IL-6 и ММР1 [22], а HMW адипонектин увеличава експресията и на IL-8 и моноцитен хемоатрактант протеин 1 (MCP-1) [24].

Представените в обзора данни са в полза на мнението, че секретираните от БМТ адипокини може да са важни участници в остта, която свързва възпалителните промени при затлъстяване и ревматоиден артрит с нарушения желеzen статус.

## Библиография

1. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 716–24.
2. Chen X, Lu J, Bao J, Guo J, Shi J, Wang Y. Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis? *Cyt&Growth Fac Rev* 2013; 24:83–89.
3. Gozzelino R, Arosio P. Iron homeostasis in health and disease. *Int J Mol Sci*.2016; 17(1): 130.
4. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090–2093.
5. Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology* 2011; 140: 1261–1271.
6. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anaemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037–1044.
7. Bekri S, Gual P, Anty R et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006; 131: 788–796.
8. Rogers JT. Ferritin translation by interleukin-1 and interleukin-6: the role of sequences upstream of the start codons of the heavy and light subunit genes. *Blood* 1996; 87: 2525–2537.
9. Trayhurn P, Bing C, Wood I. Adipose tissue and adipokines-energy regulation from the human perspective. *J. Nutr* 2006. 136,1935S–1939S.
10. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271–1276.
11. Chung B, Matak P, McKie AT. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7human hepatoma cells. *J Nutr* 2007; 137: 2366–2370.
12. del Giudice EM, Santoro N, Amato A et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5102–5107.
13. Amato A, Santoro N, Calabro P et al. Effect of body mass index reduction on serum hepcidin levels and iron status in obese children. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1772–1774.
14. Gao Y, Li Z, Gabrielsen JS, Simcox JA et al. Adipocyte iron regulates leptin and food intake. *J Clin Invest*. 2015; 125(9):3681–3691.
15. Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS, Kinoti SN, Pertet AM. Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. *J Nutr*. 1994;124(5):645–654.
16. Choobineh H et al. Evaluation of leptin levels in major beta-thalassemic patients. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2009; 3(4):1–4.
17. Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R et al. Elevated serum ferritin levels predict newonsettype 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007; 50:949–56.
18. Aso Y, Takebayashi K, Wakabayashi S et al. Relation between serum high molecular weight adiponectin and serum ferritin or prohepcidin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 250 – 255.
19. Pihan-Le Bars F, Bonneta F, Loréal O et al. Indicators of iron status are correlated with adiponectin expression in adipose tissue of patients with morbid obesity. *Diabetes Metab*2016; 42(2): 105-111.
20. Gabrielsen JS, Gao Y, Li Z, Simcox JA et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3529–3540.
21. Lee YH, Bae SC. Circulating leptin level in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity: a meta-analysis. *Z Rheumatol*, DOI: 10.1007/s00393-016-0050-1, article in press 2016.
22. Schaffler A et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003; 290: 1709–1710.
23. Otero M, Lago R, Gomez R et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin, *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45(8):944–950.
24. Toussirot E, Bindu D, Gueugnon C, Dumoulin G. Adiponectin in Autoimmune Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 2012, 19, 5474-5480.
25. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V et al. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med* 2010; 16:247–256.
26. Tilg H et al. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Rev Immunol* 2006; 6: 772–783.

# Системата тиоредоксин/тиоредоксин редуктаза (Trx/TrxR) при ревматоиден артрит

Надежда Георгиева<sup>1</sup>, Катя Стефанова<sup>2</sup>, Теодора Станкова<sup>2</sup>, Гинка Делчева<sup>2</sup>, Ана Манева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Химия и биохимия“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

Окислителният стрес възниква при пациенти с ревматоиден артрит (РА) и играе важна роля, както за възпалението, така и за унищожаването на ставите. Тиоредоксина<sup>т</sup> (Trx) е повсеместен редокс-активен протеин, който се индуцира в клетките срещу окислителен стрес и се секретира извънклетъчно. Човешкият Trx е малък (12 kDa) протеин, който съществува в редуцирана или окислена форма и участва в окислително-редукционни реакции чрез обратимо тиол окисляване на неговия активен център (Holmgren, 1985). Установено е, че Trx се експресира в повечето клетки на тялото (Sahaf et al., 1997). Той се индуцира от различни видове клетъчен стрес като вирусна инфекция, ултравиолетово облъчване, окислителен стрес и постисхемична реперфузия (Sachi et al., 1995). Trx, за който липсва каквото и да е известно насочване или сигнална последователност, е локализиран предимно в цитозола (Wollman et al., 1988). При възпаление или окислителен стрес експресията на Trx се увеличава и протеинът бързо се секретира в извънклетъчната среда по неизвестен път (Nakamura, 2004). Клетъчна активация може да индуцира и преместване на Trx в ядрото, където улеснява взаимодействията ДНК-протеин (Hirota et al., 1997). Секретираният Trx има цитокин-подобни функции, които са от значение за имунологичния

отговор. Trx проявява стимулиращи растежа и антиапоптотични свойства и е ко-стимулатор на експресията на проинфламаторни цитокини от макрофагите (Schenk et al., 1996).

Няколко проучвания докладват, че нивата на Trx са повишени в синовиална течност и serum на пациенти с РА. Тиоредоксиновата индукция е свързана, както с активността на заболяването, така и с нивата на маркерите за окислителен стрес (Maurice et al., 1999; Jikimoto et al., 2002; Lemarechal et al., 2006).

Представени са доказателства, че локалната среда в ревматичната става допринася за увеличеното производство на Trx. Въз основа на неговите растежни и цитокин-подобни свойства се предполага, че повишената експресия на Trx допринася за активността на заболяването РА (Maurice et al., 1999). Изследвания показват, че високи нива на TNF- $\alpha$  и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> засилват локалното производство на Trx от синовиоцити при пациенти с РА (Maurice et al., 1999).

Плазмените нива на Trx корелират с активността на заболяването РА и със съдържанието на serumния C-реактивен протеин. Serumните Trx нива са в положителна корелация с Trx в синовиалната течност на пациенти с РА (Jikimoto et al., 2002). Jikimoto и съавтори правят извода, че плазменото ниво на Trx е нов биомаркер за активността на заболяването РА и

може да е отражение на по-високите нива на окислителен стрес в пациентите (Jikimoto et al., 2002).

Trx може да играе вторична роля в ревматоидното възпаление. Той се индуцира от окислителен стрес и участва в редокс регулацията на транскрипционни фактори като NF-кВ. Yoshida и др. установяват, че серумната концентрация на Trx се повишава при пациенти с РА в сравнение със здрави индивиди и пациенти с остеоартрит (Yoshida et al., 1999). Те изследват ефекта на Trx върху TNF- $\alpha$ -индуцираната продукция на IL-6 и IL-8 в ревматоидни синовиални фибробластни култури. Степента на продукция на IL-6 и IL-8 в отговор на TNF- $\alpha$  значително се увеличава от Trx в сравнение със самостоятелното прилагане на TNF- $\alpha$ . Yoshida и др. установяват, че Trx ускорява ядрената транслокация на NF-кВ, основен транскрипционен регулатор за производството на IL-6 и IL-8, при стимулиране с TNF- $\alpha$  (Yoshida et al., 1999). Тези открития показват, че повишената концентрация на Trx в синовиална течност на пациенти с РА може би участва в задълбочаване на възпалението като активира NF-кВ (Yoshida et al., 1999).

Докладвани са посттрансляционни модификации на Trx, особено превръщането му в 10 kDa C-терминална скъсена форма (наречена Trx80), съдържаща първите 80 или 84 N-крайни аминокиселини от първоначалния протеин. Trx80 е мощен митогенен цитокин, който участва в Th1 отговора (Lemarechal et al., 2007). Lemarechal и др. подчертават ефекта на възпалителния процес върху освобождаването на Trx и Trx80 от синовиоцитите и предполагат, че цитокин-индуцираното увеличено клетъчно освобождаване на Trx80 може да представля-

ва връзка между възпалението и имунната система при РА (Lemarechal et al., 2007).

Trx е основен протеин дисулфид дитиол-оксидоредуктаза, който може да функционира в голямо разнообразие от вътреклетъчни процеси като дитиолредуциращ агент, самостоятелно или заедно с NADPH и тиоредоксин редуктаза (TrxR). Тиоредоксиновите системи, като редокс активни протеини, поддържат няколко процеса от решаващо значение за клетъчната функция, пролиферация, антиоксидантна защита и редокс-регулирани сигнални каскади.

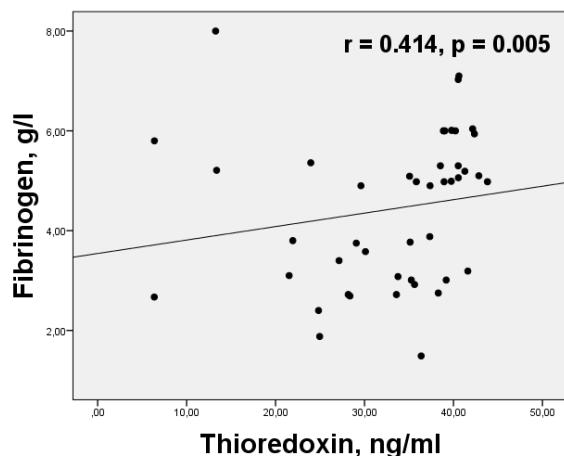
Човешката цитозолна тиоредоксин редуктаза е хомодимерен flavопротеин, съдържащ селеноцистеин и FAD за субединица от 55 kDa. Селеноцистеиновите остатъци са необходими за редукцията и нормалното функциониране на тиоредоксина. TrxR катализира NADPH-зависима редукция на тиоредоксин дисулфид и на множество други окислени клетъчни компоненти. Като общ редуциращ ензим с малка субстратна специфичност, той допринася за редокс хомеостазата и участва в превенцията и отстраняването на повреди, причинени от H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-базиран окислителен стрес (Becker et al., 2000).

Тиоредоксин редуктазите на бозайници показват изненадващо многообразни свойства и функции освен редукция на тиоредоксина. Експресирана от три отделни гена (наименувани при човека TXNRD1, TXNRD2 и TXNRD3), тиоредоксин редуктазата може да редуцира редица видове субстрати в различни клетъчни компартменти (Arnér, 2009).

Един от най-силно индуцираните протеини в синовиални клетки при РА е тиоредоксин редуктаза 1 (TrxR1), която

играе важна роля в антиоксидантната защита. TrxR1 обезврежда водородния пероксид и инхибира апоптозата на синовиални клетки при РА. Kabuyama и др. показват нова патофизиологична функция на синовиалните клетки при РА като генератор на окислителен стрес, както и механизъм за самозащита срещу самогенерирания окислителен стрес (Kabuyama et al., 2008).

Наши резултати показват положителна корелационна връзка на Trx с фибриноген при пациенти с РА, която се проявява само при отсъствие на възпалителен процес ( $CRP \leq 8$ ) и вероятно свързва Trx с механизмите на коагулация (фиг. 1).



**Фиг. 1.** Корелация между Trx и фибриноген при пациенти с РА и  $CRP \leq 8$

### Библиография

1. Holmgren A. Thioredoxin. *Annu Rev Biochem* 1985;54:237–271.
2. Sahaf B, Soderberg A, Spyrou G, Barral AM, Pekkari K, Holmgren A, et al. Thioredoxin expression and localization in human cell lines: detection of full-length and truncated species. *Exp Cell Res* 1997;236:181–192.
3. Sachi Y, Hirota K, Masutani H, Toda K, Takashi O, Takigawa M, et al. Induction of ADF/TRX by oxidative stress in keratinocytes and lymphoid cells. *Immunol Lett* 1995;44:189–193.
4. Wollman EE, d'Auriol L, Rimsky L, Shaw A, Jacquot JP, Wingfield P, et al. Cloning and expression of a cDNA for human thioredoxin. *J Biol Chem* 1988;263:15506–15512.
5. Nakamura H. Thioredoxin as a key molecule in redox signaling. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:15–17.
6. Hirota K, Matsui M, Iwata S, Nishiyama A, Mori K, Yodoi J. AP-1 transcriptional activity is regulated by a direct association between thioredoxin and Ref-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:3633–3638.
7. Schenk H, Vogt M, Dröge W, Schulze-Osthoff K. Thioredoxin as a potent costimulus of cytokine expression. *J Immunol* 1996;156:765–771.
8. Maurice MM, Nakamura H, Gringhuis S, et al. Expression of the thioredoxin-thioredoxin reductase system in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2430–2439.
9. Jikimoto T, Nishikubo Y, Koshiba M, et al. Thioredoxin as a biomarker for oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Immunol* 2002;38:765–772.
10. Lemarechal H, Allanore Y, Chenevier-Gobeaux C, Ekindjian OG, Kahan A, Borderie D. High redox thioredoxin but low thioredoxin reductase activities in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2006;367:156–1617.
11. Yoshida S, Katoh T, Tessuka T, Uno K, Matsui N, Okamoto T. Involvement of thioredoxin in rheumatoid arthritis: its costimulatory roles in the TNF- $\alpha$  induced production of IL-6 and IL-8 cultured synovial fibroblasts. *J Immunol* 1999;163:351–358.
12. Lemarechal H, Anract P, Beaudeux JL, Bonnefont-Rousselot D, Ekindjian OG, Borderie D. Expression and extracellular release of Trx80, the truncated form of thioredoxin, by TNF-alpha- and IL-1beta-stimulated human synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:149–155.
13. Becker K, Gromer S, Schirmer RH, Müller S. Thioredoxin reductase as a pathophysiological factor and drug target. *Eur J Biochem* 2000;267:6118–6125.
14. Arnér ES. Focus on mammalian thioredoxin reductases--important selenoproteins with versatile functions. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:495–526.
15. Kabuyama Y, Kitamura T, Yamaki J, Homma MK, Kikuchi S, Homma Y. Involvement of thioredoxin reductase 1 in the regulation of redox balance and viability of rheumatoid synovial cells. *Biochim Biophys Res Commun* 2008;367:491–496.

# Фетопатологичното изследване – възможност за диагностициране на туберозна склероза на Бурневил

Ангел Тенев<sup>1</sup>, Надя Бен Джамаа<sup>2</sup>, Таня Китова<sup>3</sup>, Надя Бужелбене<sup>4</sup>, Алия Касар<sup>5</sup>,  
Мохамед Кишир<sup>4</sup>, Халед Бен Ромдане<sup>4</sup>, Борислав Китов<sup>6</sup>, Сумейа Гейжи<sup>2</sup>, Айда Масмуди<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по ембрио-фетопатология, Център по майчинство и неонатология Тунис, Тунис

<sup>3</sup>Катедра по анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>4</sup>Клиника по патологична анатомия и цитология, Институт Салах Азаиз, Тунис

<sup>5</sup>Клиника по патологична анатомия и цитология Рабта, Тунис

<sup>6</sup>Катедра по неврохирургия, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Туберозната склероза (ТС) е форма на факоматоза. Тя е автозомно-доминантна малформация с висока променливост на манифестните симптоми, които я правят трудна за пренатално откриване. Идентифицирани са два основни локуса, единият в 9q34 (TSC1), а другият в 16p13 (TSC2) гени. Те представляват тумор супресорни гени и са отговорни за унаследяването на заболяването по автозомно-доминантен път. [1].

ТС е описана за пръв път от Bourneville през 1880 год. Честотата варира от 1 на 6 000 до 1 на 14 500. Характеризира с триадата от клинични симптоми: епилепсия (80% от случаите), умствено изоставане (60% от случаите) и аденоа себацеум (75% от случаите). Бъбречите могат да не бъдат засегнати, или да са налице кисти и ангиомиолипоми. Последните се срещат обикновенно след десет годишна възраст и са налице при 40 до 80% от пациентите. Бъбречните кисти се развиват най-често преди 3 годишна възраст и се срещат при около 20% от засегнатите индивиди. Терапевтичното поведение при тях налага вни-

мателно проследяване на големината на бъбречните ангиомиолипоми и профилактична емболизация, или хирургична ексцизия при тези с размери по-големи от 4 см.

Рискът от развитието на бъбречно-клетъчен карцином при пациенти с ТС е не по-голям от 2%.

## Описание на случая

Касае се за мъртвороден фетус в 28 гестационна седмица от втора бременност на 33 годишна майка. Няма данни за кръвосмешение и близкородствен брак.

Ултразвуковото изследване реализирано през 26-та гестационна седмица открива сърдечен тумор, диагностициран като рабдомиома.

Фетопатологично изследване: Макроскопското изследване установява женски ембрион с тегло 1092 г., с биометрични параметри съответстващи на 29 – 30 гестационна седмица, на който не се откриха аномалии на плацентата, кухините и органите на фетуса, включително и мозъчните структури.

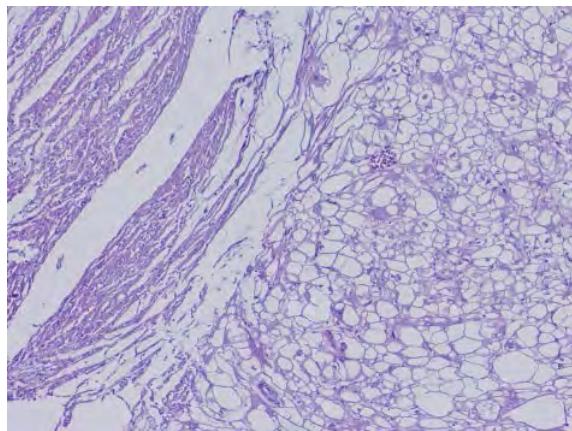
*Дисекцията на сърцето* откри единствено нодуларна туморна формация в

дясна камера между платната на атрио-вентрикуларната клапа. Туморният възел бе с големина 1 см, белезникав на цвят и с относително твърда консистенция (Фигура 1).



**Фиг. 1.** Блок сърце – бял дроб. Туморен възел между платната на атрио-вентрикуларната клапа

Микроскопско изследване: Хистологичният анализ на формацията откри рабдомиобластни клетки с обилна цитоплаза, представляващи клетъчни елементи на сърдечна рабдомиома (Фигура 2).

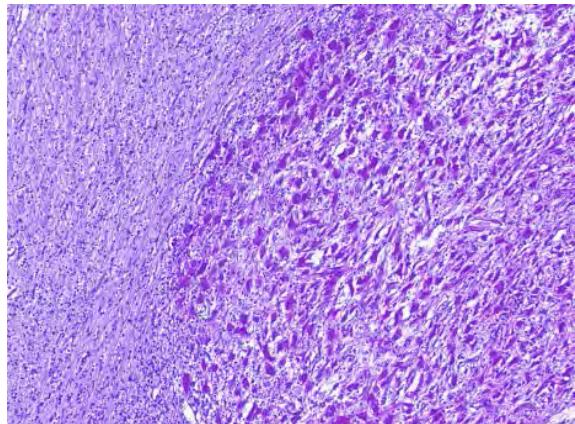


**Фиг. 2.** Преходна зона на миокарда – нормален и рабдомиома. (H&E) x 200

Имунохистохимичното изследване (ИХХ) установи липса на маркировка за дезмин, актин и HMB-45.

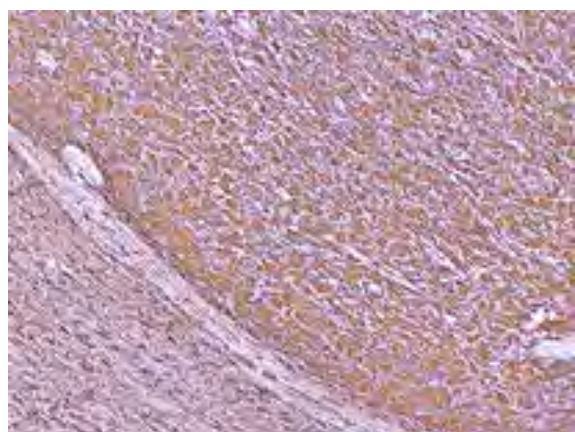
*Микроскопското изследване на мозъка* установи туморна лезия, в стената на

левия латерален вентрикул, съдържаща големи клетки без злокачествени признания – гигантоклетъчен астроцитом. (Фигура 3).



**Фиг. 3.** Кортекс церебри, преходна зона – нормална и гигантоклетъчен астроцитом x400

Имунохистохимичното изследване с туморен маркер GFAP доказва присъствието на туморни клетки (Фигура 4).



**Фиг. 4.** Имунохистохимия – туморен маркер GFAP x400

Фетопатологичната диагноза Туберозна склероза на Бурнивил бе потвърдена с генетично изследване. Направеният молекуларен анализ показва, че фетусът е носител на мутация L219P (c.656T > C) в екзон 7 на гена, отговорен за TSC2 ТС в хетерозиготно състояние и потвърждава диагнозата за Туберозна

склероза на Бурневил. Молекуларният анализ на родителите на фетуса не е открива подобна фамилна мутация, което показва, че откритата мутация у фетуса е от тип „де ново“.

### Обсъждане

Сърдечните тумори представляват около 1% от феталните сърдечни аномалии, диагностицирани интраутерно. Появата на сърдечна недостатъчност, аритмия или нарушение в проводимостта на сърцето, както и появата на фетален хидропс може да доведе до смърт на плода. В нашия случай, не бяха открити симптоми на аназарка, но смъртта на плода в утробата на майката, вероятно се дължи на аритмия или сърдечна недостатъчност на детето.

В настоящия случай антенаталната ехография не открива никакви мозъчни аномалии, макроскопски туберкули или нодули, които бяха установени от фетопатологичното изследване. Това недвусмислено показва, че в подобни случаи само ултразвуково изследване, не е достатъчно. Диагностицирането на мозъчни увреди от типа на субепендимални лезии, каквато е гигантоклетъчната астроцитома, характерни за ТС на Бурневил е възможно главно чрез магнитно резонансна томография (МРТ) [2], което при нашия казус не бе осъществено.

Засягането на бъбреците на плода е по-рядко в сравнение със сърдечните и мозъчни увреждания. То може да се прояви симулирайки появата на еволюираща автозомно-доминантна поликистоза (PKD). Генетичното изследване на такива фетуси показа в повечето случаи големи делеции, засягащи целите или част от съседни гени TSC2 и PKD1 [3]. При пациенти с мутации в ген TSC1 не

се установяват значителни кистични лезии. Въпреки, че изследвания фетус има мутация в ген TSC2, не се установиха увреждания на бъбреците.

Туберозната склероза на Бурневил е рядко заболяване, което в 60% е по-често спорадично [4]. Това се потвърждава и от изследвания случай, при който мутацията е идентифицирана у фетуса, но не и в родителите, което показва, че е мутация „де ново“.

При фамилните форми на ТС, унаследяването е автозомно доминантно с висока пенетрантност. Хамартинът и туберинът играят ключова роля в развитието на хамартомните прояви на заболяването. Хамартинът (експресиран в ген TSC1) и туберинът (експресиран в ген TSC2) се кумулират в бронхиалния епител, сърдечния мускул, събирателните каналчета на бъбрека и нервната тъкан; но не в рабдомитомите на сърцето. Комплексът „Hamartine-tuberin“ оказва инхибиторен контрол върху сигналния път mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), който интегрира сигналите на митогенни фактори [5]. Инхибирането на хамартина в клетките, които притежават фокални клетъчни адхезии е причина за загубата на сцепление. Пътят на Rho-протеин сигнализацията, която регулира клетъчната адхезия може да бъде важен етап за скоростта на образуване на тумори, а прекъсването на клетъчната адхезия може да доведе до развитието на хамартоми при Туберозната склероза на Бурневил [6]. Генетичният анализ, обаче се усложнява от факта, че у някои семейства съществуват индивиди, носители на гена, които не е задължително да проявяват заболяването.

Единствено откриването на двата типа свързани лезии – сърдечни и мозъчни,

чрез МРТ, може да бъде с голяма доза достоверност, достатъчно за поставяне на диагнозата Туберозна склероза на Бурневил, която следва задължително да се потвърди и от фамилно генетично изследване, след което би могъл да бъде препоръчен аборт по медицински показания.

При откриване на изолиран сърдечен тумор и особено на многообразни сърдечни лезии диагнозата Туберозна склероза на Бурневил е твърде вероятна. В тези случаи е наложително обстойно ехографско наблюдение и проследяване на сърдечните изменения, като особено ценно е МРТ изследване на мозъка на плода, с цел установяване на церебрални хамартоми.

В случаите на интраутеринна или неонатална смърт, когато пренаталното изследване не е поставило диагнозата, поради липсата на визуализация на сърдечен тумор, мозъчни или бъбречни аномалии е задължително осъществяването на фетопатологичната аутопсия на плода, която единствено е в състояние да отхвърли или постави диагнозата на Туберозна склероза на Бурневил. Необходимо е да бъдат открити два големи критерия за заболяването или един голям и два малки [7].

## Изводи

Сърдечните рабдомиоми, диагностицирани пренатално могат да бъдат насочващи към генетично заболяване, каквото е Туберозната склероза на Бурневил. В тези случаи МРТ може да бъде показателна за наличие на хамартоми. Генетичното потвърждение на диагнозата, чрез интраутеринно изследване е наложително. Пред вид факта, че Тубероз-

ната склероза на Бурневил не е несъвместима с живота трябва да се подхожда много внимателно към индикациите за прекъсване на бременността по медицински показания. Наложително е подходът за диагностиката и лечението на заболяването да бъде мултидисциплинарен: включващ гинекологи, неонатолози, радиолози, фетопатолози и генетици. Прилагането на имуноистохимичен анализ (ИХХ) с анти-туберин, анти-хамартин антитела е от голямо значение, поради спецификата и надежността на методиката за хистологичната диагностика на Туберозната склероза на Бурневил. Прецизната пренаталната диагностика е от изключително значение за прогнозиране изхода на болестта.

## Библиография

1. King JA. Maternal and fetal tuberous sclerosis complicating pregnancy: a case report and overview of the literature. Am J Perinatol. 2005 Feb; 22(2):103-8. Review.
2. Kauffmann E, Randrianaivo H, Boumahn B et al. L'IRM cérébrale en post mortem: une alternative pour l'examen pathologique de la sclerozetubéreuse Bourneville du fœtus. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 May;33(3):245-7.
3. Zhang YX, Meng H, Zhong DR et al. Cardiac rhabdomyoma and renal cyst in a fetus: early onset of tuberous sclerosis with renal cystic disease. J Ultrasound Med. 2008 Jun;27(6):979-82.
4. Karadeniz C, Ciftci O, Demir F et al. Reflection of paternal tuberous sclerosis in the fetus: Cardiac rhabdomyoma. J Obstet Gynaecol. 2013 Aug; 33(6):627.
5. Kwon G et al. Signaling elements involved in the metabolic regulation of mTOR by nutrients, incretins, and growth factor in islets. Diabetes. 2004; 53:S225-232.
6. Lamb RF, Roy C, Diefenbach TJ et al. The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. Nat Cell Biol. 2000 May;2(5):281-7.
7. Roach ES, Sparagano SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol. 2004;19:643-649

# Морфологичен анализ на метастатичното разпространение при светлоклетъчен карцином на бъбреца

---

*Снежана Спасова, Надежда Стефанова, Доротея Малинова*

Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,  
Факултет „Медицина“, Медицински университет – Варна

## **Въведение**

Метастазирането е най-характерния белег за злокачествените тумори и наличието на метастатични огнища към момента на поставяне на диагнозата винаги е свързано с по-лоша прогноза за пациента (1). Бъбречно-клетъчният карцином (БКК) е най-честият урологичен злокачествен тумор и представлява около 90% от всички ренални неоплазми. В последните години все по-рядко се наблюдава класическата клинична триада (хематурия, болка, палпируема маса) и благодарение на обогатяването на образните методи все по-чести са диагностицираните безсимптомни тумори. Около 20 – 30% от пациентите към момента на диагностицирането си са вече с далечни метастази (2). Метастатичният БКК (мБКК) е труден за лечение, с изразена лъчево- и химиорезистентност и прогнозата за тези пациенти е лоша (3). Най-честите локализации за далечни метастази на първичен БКК са: бял дроб (45%), кости (29%), лимфни възли (21%), черен дроб (20%), надбъбренчна жлеза (9%), мозък (8%) и др. (18%) (4). БКК има непредвидимо

биологично поведение и необичен начин на метастазиране, предвид характерната вариабилност на лимфния му дренаж (5).

## **Цел**

Целта на настоящата работа е да се анализира метастатичният процес при светлоклетъчен БКК (сБКК) по отношение на големината на първичния тумор, ангажиране на бъбренчната вена, локализация и множественост на метастазите и да се представят случаи от практиката с редки локализации на метастазиране.

## **Материали и методи**

В изследването са включени 22 пациента с верифицирани лимфни и органни (далечни) метастази от светлоклетъчен карцином на бъбреца, диагностицирани и оперирани в МБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Използвани са парафинови блокчета и хистологични препарати, оцветени с Хематоксилин&Еозин (ХЕ) и имуно-хистохимично (ИХХ). Представени са два клинични случая с редки локализации на метастази от сБКК, като първична проява на заболяването.

**Табл. 1.** Основни показатели на пациентите

№	Пол	Възраст	Големина на тумора (см)	Fuhrman grade	Локализация на метастазите	Ангажиране на хилусни съдове
1	М	51	8	3	ЛВ, черен дроб	V (x)
2	М	62	7	2	ЛВ	V (-)
3	М	72	5	2	ЛВ	V (+)
4	М	63	6	1-2	ЛВ, бял дроб, черен дроб	V (+)
5	М	62	10	2	Мозък	V (-)
6	М	82	7	3	ЛВ	V (+)
7	Ж	68	10	2	ЛВ	V (-)
8	Ж	66	7	3	ЛВ	V (-)
9	М	65	6	2	Мозък	V (x)
10	М	47	14	3	ЛВ, бял дроб, мускул, <b>ГИНГИВА</b> , мозък	V (+)
11	М	58	10	3	ЛВ	V (+)
12	М	48	5,5	2	Гръбначен канал	V (-)
13	М	79	8	2	Мозък	V (x)
14	М	68	11	2	Надбъбречна жлеза	V (-)
15	М	63	10	3	Оментум	V (+)
16	М	71	4,5	2	Кости, <b>глутеусни мускули</b>	V (-)
17	М	66	12	2	ЛВ	V (-)
18	Ж	59	7	2	Гръбначен канал	V (x)
19	Ж	82	4	3	Гръбначен канал, бял дроб	V (-)
20	М	71	12	3	ЛВ, надбъбречна жлеза	V (+)
21	Ж	68	7	3	ЛВ, скелетна мускулатура	V (+)
22	М	68	6	3	ЛВ	V (-)

### Резултати и обсъждане

При анализираните 22-ма пациенти доминира мъжкият пол (77,3%) спрямо женския (22,7%). Основните локализации на метастазите са класически описаните със следното процентно разпределение: лимфни възли (59%), кости (18%), бял дроб (13%), мозък (13%), скелетна мускулатура (13%), черен дроб (9%), надбъбречна жлеза (9%). С единични метастази са 68% от пациентите, а с множествени са 32%. Бъбречната вена е ангажирана в 36% от случаите. Прави впечатление, че дори при ангажирането на венозен хилусен съд може да не се наблюдават органни метастази. От друга страна наличието на далечни метастази

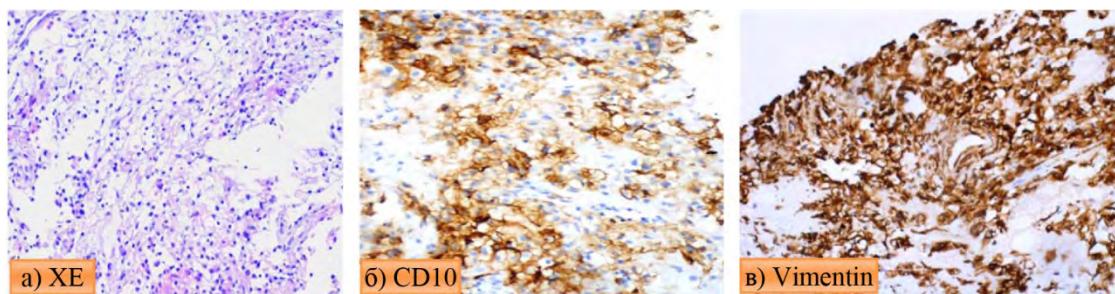
не винаги се асоциира с туморни венозни тромбози. Големината на първичния тумор варира от 5 до 14 см (средно 8 см). Дори малки по размери тумори (4 – 7 см), класифициирани като T1 се представят с ангажиране на венозен съд и, не само с лимфни, но и с далечни метастази. Ядреният белег за стадиране по Fuhrman е най-често 2 – 3. Степен 4 не се среща. От всичко показано на таблица 1, прави впечатление, че дори при сБКК с малки размери, нисък ядрен грейд и липсващо ангажиране на хилусен венозен съд метастатичният потенциал не винаги е предсказуем. Това доказва, че класическите прогностични фактори не са достатъчни за определяне на биологич-

ното поведение на БКК. Освен това БКК е характерен с метастазиране в доста не-обичайни места. В литературата са описаны клинични случаи на метастаза от сБКК в дуоденум (6), жлъчен мехур (7), панкреас (8), щитовидна жлеза (9) и др. При двама от включените в настоящия анализ пациенти правят впечатление редките локализации на далечни метастази.

Случай 1. Касае се за пациент на 71 год. с оплаквания от болки в корема придружени с нередовен пасаж и метеоризъм, ирадииращи към гърба, кръста и левия глутеус. Мускулните болки силно затрудняват походката на болния. Про-веден е нативно и контрастно КТ изследване, при което се визуализира хетероденса туморна формация в левите глутелните мускули с кранио-каудален размер 110 mm. Лезията обхваща и деструктира крилото на лявата илиачна кост. В паренхима на левия бъбреク се открива формация с максимален размер 4,5 см (ДД хипернефром). Извършена е кор-биопсия на формацията от левите глутелни мускули със следното морфологично описание: меки тъкани с инфильтрация от атипични полигонални клетки със светла, оптически празна, цитоплазма, с полиморфни ядра, някои с видими нуклеоли. ИХХ изследване показва позитивна експресия на AE1/AE3, Vimentin и CD10 (Фиг. 1). Патоанатомичното заключение насочва за метастаза от светлоклетъчен карцином на бъбрека. След извършената нефректомия е верифициран първичният бъбречен карцином.

Намирането на метастаза от сБКК в мускул е относително рядко. Според Sountoulides et al. (10) до 2011 описаните случаи са 35 като в повечето от тях са

засегнати поясните мускули и скелетната мускулатура на крайниците. Единични са съобщенията за метастази в големите глутеални мускули, до 2013 са съобщени едва три случая (11). Малко се знае за механизма, по който туморните клетки инвазират мускулната тъкан. В литературата са описани три основни патофизиологични механизма за възникване на мускулни метастази (ММ). На първо място метастази могат да възникнат чрез артериалните съдове (12); освен това малигнените тумори могат да инвазират паравертебралните венозни плексуси, и чрез тях да достигат до долната куха и до мезентериалната вена. Вероятно по този механизъм метастазират туморите от коремната кухина и малкия таз (13). ММ могат да водят началото си и от интрамускулен абдоментен лимфен възел (12). Въпреки че скелетната мускулатура е богато кръвоснабдена, метастазите в нея са редки. Според Goger YE et al. това би могло да се обясни с 1) продукцията на млечна киселина 2) антитуморна активност на лимфоцити и Nk-клетки 3) инхибиране на метастазите от образуваните от мускулите различни пептидни фактори 4) наличие на протеазни инхибитори в екстрацелуларния матрикс на мускулната тъкан (11). Метастазите в скелетната мускулатура могат да бъдат както първична проява на БКК, така и да възникнат месеци или много години след радикална нефректомия (14). Основната диференциална диагноза, която трябва да влеза в съображение са първичните саркоми. Според Tuoheti Y. et al. обикновено метастазите се проявяват по-често като болезнени маси, докато първичните тумори са по-често безболкови (15).

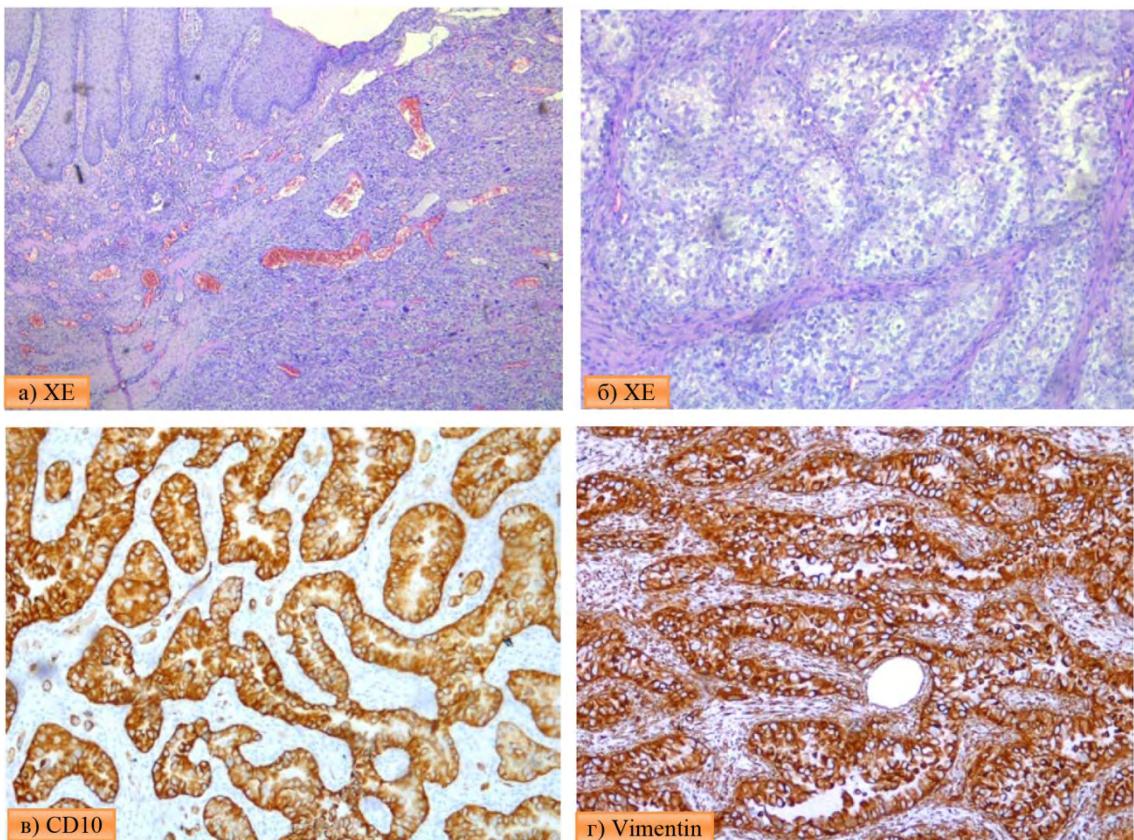


**Фиг. 1.** Метастаза от сБКК в мускул: а) оцв. ХЕ (увел. 200x); б) ИХХ с CD10 (увел. 200x); в) ИХХ с Vimentin (увел. 200x)

Случай 2. Касае се за пациент на 47 год. възраст, постъпващ в клиниката по лицео-челюстна хирургия по повод на образуване на венеца. Лезията е бързо нарастваща и с давност от 3 месеца. Поставена е работна диагноза Epulis maxillae и при извършената сегментна остеотомия на горната челюст е премахната и изпратена за хистологично изследване. При оцветяване с ХЕ се наблюдава следната микроскопска хистологична находка: обширни участъци с некроза, разязяване и гранулационна тъкан; акантоза и псевдоепителоматоза на тапицирация многослойен плосък епител; туморна формация със солиден, на места папиларен строеж, с клетки с обилна светла цитоплазма и фокуси с изразен ядрен полиморфизъм, участъци с некроза на туморната тъкан. Проведените ИХХ-изследвания показват: дифузна имуноекспресия на CD10 и Vimentin (Фиг. 2). Патоанатомичното заключение е светлоклетъчен карцином и насочва към доказване или изключване на метастаза от БКК. След проведения КТ на корем се откриват данни за мекотъканна формация в десния бъбрек, тромбоза на дясна ренална вена, лимфаденопатия, белодробни метастази и метастази в десен м. илиопсоас. Извършена е нефректомия и при хистологичното изследване на туморната лезия е потвърдена диагнозата светлоклетъчен карцином на бъбре-

ка. Два месеца след това са доказани и мозъчни метастази.

Устната кухина е друга рядка локализация на метастазиране на БКК, като по-често са засегнати костите. Меките тъкани (гингива, език, тонзили) се засягат в 33% (16). Диагностицирането на метастатичен тумор е сериозно предизвикателство, от една страна заради рядкото срещане, а от друга – заради това, че той може да имитира различни инфламаторни или реактивни лезии. Обикновено наличието на метастази в устната кухина е проява на напреднала дисеминация на туморния процес, (10) както е и при пациента от случай 2. Гингивата е рядко срещано място за метастазиране – обикновено там се откриват метастази от белодробен аденоарцином и карцинома на гърдата. БКК е третият по честота тумор даващ метастази в гингивата (17). Смята се, че за възникването на метастази там от значение са хроничните възпалителни промени и съответно богатата съдова мрежа, която се образува (18). Макар, че устната кухина не е сред често срещаните места за метастазиране на сБКК, то все пак трябва да се има предвид, тъй като в тази област могат да се развиват и първични тумори със сходна светлоклетъчна морфология, главно одонтогенни тумори или карциноми на слюнчените жлези.



**Фиг. 2.** Метастаза от сБКК в гингива а) оцв. с ХЕ (увел. 40x); б) оцв с ХЕ (увел. 200x); в) ИХХ с CD10 (увел. 200x); г) ИХХ с Vimentin (увел. 200x)

### Изводи

Представеният анализ подкрепя становището, че действително сБКК е непредсказуем по отношение своето биологично поведение. Стандартни прогностични фактори като размер на тумора (T), ядрен грейд (по Fuhrman) и ангажиране на хилусни венозни съдове (V<sup>+-</sup>) имат своето място, но е необходимо добавяне и на нови показатели. В допълнение е важно да се познават редките локализации за метастазиране на сБКК и да влизат в диференциалната диагноза на тумори със светло-клетъчна морфология.

### Библиография

1. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000;163(4):1090–5; quiz 1295.

2. Ljungberg B, Almdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int.* 1999;84(4):405–11.
3. Neuzillet Y, Culine S, Patard J-J. Prognostic factors for cases with metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted medicine. *Int J Urol.* 2009;16(11):855–61.
4. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh Q-D, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(4):973–80.
5. Karmali RJ, Suami H, Wood CG, Karam JA. Lymphatic drainage in renal cell carcinoma: back to the basics. *BJU Int.* 2014;114(6):806–17.
6. Chang W-T, Chai C-Y, Lee K-T. Unusual upper gastrointestinal bleeding due to late metastasis from renal cell carcinoma: a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004;20(3):137–41.
7. Pagano S, Ruggeri P, Franzoso F, Brusamolino R. Unusual renal cell carcinoma metastasis to the gallbladder. *Urology.* 1995;45(5):867–9.
8. Thompson LD, Heffess CS. Renal cell carcinoma to the pancreas in surgical pathology material. *Cancer.* 2000;89(5):1076–88.
9. Heffess CS, Wenig BM, Thompson LD. Meta-

- static renal cell carcinoma to the thyroid gland: a clinicopathologic study of 36 cases. *Cancer.* 2002;95(9):1869–78.
10. Sountoulides P, Metaxa L, Cindolo L. Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a review of case reports. *J Med Case Rep.* 2011;5:429.
11. Goger YE, Piskin MM, Balasar M, Kilinc M. Unusual presentation of renal cell carcinoma: gluteal metastasis. *Case Rep Urol.* 2013;2013:958957.
12. Surov A, Kohler J, Wienke A. Muscle metastases: comparison of features in different primary tumours. *Cancer Imaging.* 2014;14–21.
13. Vider M, Maruyama Y, Narvaez R. Significance of the vertebral venous (Batson's) plexus in metastatic spread in colorectal carcinoma. *Cancer.* 1977;40(1):67–71.
14. D'Elia C, Cai T, Luciani L, Bonzanini M, Malossini G. Pelvic and muscular metastasis of a renal cell carcinoma: A case report. *Oncol Lett.* 2013;5(4):1258–60.
15. Tuoheti Y, Okada K, Osanai T, Nishida J, Ehara S, Hashimoto M, et al. Skeletal muscle metastases of carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34(4):210–4.
16. Sikka S, Sikka P, Kaur G, Shetty DC. A review of histopathological and immunohistochemical parameters in diagnosis of metastatic renal cell carcinoma with a case of gingival metastasis. *J Cancer Res Ther.* 9(1):105–7.
17. Maestre-Rodríguez O, González-García R, Mateo-Arias J, Moreno-García C, Serrano-Gil H, Villanueva-Alcojol L, et al. Metastasis of renal clear-cell carcinoma to the oral mucosa, an atypical location. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(11):e601–4.
18. Singh H. Possible Pathogenetic Mechanisms And Overview Of Metastatic Tumours To The Oral Cavity. *The Internet Journal of Oncology.* 2010;8(1).

**Адрес за кореспонденция**

Гр. Варна, бул. „Христо Смирненски“ 1  
МБАЛ „Св. Марина“, ет. 2, каб. 262,  
Клиника по обща и клинична патология  
Тел. 0895 200 206  
e-mail: dr.spasova@gmail.com

# Skin Involvement in Hodgkin's Lymphoma – a Case Report and Review of the Literature

Nadezhda Stefanova, Snezhana Spasova, Doroteya Malinova

Department of General and Clinical Pathology  
St. Marina University Hospital  
Medical University of Varna, Bulgaria

## Introduction

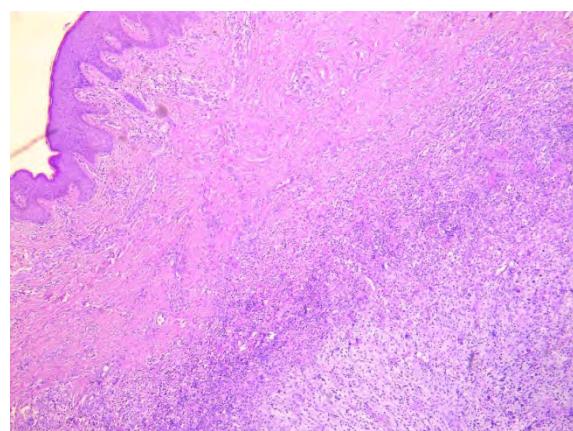
Hodgkin lymphoma used to be called Hodgkin's disease or Hodgkin's lymphoma (HL) represents around 10% of all lymphomas. According to WHO classification (2008) there are two main groups of HL – classical types and nodular lymphocyte predominate type. There are 4 types of classical Hodgkin lymphoma: nodular sclerosis, which is the most common type (60%), mixed cellularity (15%), lymphocyte rich (20%) and lymphocyte depleted (less than 1%). All classical types of HL contain Reed-Sternberg cells while in nodular lymphocyte predominate type these cells are very few.

HL usually starts with painless lymphadenopathy in the cervical, supraclavicular or in the mediastinal region. Skin involvement in Hodgkin lymphoma (HL) is relatively rare and occurs in 0.5 – 3.4 percent of the patients. The most common clinical features are single or multiple dermal or subcutaneous nodules.

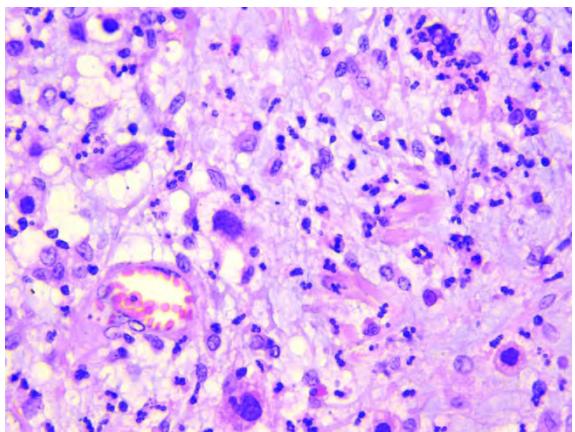
## Case

We report a case of a 56-year-old male patient previously diagnosed of HL, nodular-sclerotic type and treated with BEACOPP – seven cycles, ICE – four cycles with growth factor support. After completion of these cycles he achieved partial response (according to the postcycle PET scan). Five months later this patient pre-

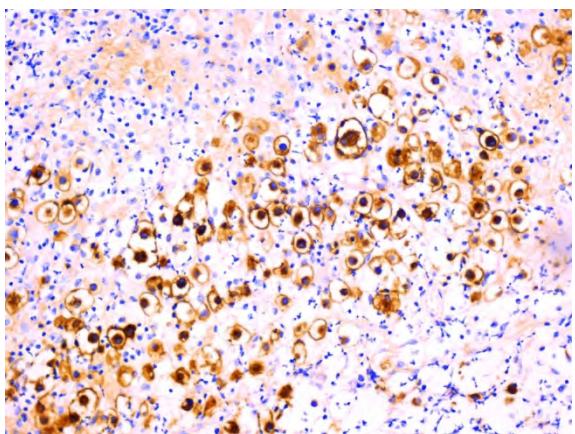
sented to our hospital with a dermal inguinal nodule and itching. A cutaneous biopsy was performed and the histological examination revealed dermal infiltrate – small groups of cells with abundant eosinophilic cytoplasm and oval nuclei with big red nucleoli, and multinucleated giant cells, resembling Reed-Sternberg cells. These cells were present in the background of areas of necrosis, myxomatous changes, neutrophil infiltration and granulation tissue. Immunohistochemical analysis was performed. Giant cells and mononucleated cells with eosinophilic nucleoli were both CD30 and CD15 positive, focal positive reaction for CD20 was observed, as well as diffuse expression of CD3. We concluded that this is a case of skin involvement in HL with added suppurative inflammatory reaction and features of chronic inflammation.



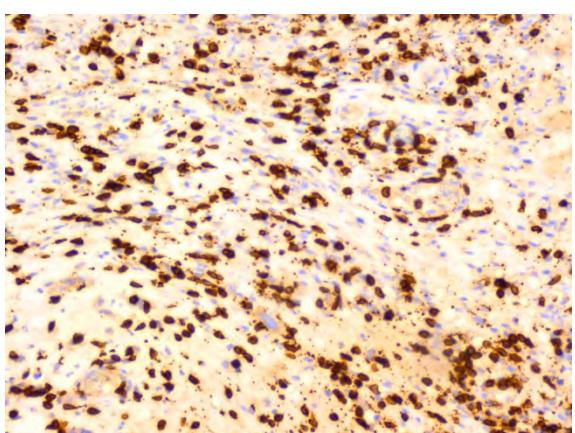
**Fig. 1.** Histology from the skin lesion, showing dermal infiltrate (H&E stain, magnification 40x)



**Fig. 2.** Reed-Sternberg cells in a inflammatory background (H&E stain, magnification 400x)



**Fig. 3.** Immunohistochemical staining for CD30 highlighted the Reed – Sternberg cells (200x)



**Fig. 4.** Immunohistochemical staining for CD3, showing the background of T-Lymphocytes (200x)

## Discussion

The first report of skin involvement in HL was made by Grosz in 1906 [1]. The incidence of this condition can vary from 0,5% to 7, 5% [2, 3, 4]. According to Bluefarb [5] the specific cutaneous lesions in HL can be classified as follows: papules, infiltrations and plaques, nodules or tumors, ulcerative lesions, various combinations of these lesions, erythroderma. The most common presentation is papular and/or nodular dermal or subcutaneous lesion that become ulcerative and can involve the skin area as it was in our case. The mechanism or mechanisms for the skin involvement in HL are still not known but several possible ways of spreading to the skin are postulated: 1) the cutaneous lesions can arise by direct extension from underlying nodal focus 2) retrograde lymphatic spread from tumor-involved lymph nodes 3) hematogenous dissemination of the disease [6]. Some of the authors tried to classify skin lesions and lymph nodes according to the histologic type [3, 4]. In their review [4] White and Patterson concluded that in every case with skin involvement in HL, the skin lesion showed either the same or a prognostically worse histologic pattern when compared to the lymph node findings, but there is no correlation between histologic type in skin and prognosis.

The diagnosis of HL with skin involvement requires careful pathological examination and identification of the pathognomonic Reed-Sternberg cells or Hodgkin cells within the tissue specimen. These cells are derived from the germinal B-cells and are usually situated in a background of reactive cells [7, 8]. Commonly, these cells expressed CD30 and CD15, but do not CD20 [7, 8]. There are cells resembling Reed-Sternberg cells that

can be seen in other T- and B-cell lymphomas, carcinomas, sarcomas and melanomas [8, 7]. HL with skin involvement must be distinguished from other conditions that can present with cutaneous lesions, for example infection, graft-versus-host disease, mycosis fungoides, granulomatous slack skin disease, lymphatoid papulosis and anaplastic large cell lymphoma. The latter two lesions can express CD30, but cannot CD15, which is the main difference with HL.

Patients with HL diagnosis have good prognosis and greater than an 80 percent five-year survival [8, 7]. However, skin involvement is usually associated with diffuse lymphadenopathy and poor prognosis [9, 10, 11]. Several authors described cases with skin involvement in HL which have previously been showing slow progression to transform in generalized lymphadenopathy [11, 12]. Hence, it is very important to identify the right diagnosis and start the proper treatment. There is still no standardized treatment regimen for patients with skin involvement in HL. Typically, the treatment includes chemotherapy with or without radiation. Other options can be surgical excision, local cutaneous radiation. In our case the patient was treated with IGEV regimen.

Our case shows a refractory HL with focal nodular skin lesion. Although rare, these lesions should be considered in the

differential diagnosis of non-Hodgkin lymphomas that more often affect the skin.

## References

1. Grosz S. Ueber eine bisher nicht beschriebene hutkrakung (lymphogranulomatosis cutis) *Beitr Pathol Anat Allgr Pathol* 1906; 39: 405-430.
2. Beningolf DL, Medina A, Alexander LL, Camiel MRUltmann JE, Moran EM. Clinical course and complications in Hodgkin's disease. *Arch Intern Med* 1973; 131:332-353.
3. Smith JL, Butler JJ. Skin involvement in Hodgkin's disease. *Cancer* 1980; 45:354-361.
4. White RM, Patterson JW. Cutaneous involvement in Hodgkin disease. *Cancer* 1985; 55:1136-1145.
5. Bluefarb SM. Cutaneous Manifestations of the Malignant Lymphomas. Springfield: Charles C Thomas, 1959: 219-414.
6. Ultmann JE, Moran EM. Clinical course and complications in Hodgkin's disease. *Arch Intern Med* 1973; 131:332-353.
7. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: *IARC Press*; 2001. World Health Organisation Classification of Tumours series.
8. Ansell SM, Armitage JO. Management of Hodgkin Lymphoma. *Mayo Clin Proc*.2006 Mar; 81(3):419-26.
9. Hayes TG, Rabin VR, Rosen T, Zubler MA. Hodgkin's disease presenting in the skin: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1990 May; 22(5Pt 2):944-947.
10. Inrocaso CE, Kantor J, Porter DL, Junkins-Hopkins JM. Cutaneous Hodgkin's disease. *J Cutan Pathol*. 2005 Feb; 32(2):176-178.
11. Perifanis V, Sfikas G, Tziomalos K, Sotiriadis D, Garipidou V. Skin involvement in Hodgkin's disease. *Cancer Invest*.2006 Jun-Jul; 24(4):401-403.
12. Robbins J. Cutaneous Hodgkin's disease: indolent course and control with chemotherapy. *Cancer*.1978 Sep; 42(3):1219-1221.

## Address for correspondence

No1 Hristo Smirnenski Street,  
St. Marina University Hospital,  
Department of General and Clinical Pathology  
Telephone: +359 887 021 999  
E-mail: nadezhda\_stefanova@yahoo.com

# Rare Arteries as Vestiges of the Lateral Branches of the Dorsal Aorta

---

*Stefan Ivanov, Ritaben Patel*

Medical University of Plovdiv

## **Introduction**

The most common cardiovascular abnormalities are observed in the renal arteries. Clear classification is not definitive however these vessels vary in number, source and length. Typically, the kidney is supplied by a single renal artery from which an inferior suprarenal artery branches. Furthermore, it subdivides on both sides of the renal pelvis into two frontal branches and one posterior branch. The incidence<sup>1</sup> of the variations is estimated to be 25% unilaterally and 10% bilaterally, according to some authors. Other authors suggest the incidence of the variations are, 18 – 30% and 15% respectively. A common variation of the kidneys is the formation of a common trunk between the testicular and suprarenal artery, found in 1 of 26 kidneys. The variations of the gonad arteries are more frequent in men and are usually on the left-hand side. These abnormalities are of vital importance for surgical procedures<sup>2</sup> such as nephrectomy and kidney transplantation.

## **Aim**

Our project aims to investigate two different variations found on the kidneys during routine dissections. The first variation in a cadaver displayed a triple renal artery. The second variation found was a common trunk of the testicular and suprarenal artery on the right kidney and a double renal artery on the left kidney. The

practical application and the causes of these phenomena will be discussed further.

## **Embryological background**

During prenatal development, the blood supply to the retroperitoneal region undergoes dynamic changes. After the fusion of the dorsal aorta<sup>3</sup> we can distinguish ventral, dorsal and lateral branches. The latter of these branches supply structures from the nephrotome region (pronephros, mesonephros, metanephros, sex and suprarenal glands). Furthermore, during the postnatal period the only remaining vessels include the inferior phrenic artery, suprarenal artery, renal artery and ovarian or testicular artery (dependent of sex). The embryogenesis of the kidney involves ascendance of the metanephros (the future definitive kidney) into the upper abdominal cavity. This process is associated with revascularisation<sup>4</sup> whereby new vessels arise on the level of the metanephros, supplying the organ. In contrast, the older vessels below its level normally disappear. Failure of degeneration of some vessels is a major factor in causing the variations presented.

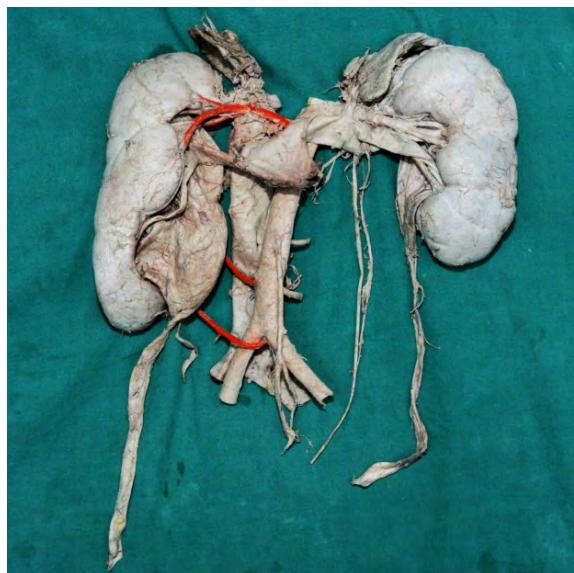
## **Description of the cases**

During routine dissections (Fig. 1), we found three arteries branching out from the abdominal aorta and entering right kidney. The right superior renal artery, which is 90 mm in length and 30 mm in diameter, appears at the level of L1 and 130 mm

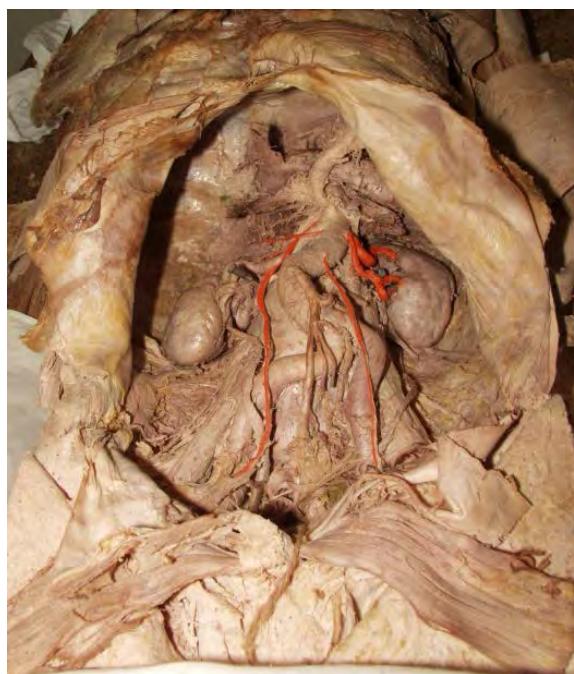
above the bifurcation. It divides into the frontal and posterior trunk giving two arteries to the hilum and one polar artery. The right medial renal artery is 60 mm long, 4 mm wide and supplies the kidney in the hilum in the polar region. It arises at the level between L4 and L3. The right inferior renal artery was found approximately at the level of L4 and also enters the hilum and the polar area. The upper and medial vessels were found on the anterior aspect of the aorta and the lower branch on the posterior aspect.

The secretory apparatus of both kidneys denote pathological implications. The size and shape of the right ureter is deformed as addition to the left pelvis and ureter. The right kidney is considerably enlarged and measures: 18.5 cm length, 7 cm width (upper part), 5 cm width (middle part) and 3 cm width (lower part). Abnormal differences of the parenchyma were not observed.

The cadaver of a 72-year-old male indicated an abnormality during a routine dissection (Fig. 2). The findings indicate a 13 mm common trunk of the suprarenal and testicular artery found 9mm below the renal artery in the retroperitoneum. After the division, the right testicular artery (225 mm long and 2 mm in diameter after the division) and the right medial renal artery (62 mm long and 2 mm in diameter) demonstrate normal anatomical position in the peritoneum. On the left side of the dorsal aorta a double renal artery was found and the branches were classified as upper-frontal and lower-posterior. Both branches subdivided into arteries of the hilum.



**Fig. 1.**



**Fig. 2.**

### Practical application

Variations of the dorsal aorta are of critical importance for kidney transplantations, nephrectomy, hypertension cases and hydronephrosis.

The allografts with multiple renal arteries are a surgical challenge and are considered to obtain a higher risk of postoperative rejection<sup>1</sup>. We found statistical data indicating relatively high rates of graft survival with single, double and triple renal arteries – respectively 95%, 95% and 71%. The technique for transplantation with multiple renal arteries requires visual diagnostics and well planned methods for joining the vessels. An example of one is the anastomosis between the epigastric and polar artery<sup>5</sup> leading to complication in merely 2.6% of the patients. The risk of thrombosis in the following months is nevertheless higher than a regular kidney transplantation.

A survey shows that 1 to 3% of the diagnosed cases of hypertension are associated with renovascular etiology. Controversial data from other publications show an insignificant increase of renal arterial sclerosis in patients with multiple renal arteries.

### References

1. International Journal of Nephrology and Urology, 2009
2. Khamanarong K., Prachaney P., Utraravichien A., Tong- Un T., Anatomy of renal arterial supply. Clin. Anat. 2004 May;14(4):334
3. Embryo
4. CERRAHİ BİLİMLER/SURGICAL SCIENCES, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2005; 58
5. Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation 2013, Volume 24, Issue 2; The new technique of using epigastric arteries in renal transplantation with multiple renal arteries

# Нервнопсихични отклонения при болни със системен лупус еритематодес, установени чрез тест на Гийсен

Евгени Нанев, Станислава Попова

Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

Системният лупус еритематозус е хронично автоимунно възпалително заболяване с широк спектър от клинични прояви, генетично обусловени несъвършенства на регулаторните процеси водещи до неконтролирана продукция на автоантитела и задействане на каскада от възпалителни реакции, които увреждат клетките и органите, с които се свързват антитела. 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, нарушение в поведението и др.

**Целта** на съобщението е да се проучат нервнопсихични промени при болни с системен лупус еритематодес, установени чрез тест на Гийсен.

## Пациенти и методи

В проучването са включени общо 30 пациента, покриващи диагностични критерии за системен лупус еритематодес, от тях 25 жени и 5 мъже, намиращи на лечение в ревматологични отделения УМБАЛ „Свети Георги“, МБАЛ „Три-

монциум“ и в ревматологични практики. На всички пациенти са анализирани демографски данни, данни от анамнеза и физикален преглед при хоспитализацията им в съответните отделения или при посещение на ревматологичен кабинет. На всички болни е оценен SLEDAI-индекс за оценка на активността на заболяването.

Проучването включва две групи болни – група А, с 15 пациента със системен лупус еритематодес с давност на заболяването до 3 години и група В, която също включва 15 пациента, с давност на заболяването повече от 3 години. Средната възраст на пациентите е в група А е  $31,9 \pm 3,1$  години, а в група В  $42,2 \pm 4,1$  години.

Тестът на Гийсен е въпросник с 40 твърдения, засягащи различни качества на личността. Всяко качество е дадено с две противоположности и пациентът сам и отговорно попълва теста. Нормите на отговорите са от 4,45 до 5,93 като цифрово изражение с малка вариация между възрастовите групи.

След щателно разяснение същността на теста и след получаване на съгласие от страна на пациентите за готовност за съдействие, той беше попълнен от тях (Табл. 1).

**Табл. 1.** Тест на Гийсен – методика

Право твърдение	Оценка	Обратно твърдение
Имам впечатление, че в сравнение с другите съм по-търпелив, отколкото нетърпелив	3 2 1 0 1 2 3	Търпелив съм
Мисля, че повече търся общуване с другите хора	3 2 1 0 1 2 3	Не търся общуване
Склонен съм повече да ръководя другите	3 2 1 0 1 2 3	Не съм склонен
Промяна на външните условия на живота ми силно би повлияла на психичното ми състояние	3 2 1 0 1 2 3	Не би ми повлияла
Имам впечатление, че рядко се занимавам с мои вътрешни проблеми	3 2 1 0 1 2 3	Често мисля само за себе си
Склонен съм да съдържам гнева в себе си	3 2 1 0 1 2 3	Не съм склонен
За мен е от значение да превъзхождам другите	3 2 1 0 1 2 3	Не е от значение
.....	3 2 1 0 1 2 3	.....

На базата на идеята на двуполюсен модел на отговор се установяват различни типове личности по отношение на **социален резонанс, доминантност, интрапсихичен контрол, биотонус, способност за контакт и общуване, социална потентност**. Предвид трудното анализиране на целия тест за целта на разработката са анализирани само основното настроение и биотонус на пациентите и способността им на контакт и общуване.

Получените резултатите са обработени чрез статистическа програма SPSS 19, при достоверност  $p < 0,05$ .

### Резултати и обсъждане

**Табл. 2.** Резултати – Демографски показатели на проучените болни

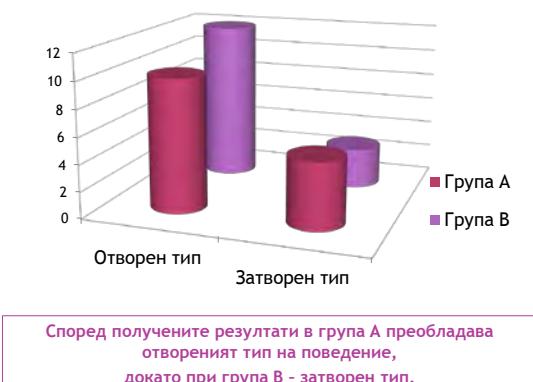
Групи	Група А, 15 пациенти	Група В 15 пациенти
Давност на заболяването	до 3 години	Над 3 години
Лечение с КС и ЦТ пулс-терапия	12 пациенти	3 пациента
SLEDAI-индекс	23,1	9,6

Според теста на Гийсен основно настроение (биотонус) определя пациентите като депресивен тип и хипоманичен тип, базирайки се на въпроси № 4, 5, 6, 8, 14,

29, 32 от него. За депресивния тип поведение на болните са присъщи: потиснатост, повищена склонност към интроспекция, страхливост, самокритичност, скрупулност, съдържаност и трудно адаптиране при промяна на средата. Хипоманийният тип се характеризира с противоположни на описаните особености и независимост от външните промени. Според получените резултати в група А преобладава хипоманичен тип на поведение, докато при група В депресивен тип на поведение със склонност към суицидъм ( $p < 0,05$ ).

**Фиг. 1.** Резултати на основно настроение (биотонус) на пациенти със системен лупус еритематодес според тест на Гийсен, (група А  $n = 15$ , група В  $n = 15$ ).

Според теста на Гийсен способността за контакт и общуване определя пациентите като отворен тип и затворен тип, базирайки се на въпроси № 10, 11, 12, 15, 19, 25, 34. Отвореният тип е открит, недистанциран, 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“. Според получените резултати в група А преобладава отвореният тип на поведение, докато при група В – затворен тип ( $p < 0,05$ ).



**Фиг. 2.** Резултати на способността за контакт и общуване на пациенти със системен лупус еритематодес според тест на Гийсен, (група А  $n = 15$ , група В  $n = 15$ ).

### Обсъждане

Системният лупус еритематодес е тежко, хронично, инвалидизиращо състояние. Заболяването обичайно започва в млада, активна възраст и ангажира преимущественно жени. В първите години от боледуването и съответно прием на високи дози кортистероидни препарати, при пациентите преобладават хипоманиен и отворен тип на поведение, според резултатите, получени от теста на

Гийсен. Тези болни са открыти, недистанцирани, доверчиви към околните и лекарския екип.

Три години от началото на заболяването, поведението на болните се променя, те стават депресивни, затворени и със склонност към суицидни мисли. При тях преобладава недоверието към медицинския екип и околните, те стават затворени и трудно се адаптират към другите.

Получените резултати на анализиране на теста на Гийсен доказват статистическа достоверност, но пред вид малкия брой наблюдавани болни е необходимо проучването да продължи с включване на нови единици за наблюдение.

### Изводи

1. Тестът на Гийсен открива разлики в поведенческото поведени на болни със системен лупус еритематодес и различна давност на заболяването.

2. Тестът на Гийсен е лесен, достъпен и бърз начин за доказване на личностни промени при пациентите със системен лупус еритематодес, който може да се използва регулярно през 6 месеца за да се открият рискови болни със суицидни намерения.

### Библиография

1. М. Симов, М. Генева-Попова, Ст. Алиманска, Ст. Попова, Тестове на Гийсен и Айзенк при болни със системен лупус еритематодес, Сборник научни съобщения „Наука и младост“, Пловдив, 2013, стр. 396-400.
2. Н. Маджирова, „Психология и медицина“, Медицинско издателство Райков“, 2011 г, ISBN 978-954-966-58-8.
3. Honczarenko K, Budzianowska A, Ostaneck L. „Neurological syndromes in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid syndrome“. NeurolNeurochir Pol. Nov-Dec 2008;42(6):513-7
4. 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

# Миеломенингоцеле тораколумбалис феталис

A. Тенев<sup>1</sup>, Д. Милков<sup>1</sup>, Г. Амалиев<sup>2</sup>, Е. Учикова<sup>2</sup>, Т. Китова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по акушерство и гинекология, УМБАЛ „Св. Георги“

<sup>3</sup>Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Осъществяването на пренаталната ехография през първия тримесец на бременността има за цел потвърждаване на бременността, определяне вероятния термин на раждане, диагностициране на многоплодна бременност, откриване на белези за генетични и хромозомни аберации (Тризомии и Триплоидии), както и различни структурни аномалии (дефекти на нервната тръба). Отворените ДНТ имат честота 1 – 2 на 1000 новородени деца. Миеломенингоцелето представлява около 98,8% от открития спинален дисрафизъм, като тораколумбалната локализация е най-честа. Когато аномалията не е диагностицирана вътребробно откриването ѝ при спонтанен аборт е възможно само след аутопсия на плода.

Причините за появата му са неясни, но възникването му е свързано с ембрионалното развитие. Формирането на гръбначния мозък преминава през етапите на гаструлация (2 – 3 седмица), първична (3 – 4 седмица) и вторична неврулация (5 – 6 седмица). Гаструлацията е периодът, през който се формира нотохордата, от която се образува невралната плочка. По време на първичната неврулация се формира нервната тръба, чрез огъване и срастване по срединната линия на невралната плочка. По-късно нервната тръба се покрива от повърхностната ектодерма, намираща се в страни от

нервната плоча. Неврулацията е важен етап от ембриогенезата, през който от нервната тръба се развиват главният и гръбначен мозък. Дефектите на нервната тръба, към които се отнася и миеломенингоцелето са резултат от нарушение на ембриогенезата, довеждащо до непълно затваряне по срединната линия на мезенхималните, костни и нервни структури. [16] Този процес води до възникване на открыти и закрити форми на малформациите в зависимост от етапа на ембриологичното им развитие и клиничната им манифестация.

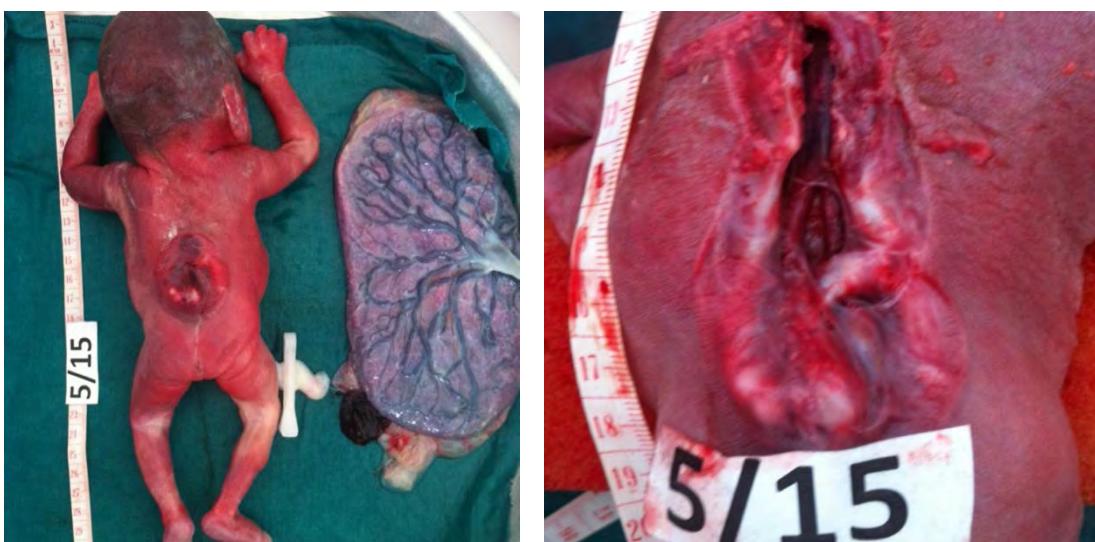
## Материал и метод

Касае се за фетус получен от спонтанен аборт от първа бременност на 19-год. майка със средно образование, без вредни навици и предишни заболявания. Съпругът на жената е 24-годишен пушач, без заболявания. Бременността е зachenata и износена в село Поибрене, Пазарджишко област. Направена е профилактика с фолиева киселина 0.4 мг дневно за няколко месеца. При извършените ехографии при амбулаторното проследяване на бременната жена не са установени фетални малформации. Веднага след ексспулсията на плода, без консервация е направена е класическа аутопсия на абортния фетус.

## Резултати и обсъждане

Макроскопското изследване на плода установява женски пол на фетуса с тегло 610 г, с биометрични показатели, отговарящи на 24 гестационна седмица на развитие. Установена е лицева дисморфия с микроретрогнатия, подчертани субпалпебрални гънки, неправилно заловени ушни миди, хипотелуризъм. Налице са макроцефалия, къса шия и фрактура на лява ребrena дъга.

Изследването на гърба диагностицира дефект на кожата и костните структури на гръбначния стълб в долната част на торакалната и лумбална област с дължина 4 см и ширина 3,5 см. Гръбначният мозък беше открит и се визуализираше през костния отвор. Находката беше диагностицирана като дефект на нервната тръба – тораколумбално миеломенингоцеле. (фиг. 1.)



Фиг. 1. Миеломенингоцеле тораколумбалис

Вроденото MMC е сравнително рядък дефект на нервната тръба, най-често локализиран е в лумбална или тораколумбална област, както е в настоящето проучване. Патогенетичните механизми за възникване на MMC не се напълно ясни. Според мултицентричния модел на затваряне на нервната тръба на Van Allen и съавт. то се осъществява от пет центъра.<sup>1</sup> Първият център на затваряне на нервната тръба (ЦЗНТ) започва от средна шийна област, протича в двете посоки, като покрива почти целия гръбначен мозък до нивото на L2. Втория ЦЗНТ се намира на границата между prosencephalon/mesencephalon и също

протича в две посоки – надолу завършва в горната част на rhombencephalon, а нагоре се съединява с 3-я ЦЗНТ. Последният се развива нагоре от stomatodeum и се среща с краниалната част на 2-ри център. Четвъртият ЦЗНТ започва отния край на rhombencephalon и върви нагоре за да се съедини с долния край на 2-я ЦЗНТ. Последен се развива 5-я център, който започва от долния край на НТ върви нагоре за да затвори каудалния ѝ край T – от бъдещото S2 ниво до L2. Различните ДНТ, каквото е миеломенингоцелето възникват от неуспех на процеса на затваряне на нервната тръба на различните нива. Тези дефекти съдържат раз-

нообразни малформативни форми, които засягат, както нервната тръба и свързаните с нея менингеални обвивки, така и структурите на скелета и са резултат от непълното слепване и затваряне на НТ в 5-я център или рострално и каудално от първия.<sup>2</sup> Нарушения по време на неврулацията водят до възникване на изолирани или асоциирани малформации, което дава основание на D. Pang и съавт. да се подозират общата им ебриогенеза.<sup>3</sup> Известно е, че някои малформативни форми възникват и по време на гаструлацията и първичната неврулация.<sup>4</sup>

Въпреки, че възрастта на майката няма голямо значение като рисков фактор за възникване на дефекти на нервната тръба (ДНТ), се приема, че те се срещат по-често при жени над 35 и под 20 години.<sup>5</sup> Майката в настоящето изследване е първескиня на 19 години. За разлика от възрастта, наднорменото тегло, ниският образователен ценз и социоикономически статус на родителите, прекарани заболявания по време на бременността, нерационалното хранене, високото кръвно налягане и дефицита на фолиева киселина са доказани рискови фактори за възникване на ДНТ<sup>7</sup>. Никога, обаче не могат да бъдат изключени екзогенни рискови фактори.

В нашето проучване, въпреки периконцептуалната суплементация с фолиева киселина от 0.4 mg дневно е налице миеломенингоцеле. Официално екотоксикологична информация за замърсяването в с. Поибрене съществува от 1996 г. Тогава е правено обширно изследване на селищата по поречието на р. Тополница. На много места са установени високи нива на арсен, много водоизточници, подобни на този в Поибрене, са затворени. През 1996 г. позволеното съ-

държание на арсен във водите е 50 микрограма на литър. Тогава експертите установяват 80 микрограма. През 2001 г. обаче наредбата е уеднаквена с европейските изисквания и допустимите норми стават 10 микрограма на литър вода<sup>6</sup>.

През 2005 г. река Тополница излиза от коритото си и залива най-плодородните земи на селото. След наводнението са взети пробы, а резултатите от Централната лаборатория по обща екология на БАН сочат, че съдържанието на олово в картофите е 11 пъти над нормата. В почвата пък има повищено съдържание на мед – между 1.4 до 7 пъти над допустимите норми. Следващата проба е около 6 пъти над нормата. Съдържанието на кадмий в почвите отново надвишава допустимото – 6.5 пъти. Пробата за арсен пък показва между 1.1 и 3.8 превишение. Едва от миналата година е забранено водата да се пие.

Повишените нива на тежки метали в плацентата са рисков фактор за ДНТ. Според Jin L, Zhang L, Li Z, Liu JM, Ye R, Ren A.<sup>7</sup> **арсенът** преминава през плацентата и може да предизвика последствия, както у майката, така и у детето не само във вътреборния му живот, но и в по-късни периоди.

В репродуктивната токсикология действието на **арсен** и тежки метали у человека и животински модели са известни като тератогенни агенти, с таргетно действие в много органи и особено репродуктивната система. Арсенът предизвиква клетъчна смърт, повлиява процесът на метилизацията, а превенцията чрез фолиева киселина се изразява чрез детоксикацията от арсен чрез метилизацията<sup>8</sup>.

Големите експулсии на **мед** имат невротоксичното въздействие, намаляват феталната жизненост и могат да бъдат причина за малформации – крано-фациални на първо място, последвани от ДНС. По-високите дози и акумулация предизвикват спонтанни аборти,<sup>9</sup> Brodsky et al 1985. Средни дози увреждат бъбреците. Важно значение има проследяването на медтта в урината.<sup>10</sup>

Известен е ефектът на **Кадмият** върху теглото на плода. Акумулирането на кадмий в плацентата довежда до образуване на калцификати, като по-този начин се редуцира транфера на кадмий у плода, а това от своя страна е причината за ниското теглото на фетуса при раждане<sup>11</sup>.

Изследвания на деца в Ямайка за тежки метали доказва, че оловото въздейства като отклонение в теглото, дължината на фетуса и обиколката на главата<sup>12</sup>.

## Изводи

Профилактиката с фолиева киселина трябва да бъде задължителна даже за бременни в най-млада възраст, дори при първа бременност. Морфологичното изследване на плода през ранната бременност чрез ехография трябва да бъде старателно извършвано, защото ранното диагностициране на дефектите на нервната тръба, както и пренаталната оценката на тяхната тежест, дава възможност за определяние на оптимално терапевтично поведение. Опазването на околната среда е жизнено важно, но в райони с повишен екологичен рисков прогнозата на

бременността трябва да бъде резултат от многократно проследяване.

## Библиография

1. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. Am J Med Genet. 1993;47:723–743.
2. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. Congenit Anom 2006;46:55–67.
3. Pang D., Dias MS., Ahab-Barmada M. Split cord malformation. Part I: A unified theory of embryogenesis for double spinal cord malformations. Neurosurgery 1992; 31:451–480
4. Tortori-Donati P., Rossi A., Cama A. Spinal dysraphism:a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. Neuroradiology 2000;42:471-491.
5. Frey L., Hauser WA. Epidemiology of Neural Tube Defects. Epilepsia 2003; 44 (Suppl. 3): 4-13
6. Димитров С. Село Поибрене се къпе в арсен. Вестник Сега. 10 Октомври 2008.
7. Jin L1, Zhang L, Li Z, Liu JM, Ye R, Ren A. Placental concentrations of mercury, lead, cadmium, and arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population.
8. Placental arsenic concentrations in relation to both... – Nature www.nature.com > Journal home > Archive > Articles by T Punshon - 2015
9. Brodsky J.B, Cohen E.N et al. Occupational exposure to mercury in dentistry and pregnancy outcome. J Am Dent Assoc, 11,779-80
10. Brender JD, Suarez L, Felkner M, Gilani Z, Stinchcomb D, Moody K, Henry J, Hendricks K. Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in offspring. Environ Res. 2006 May;101(1):132-9. Epub 2005 Sep 19.
11. Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity <https://books.google.bg/books?isbn=1420023284> Mari S. Golub - 2005 - Medical
12. M. H. Rahbar, M. Samms-Vaughan, A. S. Dickerson et al. Concentration of Lead, Mercury, Cadmium, Aluminum, Arsenic and Manganese in Umbilical Cord Blood of Jamaican Newborns. Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, 12, 4481-4501

# Bcl-2 and Bax Expression in Papillary Thyroid Carcinoma

---

Doroteya Malinova<sup>1</sup>, Nadezhda Stefanova<sup>1</sup>, Snezhana Spasova<sup>1</sup>, Mira Siderova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of General and Clinical pathology, Forensic Medicine and Deontology, Medical University – Varna

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Medical University – Varna

## Introduction

Papillary thyroid carcinoma makes up about 80% of all cases of thyroid cancer. Unlike other cancers of the thyroid gland, papillary carcinoma has a very good prognosis but the reasons for this are not yet clear. It is known that tumor growth is a result from increased cell proliferation or/and decreased apoptosis (1). The role of apoptosis in papillary carcinoma has not been clarified completely. Apoptosis is the process of programmed cell death and is characterized by distinct biochemical mechanisms. Proteins like Bcl-2 and Bax, encoded by *bcl-2* family genes, are important regulators of programmed cell death. Altered expression of these genes may be associated with tumor progression as well as the tumor response to chemotherapy and radiotherapy (2).

## Aim

Using antibodies specific for the Bcl-2 and Bax proteins in combination with immunohistochemical methods, we examined the expression of these *bcl-2* family genes in 10 cases of papillary thyroid carcinoma in both tumor and non-tumor tissue.

## Materials and methods

### *Papillary carcinoma specimens*

Paraffin-embedded tissue blocks of 10 women diagnosed as papillary thyroid

carcinoma patients were collected for the study. The age varied from 25 to 79 years (mean 48.9 years). (Table 1). All patients have undergone surgical resection in St.Marina University Hospital, Varna. The sections were cut at 5 µm from representative blocks, which included both tumor tissue and adjacent non-tumor tissue of each case and stained by hematoxylin and eosin. A histopathological diagnosis of papillary carcinoma was made according to WHO.

### *Immunohistochemical staining for Bcl-2 and Bax*

Paraffin sections (5µm thick) were processed by peroxidase-antiperoxidase technique. The used antibodies were monoclonal mouse anti-human BCL2 clone: 124 (Dako) and polyclonal rabbit anti-human Bax (Dako). Immunohistochemical expression of Bax and Bcl-2 was evaluated by light microscope of Leika DM1000 LED with X4, X10, X20, X40 achromatic lenses. Neoplastic and non-neoplastic cells with stained cytoplasm were accepted as immunoreactive. The intensity of cytoplasmic staining reactions was graded into four qualitative score groups: 1 = weak; 2 = moderate; 3 = strong; and 4 = very strong. The immunohistochemical intensity was assessed by two pathologists (Table 1). Neoplastic cells with unstained cytoplasm were accepted as negative on microscopic examination.

**Table 1.** Bcl-2 and bax expression in tumor cells of papillary carcinomas

stage	age	gender	bcl-2 expression intensity	bax expression intensity
T3N1Mx, G1	79	f	2	2
T2NxMx, G1	59	f	2	2
T1aNxMx, G1	66	f	2	2
T3NxMx, G1	46	f	1	2
T1aNxMx, G1	57	f	2	2
T1aNxMx, G1	26	f	2	2
T1aNxMx, G1	40	f	2	2
T1aNxMx, G1	35	f	1	2
T3mNxMx, G1	25	f	2	1
T1NxMx, G1	56	f	2	2

## Results and Discussion

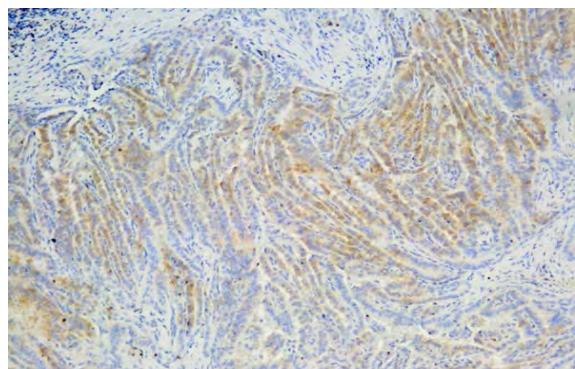
### Histology

All tumors showed classical features of papillary carcinoma, all were graded G1 well differentiated. Papillary structures were present. A set of distinctive nuclear features, in particular: optically clear appearance, overlapping, pseudoinclusions and nuclear grooves, were found. Most of the cases showed a desmoplastic reaction. In eight out of ten cases morphological features of Hashimoto thyroiditis were found.

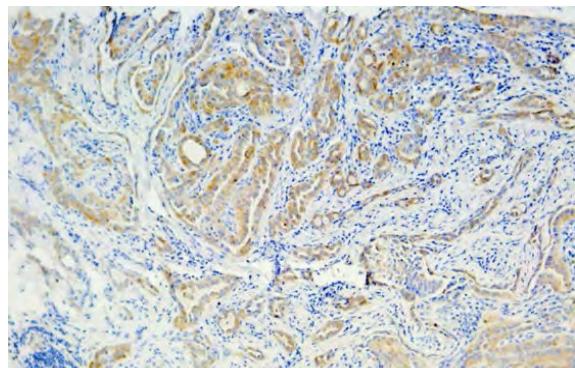
### Immunohistochemistry

Expression of Bcl-2 protein was found in tumor tissue of all cases. The intensity was moderate in 8 cases and the protein was localized in the cell cytoplasm (Figure 1). In two cases intensity was weak. In non-tumour tissue expression of Bcl-2 was found in all cases and the intensity was moderate. In 9 of the cases Bax was diffusely expressed in the tumor with moderate cytoplasmic intensity (Figure 2), and in one case – only focal weak staining occurred. Bax protein was negative in non-tumor thyroid tissue (Figure 3), except in one case. On H&E staining in this case we

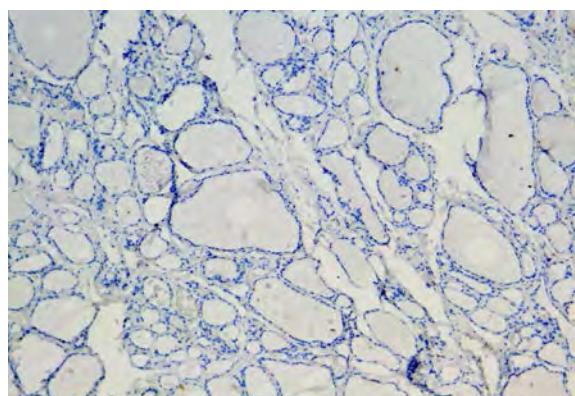
observed Hashimoto thyroiditis (HT) with diffuse oncocytic metaplasia. Oncocytic cells showed moderate cytoplasmic intensity (Figure 4). Follicular cells with degenerative changes near the lymph follicles also expressed moderately Bax protein.



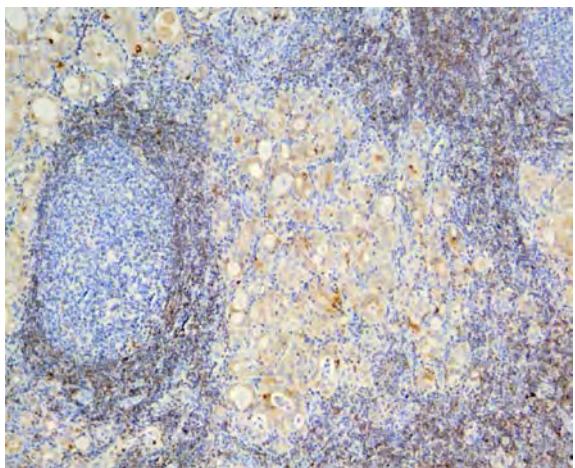
**Fig. 1.** Papillary carcinoma – Bcl-2 in tumor cells, X20.



**Fig. 2.** Papillary carcinoma – Bax protein in tumor cells, X20



**Fig. 3.** Non-tumor tissue – absence of Bax protein in thyroid follicles, X20



**Fig. 4.** Non-tumor tissue – Bax protein in oncocytic cells in Hashimoto thyroiditis, X20

In the present study we found expression of Bax protein in tumor tissue of all papillary thyroid carcinomas while non-tumor tissue was negative except one case. Bax protein is the main pro-apoptotic protein that regulates programmed cell death (3, 4). Our results are in agreement with the data of other authors (7), who reported Bax positive phenotype for 1 to 20% of tumor cells in papillary carcinomas. We established that Bax protein was localized in the cell cytoplasm and the staining intensity, except in one case, was moderate. It is known that Bax protein is a cytoplasmic protein, which migrates to mitochondria, when irreversible changes occur in DNA. Unlike other cancers in which Bax expression is lost in the tumor cells and this is associated with a poor response to chemotherapy and shorter survival (4-6), we found a pro-apoptotic phenotype in tumor cells of the papillary thyroid carcinoma. The expression of Bax protein is under control of the p53 gene (3, 4). H. Sandra et al. established that cytoplasmic overexpression of wild-type p53 leads to an increased expression of pro-apoptotic Bax protein in thyroid carcinoma

(10, 11). In our opinion the increased expression of Bax protein in tumor tissue may be associated with the good prognosis of papillary carcinoma.

We observed diffuse expression of Bax protein in adjacent non-tumor tissue in only one case. Bax negativity in normal thyroid epithelial cells was observed by other authors (7-9). The appearance of Bax protein in non-tumor tissue in our study is associated with oncocytic metaplasia in Hashimoto's thyroiditis. The association of Hashimoto's thyroiditis with papillary carcinoma is known (12). The appearance of Bax protein in some cases of Hashimoto's thyroiditis likely depends on the duration of the disease and it's appearance may be an early event in cancerogenesis of papillary carcinoma.

We found that in eight cases the expression of the anti-apoptotic Bcl-2 protein in tumor tissue was diffuse and with moderate cytoplasmic intensity and it was the same as in non-tumor thyroid epithelial cells. In two cases Bcl2 expression was reduced in tumor tissue. It is known that the anti-apoptotic Bcl-2 protein is located in the mitochondria, nuclear envelope and endoplasmic reticulum. It blocks cell apoptosis and it increases cells survival (13,14). Using Western blot analysis V Manetto et al. have investigated the tissue expression of Bcl-2 protein in thyroid tumors and they have established a high level of the protein in well differentiated thyroid carcinomas, while in poorly differentiated and anaplastic tumors Bcl-2 was low or undetectable. Furthermore, V. Manetto and others authors have found a correlation between the expression of Bcl-2 and degree of differentiation. Our results show that Bcl-2 protein expression was

reduced even in some highly differentiated papillary carcinomas.

## Conclusion

In conclusion, our results suggest that the good prognosis of papillary carcinoma may be associated with increased expression of pro-apoptotic Bax protein in tumor cells with which they acquire an apoptotic phenotype.

## References

1. Chapter 20 in: Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson. Robbins Basic Pathology. Philadelphia: Saunders. 8th edition.
2. KW Yip an JC Reed. Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene* 2008; 27, 6398 – 6406.
3. Sturm I, et al. Analysis of the p53/BAX pathway in colorectal cancer:  
low BAX is a negative prognostic factor in patients with resected liver metastases. *J Clin Oncol* 1999;17:1364–74.
4. Sturm I, et al. Impaired BAX protein expression in breast cancer: mutational analysis of the BAX and the p53 gene. *Int J Cancer* 2000;87:517–521.
5. Tai YT, Lee S, Niloff E, Weisman C, Strobel T, Cannistra SA. BAX protein expression and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2583–90.
6. Krajewski S, et al. Reduced expression of proapoptotic gene BAX is associated with poor response rates to combination chemotherapy and shorter survival in women with metastatic breast adenocarcinoma. *Cancer Res* 1995;55:4471–8.
7. Valeria Manetto, Rossana Lorenzini, Carlos Cordon-Cardo, Stan Krajewski, Juan Rosai et. al. Bcl-2 and Bax expression in thyroid tumours. An immunohistochemical and Western blot analy-
- sis. *Virchows Archiv* 1997, Volume 430, Issue 2, pp 125-130.
8. Oltvai Z, Milliman C, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993, 74:609–619.
9. Branet F, Brousset P, Krajewski S, Schlaifer D, Selves J, Reed JC, Caron P. Expression of the cell death-inducing gene bax in carcinomas developed from the follicular cells of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jul;81(7):2726-30.
10. Sandra H et al. Bax expression in benign and malignant thyroid tumours: Dysregulation of wild-type P53 is associated with a high Bax and P21 expression in thyroid carcinoma. *Int. J. Cancer*, 2001; 92, 805–811.
11. Figge J. Epidemiology of thyroid cancer. In: Wartofsky L, editor. Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management, Totowa, NJ: Humana Press Inc. 1999:77–83.
12. Zhang Y, Ji Q, Zhang W. Expression of apoptosis-related proteins in Hashimoto's thyroiditis and its pathological significance. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2001 Apr 10;81(7):432-4.
13. Krajewski S, Tanaka S, Takayama S, Schibler MJ, Fenton W, Reed JC: Investigations of the subcellular distribution of the bcl-2 oncoprotein: residence in the nuclear envelope, endoplasmic reticulum, and outer mitochondrial membranes. *Cancer Res* 1993, 53: 4701-4714
14. Korsmeyer SJ, Shutter JR, Veis DJ, Merry DE, Oltvai ZN. Bcl-2/Bax: a rheostat that regulates an anti-oxidant pathway and cell death. *Semin Cancer Biol* 1993; 4:327–332.

### Адрес за кореспонденция

УМБАЛ „Св. Марина“

град Варна

Клиника по обща и клинична патология

бул. „Христо Смирненски“ №1

Телефон: 0883 557 300; 052/ 978 389

e-mail: dmalinova@gmail.com

# Максимално време до изтощение на мъжки и женски плъхове, подложени на високолипидна високовъглехидратна диета

---

Петър Хрисчев, Катерина Георгиева, Пенка Ангелова

Катедра „Физиология“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Увод

Редица данни показват, че високолипидна и високовъглехидратна диети в съчетание с намалена физическа активност, които са широко разпространени в съвременното общество, водят до развитие на затлъстяване и метаболитен синдром (Lee JS et al., 2001; Ангелова П, 2015). Въздействието на тези диети върху показателите на физическия работен капацитет е слабо проучено, предимно при хора и опитни животни от мъжки пол (Helge JW et al., 1996, 1998; Salmenniemi U et al., 2004). Съобщава се, че продължителното приложение на високолипидна диета повишава издръжливостта на мъжки плъхове (Helge J.W., 2002), докато други изследвания установяват 35% понижение на субмаксималната издръжливост след кратковременно деветдневно приложение на високолипидна диета (Murray et al., 2009) или липса на ефект върху издръжливостта на мъжки плъхове (Helge J.W. et al., 1998). Съдържанието на мастни киселини и въглехидрати в храната на мъжки плъхове не води до промяна в издръжливостта на животните (Helge J.W. et al., 1998). Физическата издръжливост на плъхове се повишава само чрез продължително приложение на високолипидна диета, но с този метод не може да препоръча подобрене на показателите при хора (Helge J.W., 2002). В наши предишни

проучвания на ефектите на 16-седмичното приложение на комбинирана високовъглехидратна високолипидна диетична програма с и без добавен холестерол при мъжки плъхове, ние установихме сигнificantно намаление на максималната издръжливост (максималното време до изтощение) от осма седмица до края на експерименталния период (Ангелова П и съавт., 2013).

Очевидно данните относно влиянието на хранителния режим върху някои показатели на физическата работоспособност са непълни и противоречиви и са проведени предимно върху мъжки животни, докато ефектите им при женски такива са оскъдни. С оглед следване препоръките на National Institute of Health (NIH) за провеждане на проучвания паралелно при двата пола, в настоящия експеримент бяха използвани мъжки и женски опитни животни.

Целта на нашето проучване беше да се проследи ефекта на комбинираната високолипидна високовъглехидратна диета върху максималното време до изтощение на мъжки и женски пъхове.

## Материал и методи

Използвани бяха мъжки ( $n = 16$ ) и женски ( $n = 16$ ) пъхове, порода Wistar, с начална телесна маса  $160 - 180$  g. Те бяха отглеждани в самостоятелни метаболитни клетки, при температура  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ,

контролирана влажност и 12:12 h светъл – тъмен период. Експериментът беше одобрен от Комисията по етично отношение към животните, към Българска агенция по безопасност на храните (разрешително №119 от 18.06.2015 г.). В подгответелния период всички плъхове приемаха стандартна виварна храна за две седмици, докато се адаптират към условията в метаболитните клетки. След това половината ( $n = 8$ ) от мъжките (MD) и женските (FD) плъхове бяха подложени на комбинирана високолипидна високовъглехидратна диета за 16 седмици, а другата половина приемаха стандартна виварна храна (контроли MC и FC). Храната на MC и FC беше с енергийно съдържание 2908 kcal/kg, а на група MD и FD – 4298 kcal/kg. Приеманата храна от контролните групи беше със следния състав: белтъци – 13.45 g/100 g, масти – 3.40 g/100 g, въглехидрати – 51.6 g/100 g. При комбинирата високолипидна високовъглехидратна диета съставът на храната беше: белтъци – 13.45 g/100 g, масти – 14.4 g/100 g, въглехидрати – 61.6 g/100 g. Телесната маса на всяко животно беше измервана веднъж седмично и се извършваше сутрин с циферблатна везна (ЗАВ, България). Един час преди това храната беше временно отменена и след определянето на телесната маса се връщаше в метаболитните клетки. В началото и на 4та, 8ма, 12та и 16та седмица всички групи бяха подложени на тест за максимално време до изтощение. Тъй като бягането на тредмил е умение, което трябва да се усвои от опитните животни, преди началото на експериментите, плъховете бяха поставяни на тредмил за малки опитни животни

(Columbus Instruments, Columbus, Ohio, USA) по 5 min дневно, 3 дни седмично за 2 седмици. Тази продължителност на натоварването не води до адаптационни промени (Lambert and Noakes, 1989; Lawler et al., 1993), но от една страна позволява животните да се обучат, а от друга – да се изберат тези, които бягат на тредмил спонтанно. Пиковото натоварване се постигна със стъпаловидно покачване на скоростта на движение и наклона на лентата на тредмила по протокол – I: 15 m/min, 5°; II: 19 m/min, 10°; III: 27 m/min, 10°; IV: 27 m/min, 15°; V: 30 m/min, 15°; VI: 35 m/min, 15°; VII: 40 m/min, 15°. Всяко стъпало беше с продължителност три минути (Georgieva, Boyadjiev, 2004). Когато не можеха повече да задържат позицията си на лентата на тредмила тестът беше прекратяван. Времето за достигане на това състояние се прие за максимално време до изтощение (МВИ). Получените резултати бяха анализирани чрез two way Anova for repeated measures.

## Резултати

Преди началото на експеримента нямаше статистически значими разлики в теглата на опитните животни (MC- $182.13 \pm 9.64$  g, MD- $184.75 \pm 13.66$  g, FC- $172.00 \pm 16.49$  g, FD- $176.25 \pm 14.39$  g,  $P > 0.05$ ). В хода на експеримента мъжките животни бяха с по-висока телесна маса от женските, т.е. полът имаше сигнификантен основен ефект при всяко измерване. (Фиг. 1)

Диетичният режим нямаше сигнификантен основен ефект върху телесната маса на опитните животни до десета седмица (Табл. 1). На 11-та седмица ус-

становихме тенденция за повишаване на теглото на опитните животни от диетичните групи спрямо контролните ( $323.33 \pm 11.06$  g с/u  $294.33 \pm 11.06$  g,  $P = 0.078$ ). От началото на 4-ти месец до края на експеримента приложената диета имаше сигнificantен основен ефект върху телесната маса, като диетично манипулираните животни имаха по-високо тегло от контролните ( $P < 0.05$ ). В края на експеримента (16-та седмица) диетично манипулираните животни бяха с по-високо тегло спрямо контролните ( $357.33 \pm 12.24$  g с/u  $320.42 \pm 12.24$  g,  $P < 0.05$ ), т.е. беше постигнато затъсяване (Фиг. 2). При анализиране данните за промени в телесната маса по време на експеримента не установихме статистически значимо междуфакторно взаимодействие.

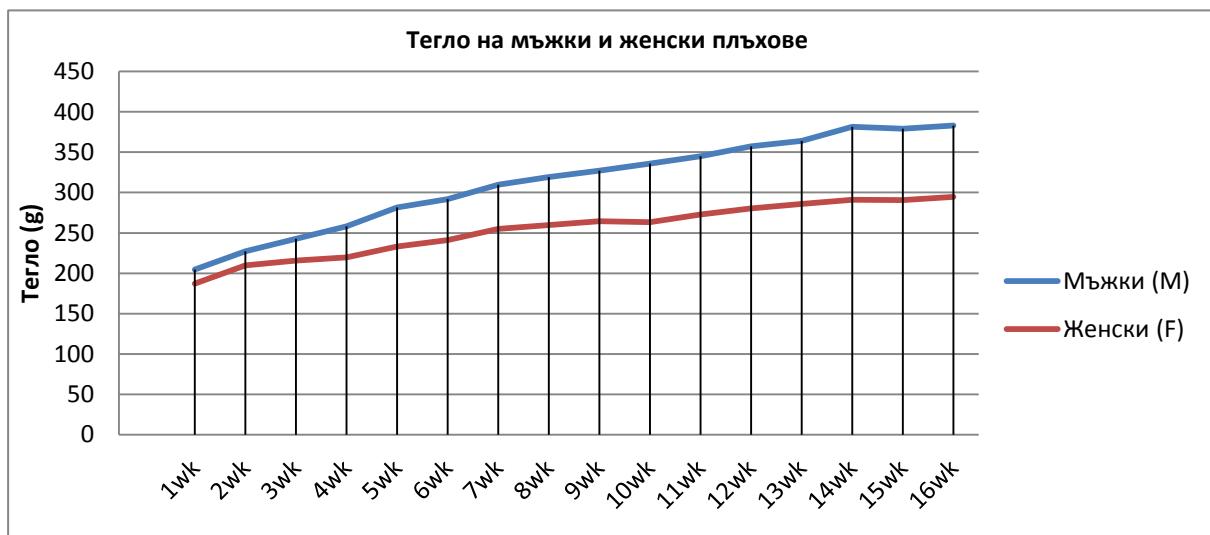
Преди началото на експеримента нямаше разлика в максималното време до изтощение между групите ( $P > 0.05$ ). В края на 1-ви месец само полът имаше сигнificantен основен ефект върху МВИ, като мъжките плъхове имаха по-високи резултати в сравнение с женските плъхове ( $14.63 \pm 0.38$  мин. с/u  $13.42 \pm 0.38$  мин,  $P < 0.05$ ). В края на втори месец не установихме сигнificantни различия между групите. Установихме тенденция за понижаване на максималното време до изтощение на диетично манипулираните животни в сравнение с контролните животни в края на 3-ти месец ( $P = 0.09$ ). Това различие достигна статистическа значимост в края на 4-ти месец ( $12.75 \pm 0.42$  мин. с/u  $10.19 \pm 0.42$  мин,  $P < 0.001$ ) (Фиг. 3). Не беше установен сигнificantен основен ефект на пола и междуфакторно взаимодействие.

## Обсъждане и заключение

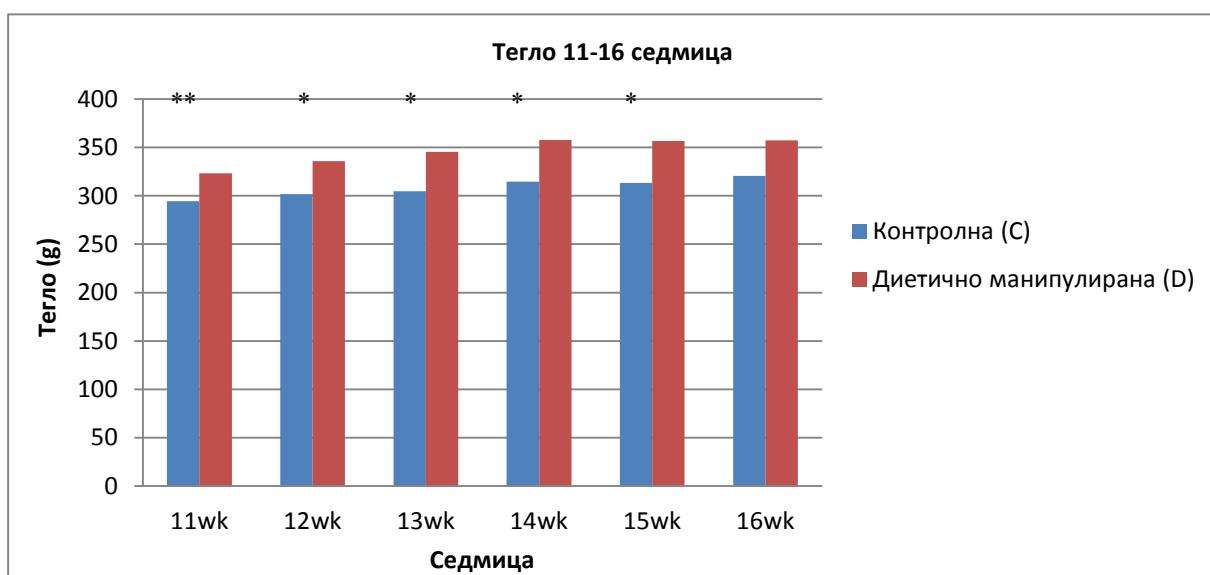
Получените данни показват, че 16-седмичното приложение на комбинирана високолипидна високовъглехидратна диета води до статистически значимо повишаване на телесната маса плъхове от двета пола. В резултат на диетичната програма както при мъжките, така и при женските животни беше постигнато затъсяване, което от своя страна намали максималната им издръжливост. Тези резултати потвърждават данни от наши предишни проучвания върху мъжки плъхове, при които 16-седмичното приложение на комбинирана високовъглехидратна високолипидна диетична програма с и без добавен холестерол води до сигnificantно намаление на максималната издръжливост (максималното време до изтощение) от осма седмица до края на експерименталния период (Ангелова П и съавт., 2013). За разлика от нас други автори показват, че съдържанието на мастни киселини и въглехидрати в храната на мъжки плъхове не води до промяна в издръжливостта на животните (Helge J.W. et al., 1998). Физическата издръжливост на мъжки плъхове се повишава само чрез продължително приложение на високолипидна диета, но с този метод не може да препоръча подобрене на показателите при хора (Helge J.W., 2002). Нашата работа е първа по рода си, изследваща влиянието на комбинирана високолипидна високовъглехидратна диета при мъжки и женски плъхове. Ние за пръв път доказваме липса на полови различия в ефекта на приложения четиримесечен диетичен режим върху максималното време до изтощение.

**Табл. 1.** Телесна маса 0 – 10<sup>та</sup> седмица

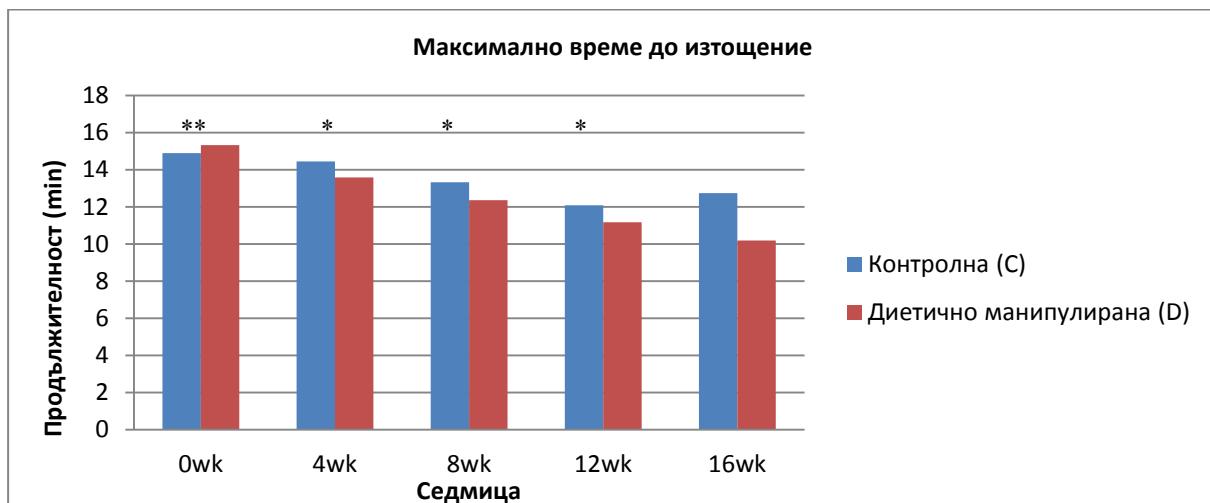
	0wk	1wk	2wk	3wk	4wk	5wk	6wk	7wk	8wk	9wk	10wk
MC	182.13±9.64	202.75±10.37	225±20	242±24.66	255.12±26.03	285.25±31.78	296.75±34.23	314.5±38.16	324.13±41.57	327.75±41.84	341.75±42.76
MD	184.75±13.65	206.75±17.95	229.75±22.01	243±22.14	260.87±20.57	277.62±26.04	287.25±34.80	305.12±39.67	314.5±41.07	326.38±43.55	330±42.73
FC	172±16.49	182.13±21.10	201.88±21.05	209.38±22.38	207.88±21.65	224.25±25.38	230.75±29.31	243.13±29.88	247.38±29.45	254.5±36.47	262.13±35.33
FD	176.25±14.4	192±10.36	217.38±9.60	221.88±13.08	231.75±16.59	241.88±28.54	251.13±25.73	266.5±28.95	271.88±28.35	274.5±36.80	264.75±27.54
	P>0.05										



**Фиг. 1.** Телесна маса на мъжки и женски плъхове (g) в хода на опита ( $P > 0.05$ )



**Фиг. 2.** Тегло на опитните групи (g) от 11 седм. до края на експеримента. \* $P < 0.05$  диетични с/у контроли



**Фиг. 3.** Максимално време до изтощение (min) в хода на експеримента  $*P < 0.05$  диетични с/у контроли

### References

1. Ангелова П., Георгиева К., Бояджиев Н., Атанасова П. и П. Хрисчев Субмаксимална издръжливост и максимално време до изтощение на плъхове, подложени на комбинирана високолипидна и високовъглехидратна диета. Научни трудове на Съюза на учените в България – Пловдив, серия Г, Медицина, фармация и дентална медицина, 2013 г. том XIV, стр. 287-290.
2. Ангелова П. Характеристика и немедикаментозно лечение на диетично индуциран метаболитен синдром при плъхове. Дисертация, 2015 г.
3. Georgieva KN, Boyadjiev NP. Effects of nandrolone decanoate on VO<sub>2max</sub>, running economy, and endurance in rats. Med Sci Sports Exerc. 2004 Aug;36(8):1336-41.
4. Helge JW. Long-term fat diet adaptation effects on performance, training capacity, and fat utilization. Med Sci Sports Exerc. 2002 Sep;34(9):1499-504. Review.
5. Lambert MI, Noakes TD. Dissociation of changes in VO<sub>2 max</sub>, muscle QO<sub>2</sub>, and performance with training in rats. J Appl Physiol (1985). 1989 Apr;66(4):1620-5.
6. Lawler JM, Powers SK, Hammeren J, Martin AD. Oxygen cost of treadmill running in 24-month-

old Fischer-344 rats. Med Sci Sports Exerc. 1993 Nov;25(11):1259-64.

7. Lee JS, Bruce CR, Spriet LL, Hawley JA. Interaction of diet and training on endurance performance in rats. Exp Physiol. 2001 Jul;86(4):499-508.
8. Murray AJ, Knight NS, Cochlin LE, McAleese S, Deacon RM, Rawlins JN, Clarke K. Deterioration of physical performance and cognitive function in rats with short-term high-fat feeding. FASEB J. 2009 Dec;23(12):4353-60.
9. Rutledge AC1, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. Nutr Rev. 2007 Jun;65(6 Pt 2):S13-23.
10. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, Vanninen E, Laakso M. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. Circulation. 2004 Dec 21;110(25):3842-8.

Изследването е финансирано от МУ – Пловдив (проект № СДП 09 МУ/2015 г.)

# Decussatio Pyramidum, Chiasma opticum – Qua de causa?

Красимир Аврамов

Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Много от моторните и сетивните системи на гръбначните „декусират“ – пресичат срединната равнина и се насочват към противоположната част на тялото. Успешното кръстосване на милиони аксони по време на развитието изисква комплекс от тясно контролирани регулаторни процеси. Тъй като тези процеси са възникнали в много различни системи и организми би следвало да се заключи, че те имат значимо функционално предимство.

В човека повече от половината двигателни и сетивни пътища декусират: соматосензорните, кортикоспиналния и кортикорубралния тракт, etc. Предимно декусация се появява в пътища, които провеждат пространствено организирана информация, докато несоматотопичните и филогенетично по старите пътища не декусират: обонятелния тракт, вестибулоспиналната и ретикулоспиналната системи.

## DECUSSATIO PYRAMIDUM

На Фиг. 1 бива развит мисловен експеримент, доказващ нуждата от възникването на контролатерално пресичане на невронни пътища. Идеализирано е изображен двуизмерен „мозък“, свързан от точка до точка със съответното си двуизмерно „тяло“, без нуждата от кръстосани връзки. От друга страна обаче тялото и мозъка са присъщи за триизмерното пространство, а така се наблюдава зна-

чително изменение: като се има предвид най-елементарната промяна водеща към триизмерност – прегъването на плосък лист извън равнина. Мисловният експеримент сам по себе си доказва, че когато пътищата преминават през централна колона, достатъчна причина за появяването на кръстосване е навлизането в триизмерно пространство (Фиг. 1b).

Нуждата от кръстосването в Фиг. 1 е факт веднъж щом точка А бъде свързана със съответствието си А’, а точка В не може да се свърже симетрично със съответствието си В’, без да бъде пресечена връзката А-А’. Кръстосванията са важни за невроналната функция по три причини. Първо, всяко кръстосване заема допълнително място и добавя дължина към връзките, което е в противоречие с принципите на Кахал за невронална организация. Второ, за да се насочи един аксон правилно по време на развитието, трябва да бъде строго регулиран. Трето, за точното контролирано насочване на кръстосванията има нужда от голямо количество информация.

На Фиг. 2 е показана алтернатива при която повърхностите на тялото и мозъка са прегънати в противоположни посоки. Кръстосванията са елиминирани, но вертикалната координата на тялото и неговото възприемане са обърнати.

Ако точка от тялото се проецира без кръстосване върху мозъка и се приеме, че нейните координати са (X, Y, Z)тяло, то тя ще бъде свързана с точка в мозъка

с координати ( $X$ ,  $Y$ , -  $Z$ ). Отрицателният знак на вертикалната координата и липсата на такъв на хоризонталната, прави възпрятието трудно обработваemo от мозъка. За да бъде проследена мравка, лазеща по кожата, мозъка трябва да обърне своята соматотопична карта докато тя се движи по гърдите (вертикално и затова огледално) и след това по рамото (хоризонтално и затова право). Като това само по себе си представлява абсурдно състояние за контрол на сетивна или двигателна система.

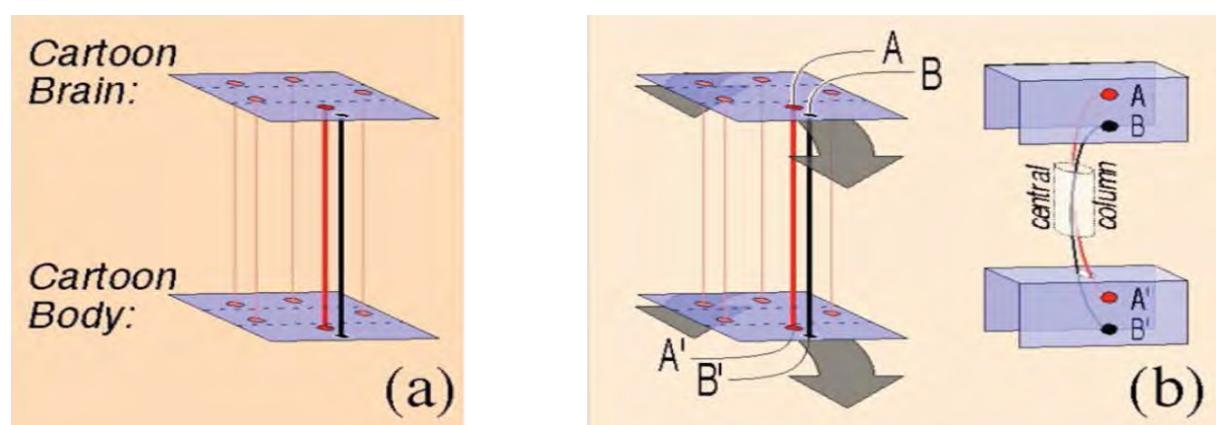
За да се задълбочи проблема на фиг. 3 става явно, че когато възглавничката на пръста докосне гравираната @, проекцията ще бъде правилна. В сравнение обаче с докосването със страничната част на пръстта на @, стереогностичната локация ще бъде отразена.

Освен върху възприемането на сетивни сигнали, автори спекулират, че кръстосването влияе и върху координацията на бимануални движения и хемисферната доминантност. Като се взимат под внимание *in-phase* и *anti-phase* движенията и концепции като мултистабилност и метастабилност в мозъка.

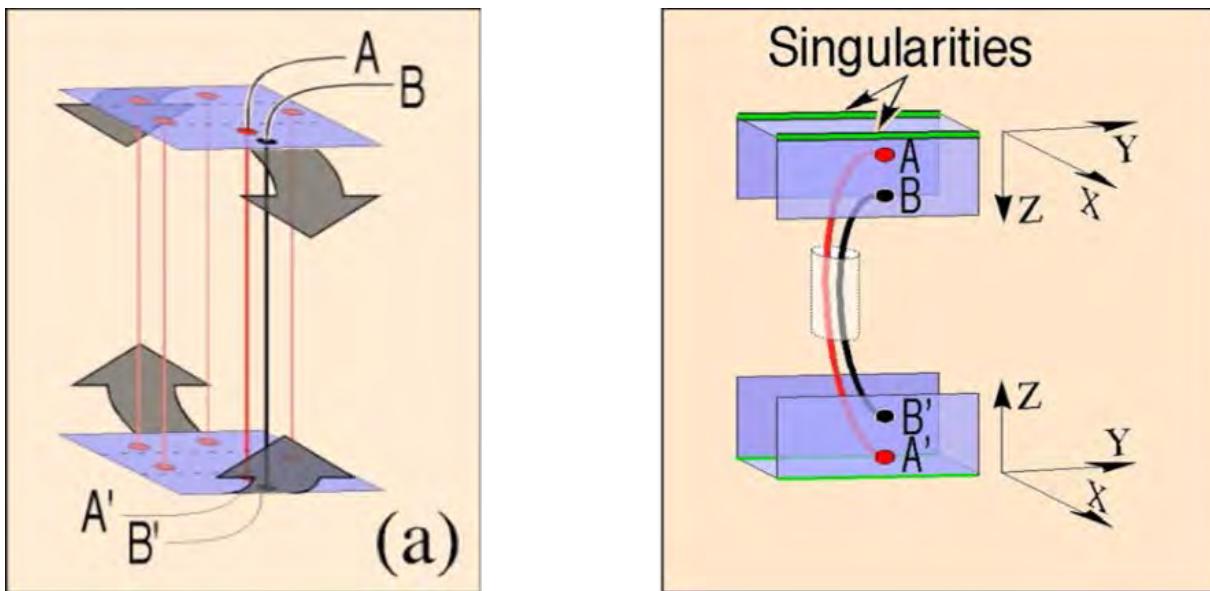
Описаните дотук кръстосвания се случват на ниво влакна в самия тракт, декусацията обаче съществува като пре-

сичане между цели пътища. Математически анализи и компютърни симулации показват еволюционните предимства, които такъв тип прекръстосване прите-жава, доказвайки значимоста му.

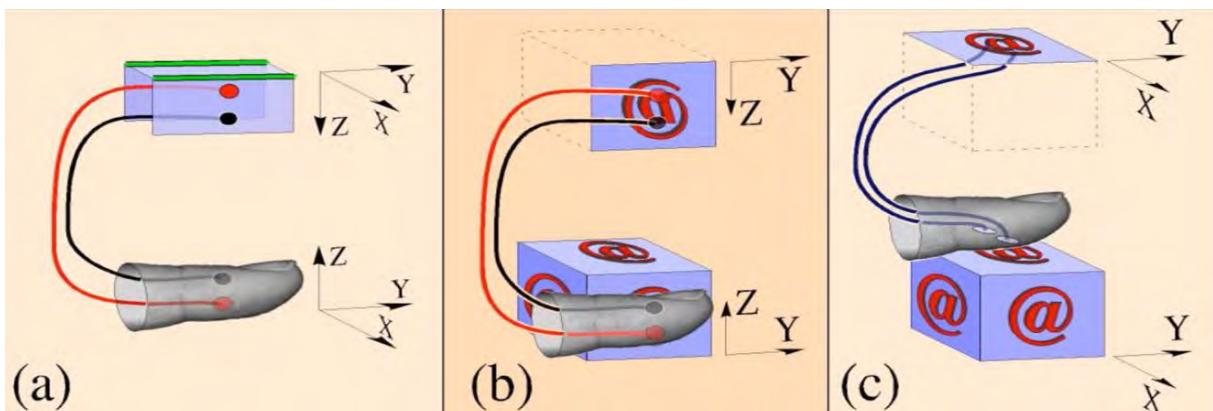
Фиг. 4 е резултат от изчисления, показващи броя на грешките, които биха могли да настъпят при развитието на кръстосванията описани във Фиг. 1 (up-right) фиг. 2 (rotated) и декусация. Ясно се вижда, че над определен брой елемен-ти броя на грешките стремглаво нараст-ва, водещо до заключението, че за да се избегнат се изисква огромно количество информация, която да бъде закодирана в гени. Чрез компютърна симулация, ими-тираща принципите, на които се основа-ва естествения отбор, бива доказано че всяка система състоящата се от повече от 500 неврона е нестабилна, ако е свързана ипсилатерално. По същия начин се наблюдава еволюционно разви-тие в 100 000 поколения и се потвърждава, че всяка система с висок брой неврони се развива към декусация. В допълнение – нужната генетично кодирана информация за развитието на декусация е между  $10^4$  и  $10^{12}$  пъти по-малка отколкото на всеки друг тип прекръстосване.



**Фиг. 1.**



Фиг. 2.

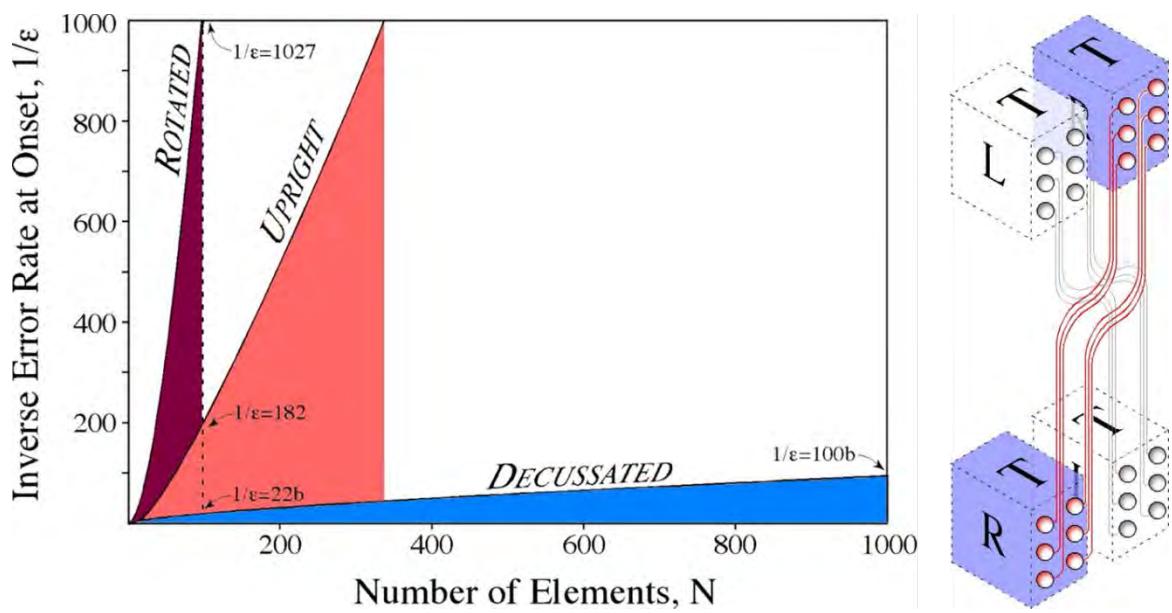


Фиг. 3.

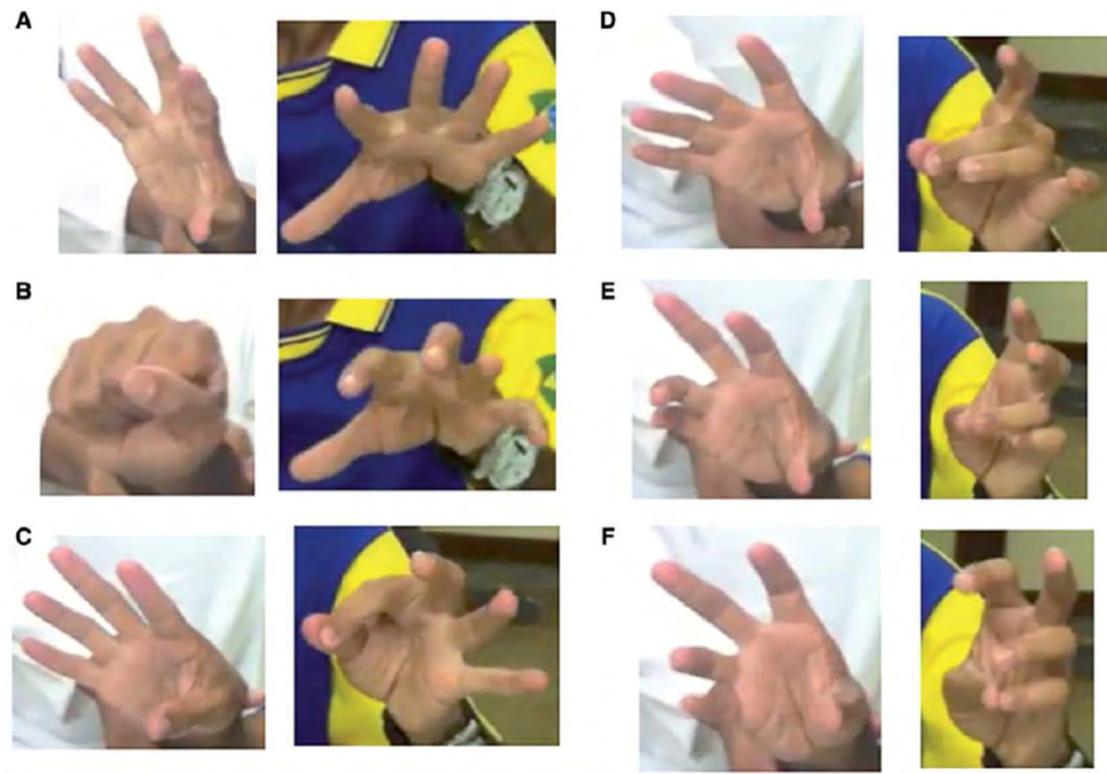
Теоретично се приема, че липсата на кръстосване би довело до компроментирана моторна и сетивна функция, заради нуждата да се обработва съвместно съществуваща, но противоречива пространствена информация, която се променя спрямо ориентацията на тялото.

През 2014 е описан клиничен случай, при който след образна диагностика се забелязва липса на декусация на нивото на Decussatio pyramidum. Пациентът е мъж на 32 години със синкнетични дис-

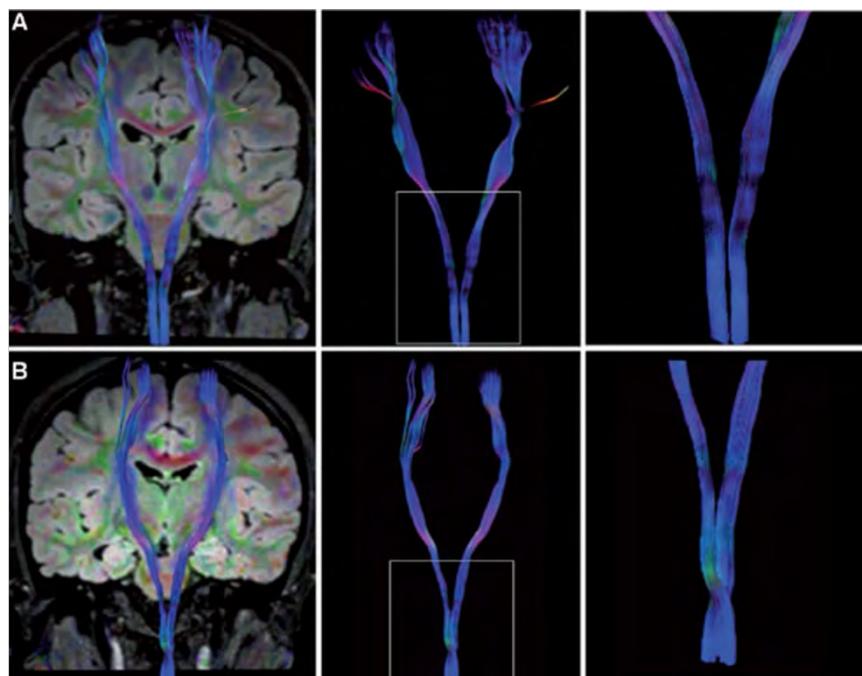
тални движения на дисталните крайници от ранно детство продължаващи до този момент. Закъсняло развитие се наблюдава единствено в способността му да тича, като родителите отбелязват склонността му да скача вместо да тича в ранно детство. Огледалните контраполатерални синкнетични движения пречат на извършването на всекидневни дейности както и на качеството на труда, който върши, доказвайки клиничната значимост на Decussatio pyramidum.



**Фиг. 4.**



**Фиг. 5.** Синкинетични контраполарални движения с дисталния горен крайник: А и В волеви свивания на пръстите на дясната ръка, С-Ф волеви алтерниращи потупвания по пръстите с палеца от 2 до 5 пръст



**Фиг. 6.** MRI DTI трактография: (A) липсваща декусация на пирамидите със стриктно унилатерално преминаващи кортикоспинални пътища (B) контролен субект (норма)

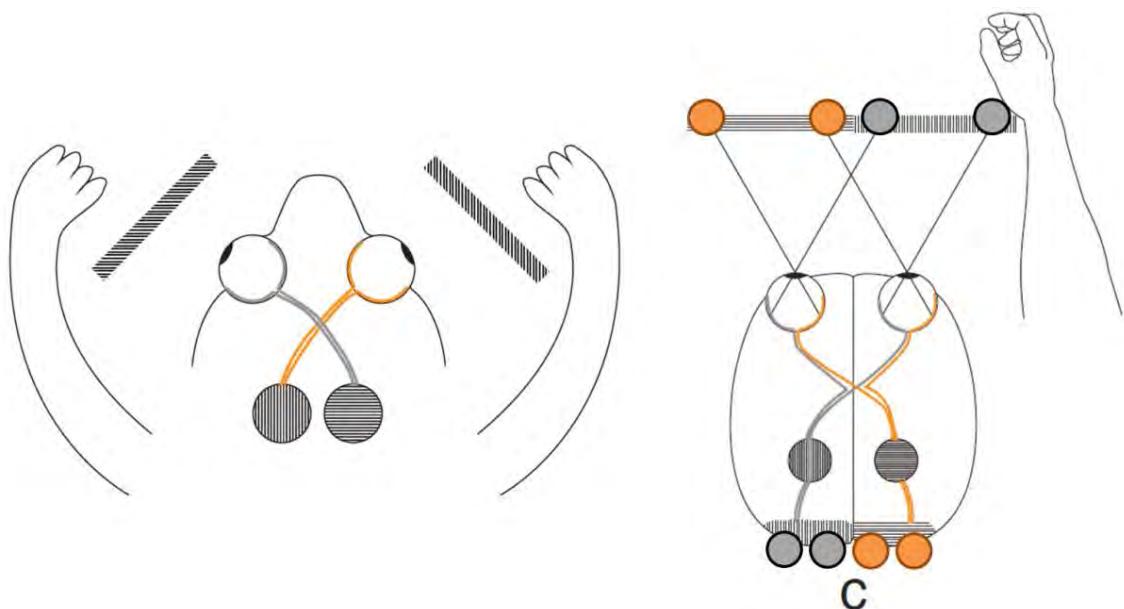
### CHIASMA OPTICUM

Зрителната система на приматите има уникално висока пропорция на ипсолатералните ретинални проекции от 45% – ретинални ганглийни клетки, които не пресичат средната линия на Chiasma opticum. Общоприетото обяснение е, че това се е развило в следствие на селективното предимство на точното дълбочинно възприятие чрез стереооптисис.

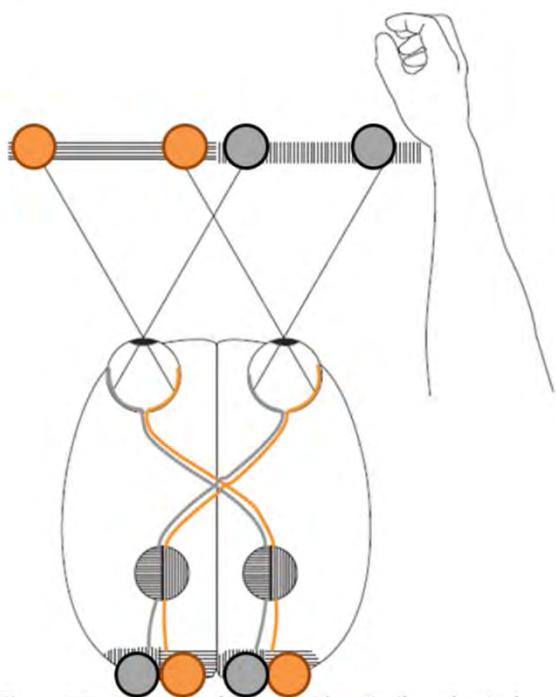
През 1942 г. Уолс формулира закона на Нютон-Мюлер-Гуден, според който броя на влакната, които не преминават контраплатерално е пропорционален на големината на биокулярното зрително поле. Нови теории предполагат, че еволюционните процеси довели до увеличени ипсолатерално преминаващи влакна (ИПВ) имат адаптивна стойност за видове, които обикновено използват предните си крайници във фронтална позиция, докато еволюционна промяна към намалени ИПВ е от значимост за видове, кои-

то използват предните си крайници в латерална позиция. Факта, че ИПВ на гръбначните дава началото си в най-голяма степен от темпоралната част на ретината подкрепя теорията, тъй като ИПВ от назалната ретина биха увеличили дължината на невралните пътища, участващи в координацията на предния крайник.

Оптичните пътища при гръбначни със латерализирани визуални полета и латерално разположени предни крайници са характерни с това, че практически хемисферите получават цялата визуална информация единствено от контраплатералното зрително поле. Доминиращите контраплатерални ретинални проекции намалят нуждата за междухемисферни връзки, тъй като визуалната, двигателната, тактилната и проприорецептивната информация, засягащи предния крайник се обработват в контраплатералната хемисфера.



**Фиг. 7.**



**Фиг. 8.**

На фиг. 8 е изобразена хипотетична визуална система, която демонстрира как зрителната система при примати би функционирала без ИПВ. Този тип зрителна система се наблюдава при хора с редкия Ахиазматичен синдром – състоянието клинично се предства с нистагъм и липса на стереозрение. Измененото се-

тивно възприятие и променената архитектоника на връзките се компенсират от голям брой интерхемисферни комуникации. В този случай лявата хемисфера получава смесица от визуална информация от лявото и дясното визуално поле. Биокулярна информация за позицията на ръката в пространството би липсвала в насочващата (лява) хемисфера или забавена заради нуждата от междухемисферен информационен трансфер. Тази архитектоника обаче би била свързана с основни проблеми в зрителната координацията на ръката. При действия като катерене архитектониката ще доставя на лявата хемисфера едновременно за дясната и за лявата ръка. Последната няма да бъде полезна, тъй като не може да бъде интегрирана с тактилна информация, проприорецепция и двигателно програмиране. За да я използва, мозъка би имал нужда от повече междухемисферни връзки, което ще увеличи обема и тежестта му. Този тип архитектоника би имала последствия и върху окуломоторната функция, а нарушената такава би била

фатална в действия, при които горните крайници се използват пред тялото (като катерене). В процеса на еволюцията този тип архитектоника е подложена на негативна селекция от естествения отбор.

### **Библиография**

1. Neural Coordination Dynamics of Human Sensorimotor Behavior: A Review - Kelly J. Jantzen and J.A. Scott Kelso
2. Multistability and metastability: understanding dynamic coordination in the brain - J. A. Scott Kelso<sup>1,2,\*</sup>
3. Binocular Vision and Ipsilateral Retinal Projections in Relation to Eye and Forelimb Coordination - Matz Larsson
4. Making Complexity Simpler: Multivariability and Metastability in the Brain – A. A. Fingelkurz
5. Congenital mirror movements: lack of decussation of pyramids - Pedro Branda, Cassio Jovem, Joaquim Pereira Brasil-Neto, Carlos Tomaz, Maxime Descoteaux and Nasser Allam
6. Metastability, Criticality and Phase Transitions in brain and its models - Gerhard Werner, M.D. Department of Biomedical Engineering
7. Why decussate? - Topological constraints on 3D wiring Troy Shinbrot and Wise Young
8. Divided opinions on the split fovea - Andrew W. Ellis, Marc Brysbaert
9. Metastability in the brain - J.A.S. Kelso, E. Tognoli
10. Brain coordination dynamics: True and false faces of phase synchrony and metastability - Emmanuelle Tognoli\* and J.A. Scott Kelso
11. The optic chiasm: a turning point in the evolution of eye/hand coordination-Matz Larsson
12. Perceptual and motor contributions to bimanual coordination - Jennifer E. Salter, Laurie R. Wishart, Timothy D. Leec, Dominic Simond
13. Two hands, one brain: cognitive neuroscience of bimanual skill - Stephan P. Swinnen and Nicole Wenderoth

# Детска и юношеска смъртност – статистическо изследване на проблема

Теодора Кирякова, Мартина Вълчева, Ивелина Димитрова, Димитър Николов

Клиника по съдебна медицина и деонтология, катедра „Съдебна медицина и деонтология“, Медицински факултет, Медицински университет – София

## Въведение

Смъртта е неизбежният естествен завършек на всеки жив организъм [1], едно пълно и необратимо прекратяване на жизнените му процеси. От социална и правна гледна точка, смъртта може да бъде разделена в две категории [1, 2]: *ненасилствена* – преждевременна (в резултат от заболявания) или физиологична (недоносеност, тежки малформации на плода), и *насилствена*, в резултат на въздействия от различни външни фактори (механични, термични, химични и други). Последната се разделя на три рода – убийство (противоправно лишаване на човек от живот, умишлено или по непредпазливост), самоубийство (умишлено лишаване на себе си от живот) и нещастен случай (смърт, която е настъпила случайно, при неблагоприятно стекли за обстоятелства, т.е. липсва умишъл или непредпазлива вина [1, 3, 4, 5]). Смъртта на едно дете е загуба за обществото, но и голяма трагедия за семейството и роднините. Причините за смъртта са свързани с болести и различни травматични увреждания, настъпили умишлено или по непредпазливост [3, 6]. Международни и наши проучвания показват, че сред различните възрастови групи има различни водещи причини за смърт [3, 4, 7, 8].

## Цел и задачи

Настоящето проучване цели да предс-

тави причините за смърт в различните възрастови групи при деца от тяхното раждане до навършване на пълнолетие.

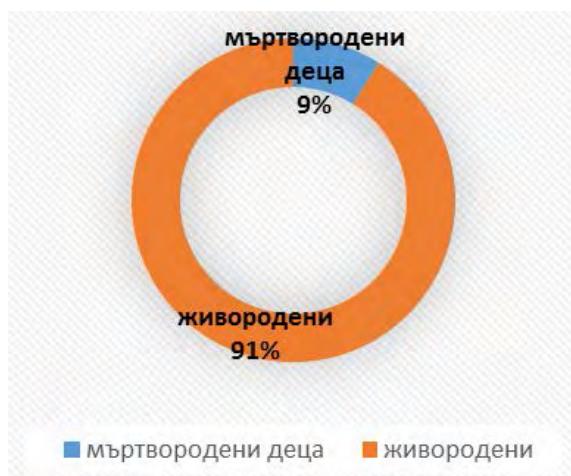
## Материал и методи

Извършен е цялостен съдебномедицински анализ на случаите на починали лица във възрастовия период от 0 г. до 18 г., станали обект на изследване в Катедрата по съдебна медицина и деонтология на Медицински факултет, Медицински университет – София, включващ: извършване на съдебномедицински аутопсии, анализ на съобщения за смърт и резултати от хистологични изследвания на тъканни прости, химически анализ на кръв, урина и вътрешните органни части, с последващо задълбочено статистически изследване на цялата събраната информация. При проучването, случаите на починали деца са разделени на пет възрастови интервала, за получаване на по-точна информация за водещите причини за смърт при всяка една от тях: първи период – от раждането до края на 12-ти месец, втори период – от 1 до 4 години, трети период – от 5 до 9 години, четвърти период – от 10 до 14 години и пети период – от 15 до 18 години.

## Резултати

В периода между 2006 г. и 2015 г. в Клиниката по съдебна медицина и деонтология, Медицински факултет на Медицински университет – София, са из-

вършени 10 443 аутопсии. От тях, 293 са случаите на починали деца, като в около две-трети – смъртта е насилиствена (убийства, самоубийства, злополуки) и в почти една трета – резултат на заболявания (вродени или придобити). Наблюдавали сме и немалък процент на мъртвородени деца, обект на съдебномедицинско изследване (фигура 1).



**Фиг. 1.** Процентно разпределение на случаите на починали във възрастовия период 0 – 18 г., изследвани в Клиниката по съдебна медицина и деонтология, МФ, МУ – София

Различни възрастови групи имат различна водеща причина за смърт (фигура 2). В детска възраст особено в периода на новороденото и кърмаческия период, най-често скоропостижната смърт настъпва в резултат от заболявания на дихателната система – хиалинномембранны болест, бронхопневмонии, катаралногнойни бронхити и бронхиолити и други. В една част от случаите преди настъпване на смъртта не се наблюдават значителни клинични прояви, освен лека хрема, кашлица или слабо повишаване на телесната температура, двигателно безпокойство, чести изплаквания и отказ от храна, което налага извършване на съдебномедицински аутопсии на тези случаи за изясняване на причината за смъртта и изключване на насилиствена причина за смърт, както и неправилно, немарливо отношение на лекуващите тези деца лекари. Поради слабо изразените болестни прояви диагноза в тези случаи е хистологична.

От всички случаи на живородени деца, станали обект на изследване в Клиниката по Съдебна медицина и деонтология – София, 65% са лица от мъжки пол, а 35% – от женски пол (фигура 2).

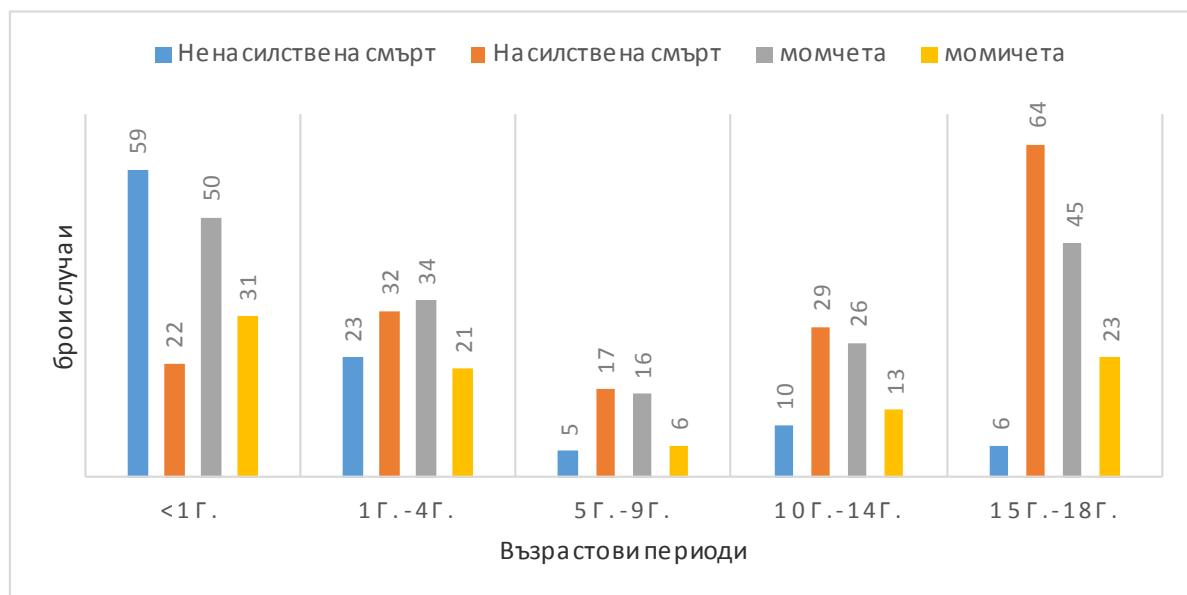
При починалите деца до една годишна възраст водеща причина за смърт са заболяванията на дихателната система в 88% от случаите, следвани от вродените малформации – 7% от изследваните. В следващия възрастов период се запазва тази тенденция, като процента на деца починали в резултат на вроден малформации се увеличава на 21%. При децата от 5 – 9 години значително превалират случаите на починали в резултат на вродени малформации – 80%, за сметка на заболяванията на дихателната система. В останалите два възрастови периода се наблюдава почти равномерно разпределение на случаите на смърт свързани с дихателната, сърдечно-съдовата, нервната и други системи (фигура 3). На фигураната се вижда, че болестната причина за смърт засяга най-увязимата група на деца под една година, заради по-голямата им чувствителност към факторите на външната среда, недобре развитата им имунна система и възможности за регулация на променящите се условия на средата.

От насилиствената причина за смърт сме наблюдавали случаи на убийства, самоубийства и нещастни случай (фигура 4). При децата до една година се наб

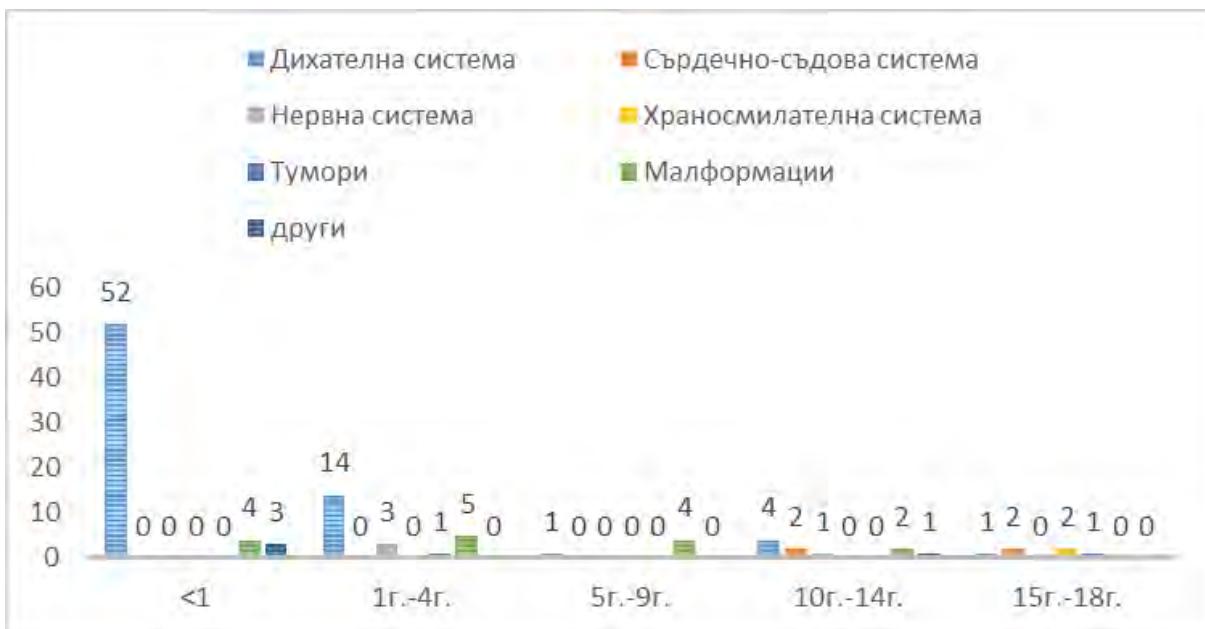
людата равномерно разпределение на случаите на убийства и нещастни случаи – по 50%, в останалите групи значително превалират нещастните случаи. Умишлени самоубийства не се наблюдават в първите три възрастови периода, което се обяснява с психическото състояние на децата в тези периоди, както и по-голямо наблюдение от страна на родители, роднини и детегледачи. В следващите два периода те често са за сметка на проблеми в училище, в семейството или от несподелена любов.

От насилиствените причини за смърт при лицата до 1 година водеща е аспирацията на стомашно съдържимо, която настъпва след нахранване на детето и бързо поставяне след това в легнало по гръб положение, при което то регурги-

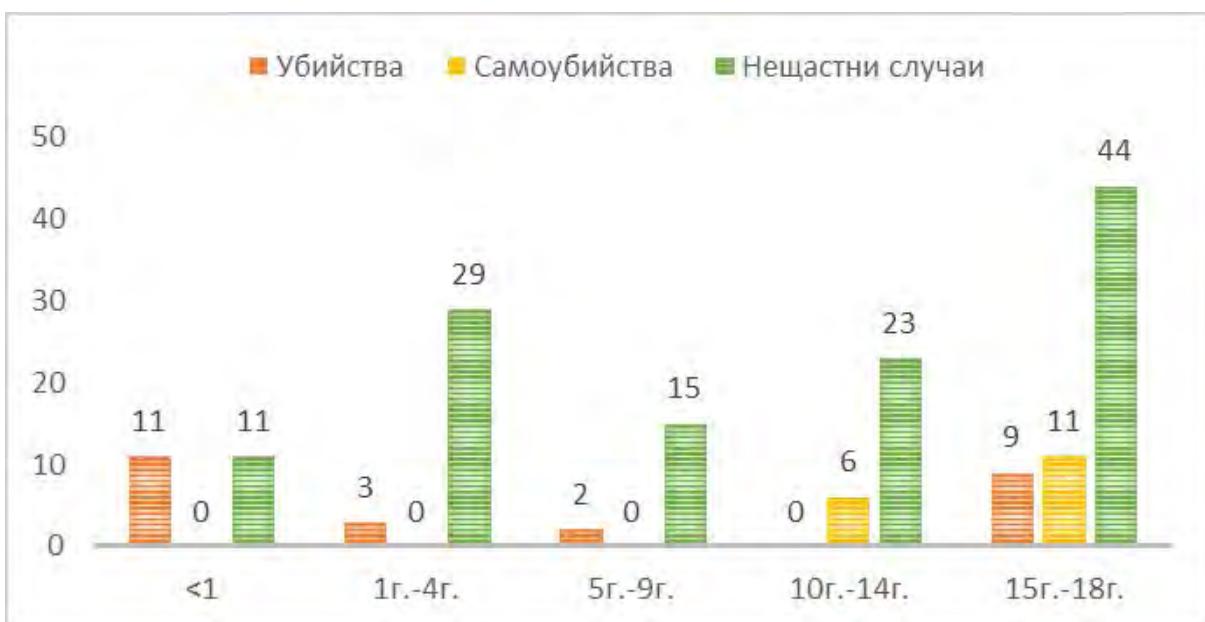
тира или повръща, с последващо вдишване на повърнатите материки. При лица между 1 – 4 години водещи за интоксикациите с въглероден окис при възникнали по невнимание пожари, предимно през зимния период, следвани от инциденти при пътнотранспортни произшествия и падания на децата от различна височина, когато са оставени без надзор. С увеличаване на възрастта и самоятесвеността на децата особено през летния период от годината се увеличават случаите на смърт вследствие на удавяния, при плуване в необезопасени водоеми. Във възрастовия период между 15 – 18 г. водещ причина за насилиствена смърт са ПТП в 48% от случаите. Подробно разпределение на настъпените причини за смърт е представено на фигура 5.



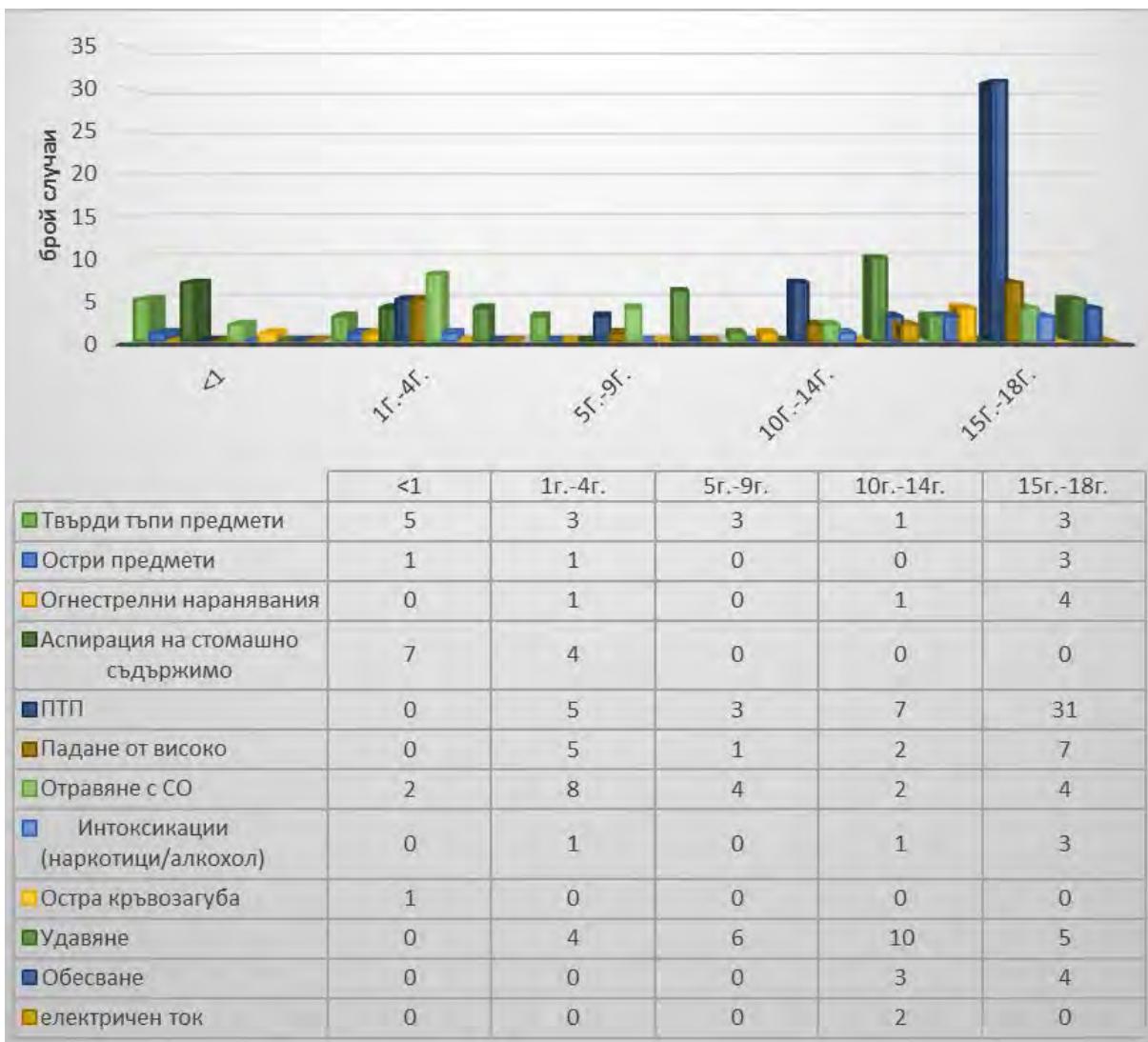
**Фиг. 2.** Разпределение на причините за смърт по възрастови периоди. Полово разпределение по възрастови периоди



**Фиг. 3.** Болестни причини за смърт по възрастови периоди



**Фиг. 4.** Насилствени причини за смърт



**Фиг. 5.** Причини за насилиствена смърт разпределени по възрастови периоди

### Изводи

Детският живот и заболяванията при децата се влияят от различни фактори (правителството и гражданско общество, здравните системи и организации). В ранна детска възраст превалират случаите на ненасилствена причина за смърт в резултат основно на заболявания на дихателната система. С увеличаване на възрастта броят на случаите с насилиствената причина за смърт започва да се увеличава, основно в резултат на нещастни случаи като пътници в леки автомобили или пешеходци, както и вследствие на удавяния, при нерегламентирано плу-

ване в неохраниеми водоеми. Не малък е броят на убийствата и самоубийствата при деца. Основната цел на всяко общество е разбирането защо децата умират, и предприемането на действия за предотвратяване на смъртните случаи.

### Библиография

- Раданов, Ст. Съдебна медицина и медицинска деонтология, издателство Сиела, София, 2006, стр.355-437
- Акопов, В.И. Судебная медицина:учебник для СПО – Москва. Издательство Юрайт, 2016. 478 с
- И. Новаков, П. Тимонов. Смъртност при пациенти с белодробна контузия – собствено клинично проучване. Торакална медицина том 7, бр. 1/2014 стр. 58-65

4. Iv. Novakov, P. Timonov, Ch.Stefanov, G. Petkov, Rib fractures in blunt chest trauma – morbidity and mortality : a self-experience study. Trakia Journal of Sciences, No3, pp. 275-279, 2014
5. Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) [Online]. National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention (producer). Available from:  
[www.cdc.gov/injury/wisqars/fatal.html](http://www.cdc.gov/injury/wisqars/fatal.html)
6. Finkhor, D. and Ormrod, R. (2001). Homicides of children and youth. Office of Juvenile Justice and Delinquency Prevention, U.S. Department of Justice. pp. 4, 7. Available at:  
<http://www.ncjrs.org/pdffiles1/ojjdp/187239.pdf>
7. Sullivan, E. M., Annest, J. L., Simon, T. R., Luo, F., & Dahlberg, L. L. (2015). Suicide trends among persons aged 10-24 years—United States, 1994-2012. MMWR, 64(8), 201-205
8. Gardner, W., Klima, J., Chisolm, D., Feehan, H., Bridge, J., Campo, J., Cunningham, N., and Kelleher, K. (2010). Pediatrics, 125(5), 945-952.

**Address for correspondence**

Medical University, Sofia-1431, Bulgaria  
Department of Forensic Medicine and Deontology,  
Sofia, Bulgaria  
1 Georgi Sofiiski blvd.  
Tel: +35929230764;+359887922942  
Fax: +35929230412  
E-mail: [tgl\\_85@yahoo.com](mailto:tgl_85@yahoo.com)

# GELUR: the New Biomaterial

Rayito Rivera-Hernández<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medical University of Plovdiv, Bulgaria

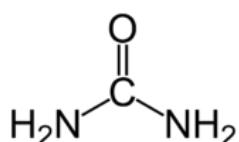
<sup>2</sup>University of Salamanca, Spain

## Introduction

GELUR is formed from Urea. (1)

Urea is an organic compound with the chemical formula CO(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. (1)

The molecule has two NH<sub>2</sub> groups joined by a carbonyl (C=O) functional group. (1)



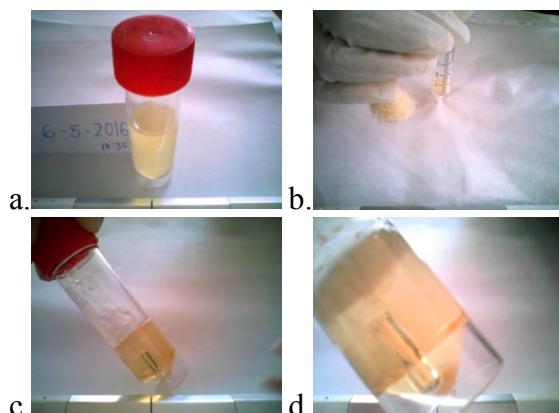
**Fig. 1.** Urea formula

GELUR is soluble in water, in 500 g/L of glycerol, or 50 g/L of ethanol. (1)

His molar mass is 60.06 g·mol/1. His pKBH<sup>+</sup> is 0.18. The appearance is yellow solid. (1)

The density is 1.32 g/cm<sup>3</sup>, the melting point is 133 to 135°C (271 to 275°F; 406 to 408 K). (1)

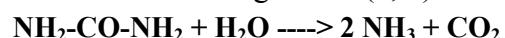
## Method



**Fig. 2.** Method.

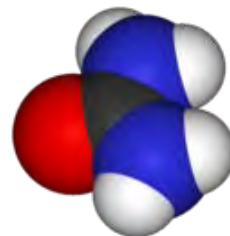
a) Urea at 50%, b) Gel 1:2, c) Mix on vortex, and d) Store at room temperature.

The reaction between water and urea is endothermic. The heat of solution in water is about 57.8 calories/gram/It. (2, 6)



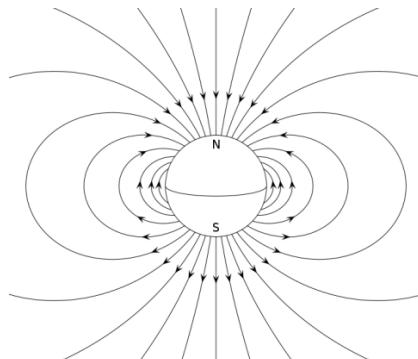
## Physical Properties

GELUR form a pair of electric charges with the same magnitude but with the opposite type of charge (positive and negative), separated by a small distance from each other. Has a Dipole moment of 4.56. (2,6)



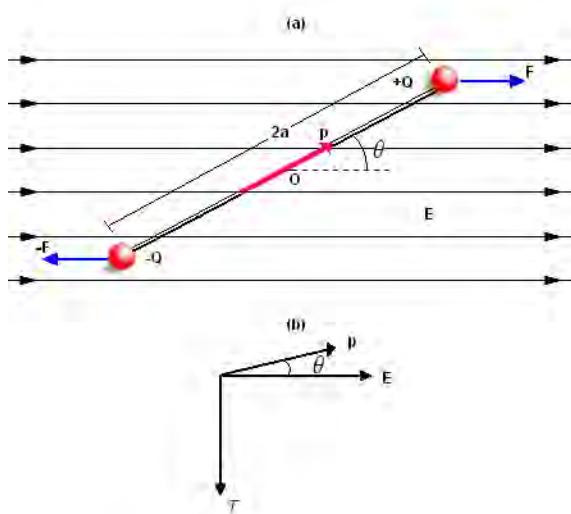
**Fig. 3.** Image of dipole moment of GELUR

This dipole moment, is a vector quantity in which magnitude and direction occurring in the electric charges, from the negative towards the positive charge. From the north to the south pole. (2, 6)



**Fig. 4.** Movement of the electromagnetic loads in GELUR

So, the magnitude of GELUR is equal to the strength of each charge multiplied by the distance separating between the charges.  
(2, 6)



**Fig. 5.** Estimate of the magnitude of GELUR

### Advantages of Gelur

1. Is practically non-toxic solid (LD50 is 15 g/kg).
2. Permit a closed circulation of electric current flowing through it.
3. Is cheap and easy to prepare.
4. Can be used with medical purposes.

### Referencias

1. IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry (2016).
2. Boerhaave, H. Elementa Chemica E. Volume 2, (Leipzig ("Lipsiae"), (Germany): Caspar Fritsch, 1732), page 276.
3. Kurzer, Frederick; Sanderson, Phyllis M. (1956). "Urea in the History of Organic Chemistry". Journal of Chemical Education (American Chemical Society) 33 (9): 452-459.
4. Friedrich Wöhler (1828) "Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs" (On the artificial formation of urea), Annalen der Physik und Chemie, 88 (2) : 253–256. Available in English at: Chem Team.
5. Nicolaou, Kyriacos Costa; Tamsyn Montagnon (2008). Molecules That Changed The World. Wiley-VCH. p. 11. ISBN 978-3-527-30983-2.
6. Gibb, Bruce C. (2009). "Teetering towards chaos and complexity". Nature Chemistry (Nature Publishing Group) 1 (1): 17-18.

# The Gap in Orthodontic Treatment

---

*Yulia Peeva*

Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health,  
Medical University of Plovdiv

## **Introduction**

The evaluation of the awareness is necessary to prevent the differences in expectations for orthodontics outcome. One of the most common words in today's on-line world is "social media". Social media has a huge role in communication and the patient can not only be informed. The practicing orthodontists provide information on what is going on in vivo but there are continuous attacks by the media. Upon opening the page in Facebook, a large number of windows and advertising calls follow "Like us on Facebook", "follow us on Twitter", "visit our website", "Watch us on YouTube".

According to one of the motivation theories, the protection of patient's own health is based on the following four factors:

- understanding of the gravity of threatening event;
- understanding the probability of occurrence of threatening event;
- usefulness of the recommended preventive behavior;
- the benefits of personal health.

The motivation for defense is an assessment of the probable threat and how to cope with it. Its main function is to encourage the patient to instigate a direct protective behavior.

The parents have the most important role in motivating and obtaining consent from the child for the upcoming treatments according to Jokovic [1]. For the other researchers certain negative mood could be predicted and thus can thwart the risk fac-

tors for orthodontic treatment. The relationships with the orthodontist could be improved, too [2].

Another concept for the gap of orthodontic treatment is informed consent. It defines as "the degree to which the patient's behavior (in terms of taking drugs, the diet or the necessary qualitative changes in lifestyle) coincides with medical or health advice" [3]. Many researchers argue that the term "agreement" builds the image of the patient as a passive and submissive personality, unable to make a choice and therefore prefer alternative conditions (as well as adherence to certain rules already), coordination or cooperation [2, 6] and especially consent, based on awareness. These terms are placing greater emphasis on the role of patient choice and suggest more active cooperation to achieve therapeutic success [5].

## **Aim**

The aim of the study is to define the gap of children and parents awareness and motivation for orthodontic treatment.

## **Materials and Methods**

The inquiry contains questions designed to provide socio-demographic characteristics, the role of orthodontist and both importance of social media for the awareness in orthodontics. The required number of observational units is calculated by using the two-phase method of Stein. The formula for calculation the number of units of observation is applied in variation variables with  $P(u) = 0.95$ ,  $Sx = 3.45$ , and the maxi-

mum error  $\Delta = 0.5$ . The estimated number of units required for children, to obtain a 95% confidence of the results was 183. Finally, we have randomly selected parents ( $n = 214$ ) and their children ( $n = 258$ ) from Plovdiv who want to be informed about orthodontic treatment [3]. Data have been processed with nonparametric, alternative and graphical analyses using software (SPSS v.13).

## Results

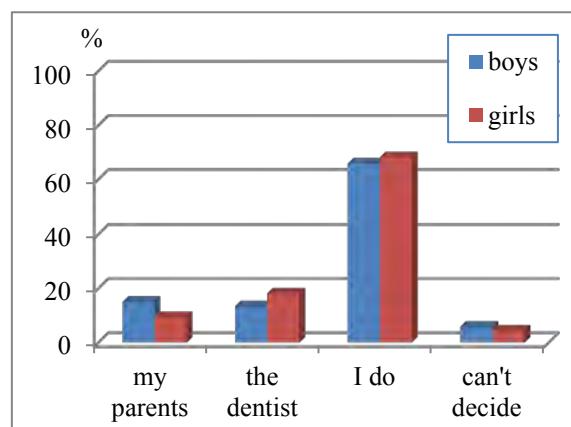
The family health habits have an influence on the length and number of visits to the dental office in the term of one year. Perceived negative attitude has outlined long time trend, since still there exists a high enough percentage of children who do not like to visit the dentist ( $43.30 \pm 3.07\%$ ). The children motivation for seeking orthodontic treatment should be defined before

the incoming procedures in the mean of mutual satisfaction results in both dentist and child [2]. The opinion about awareness and their expectations for the outcomes of orthodontic treatment was studied among children from 7 to 18 years old. The questions are subordinated on the impact of improved oral health through the everyday life of the patient [5]. Alignment of time series shows a decreasing trend with children of mild deformity ( $y_t = -0.247x + 9.27$ ,  $r^2 = 0.03$ ) and with children of moderate deformation ( $y_t = -0.373x + 9.46$ ,  $r^2 = 0.087$ ). Communications will be at the required level if each side understands the expectations of the other. Therefore, the results of interest are posed to the child's question: "Are you worried to ask your dentist?". The distribution of relative shares and how they responded to children's attitudes are presented at Table 1:

**Table 1.** Distribution of the children's relative shares for the question "Are you worried to ask the dentist about your oral health?"

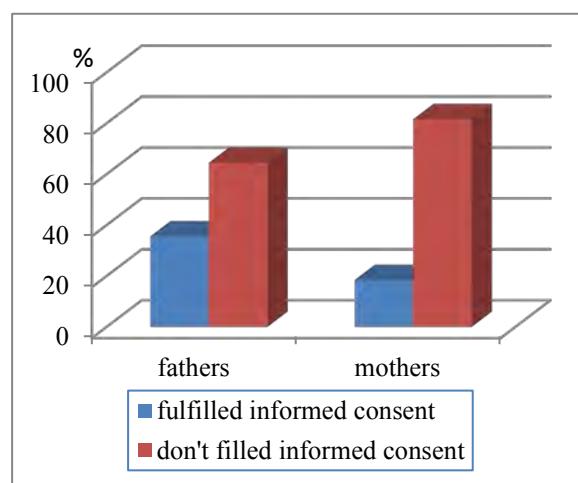
Gender	Willingly visit dentist			Unwillingly visit dentist			Unable to decide			Total		
	n	%	Sp	n	%	Sp	n	%	Sp	n	%	Sp
Boys	65	25.19	2.70	41	15.89	2.28	15	5.81	1.46	121	46.90	3.11
Girls	51	19.77	2.48	70	27.13	2.77	16	6.20	1.46	137	53.10	3.11
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>44.96</b>	-	<b>111</b>	<b>43.02</b>	-	<b>31</b>	<b>12.02</b>	-	<b>258</b>	<b>100.0</b>	-

It is better that a large number of children ( $87.98 \pm 2.02\%$ ) do not bother to ask questions to the doctors about their health and everything that excites them in the dental office [1, 7]. The patients, who embarrassed to ask, are only  $5.04 \pm 1.36\%$  but  $6.98 \pm 1.59\%$  "can't decide how to answer to this question". Clinical and educational matters determine the behavior of the physician. Who is responsible for the children's oral health is the question asked for all of them participated in the survey? The answers are presented visually at Figure 1.



**Fig. 1.** The distribution of answers to the question: "Who is responsible of my oral health?"

The awareness of parents and their responsibility in initiating and providing treatment has been also analyzed. According to the parents, informed consent is done only by  $22.07 \pm 2.84\%$  of them. This form has not been offered to the other respondents ( $77.93 \pm 2.84\%$ ) which give grounds to conclude that dentists and patients do not know their rights and/or do not want to be informed. The gender distribution of respondent's relative shares to a completed form of informed consent is presented graphically on Figure 2.



**Fig. 2.** The informed consent importance for parents

As can be seen in Figure 2, a large proportion of parents did not filled out a form of informed consent. For fathers, the relative parts are  $64.44 \pm 7.14\%$ , similar are these data for mothers –  $81.55 \pm 2.99\%$ . Evaluating compliance with orthodontic treatment, gender difference was found significant for respondents signed informed consent. According to recent data, mothers more often than fathers give their conduct ( $P = 0.014$ ;  $\chi^2 = 6.04$ , df = 1). The result also takes into account a negative attitude of the dental practitioners to neglect the declaration of informed consent. Usually, this information can be submitted orally to

the patient. It has been compared to the useful information that patient founded in different social networks or Internet ( $P = 0.65$ ;  $\chi^2 = 4.23$ , df = 6).

### Conclusions

1. Gender is not a factor for the parents awareness on the qualifications and skills of orthodontists ( $P > 0.05$ ;  $\chi^2 = 4.71$ , df = 3).
2. The cooperation is the only significant factor that orthodontists comply. Even pain, discomfort and fear can be managed and depend on treatment skills of orthodontists.
3. The benefits of orthodontic treatment are complex and diverse, according to the perceptions of parents ( $P < 0.05$ ;  $\chi^2 = 29.60$ , df = 1).
4. Mothers have a greater awareness than fathers ( $P = 0.027$ ;  $\chi^2 = 14.23$ , df = 6), but fathers take significant involvement in the payment of orthodontic services.

### References

1. Jokovic A, Locker D, Stephens M, Kenny D, et al. Validity and reliability of a questionnaire for measuring child oral-health related quality of life. *Journal of Dental Research*. 2002; 81: 459-63.
2. Abbott F, Abbott N. Esthetics and psychology. *Esthetic Dentistry*. 2015; 532-542.
3. Feldmann I, List T, John. M, et al. Reliability of a questionnaire assessing experiences of orthodontic treatment in adolescents. *Angle Orthodontist*. 2007; 77: 311–317.
4. Feu D, de Oliveira B, et al. Oral health-related quality of life and orthodontic treatment seeking. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2010, 138:(2), 152-159.
5. Hassan A., Amin H. Association of orthodontic treatment needs and oral health-related quality of life in young adults. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2010; 137:42–47.
6. Josefsson E, Bjerklin K, Lindsten R. Factors determining perceived orthodontic treatment need in adolescents of Swedish and immigrant background. *European Journal of Orthodontics*. 2009; 31:95-102.
7. Katrova L. Ethical, legal, and professional foundations of the autonomous regulation of the dental profession, the case of Bulgaria. *Journal of IMAB - Annual Proceeding*. 2010; 16(4):70-76.

**Address for correspondence**  
Medical University of Plovdiv  
Faculty of Public Health

Department of Public Health  
Yulia Peeva, PhD  
[julipeeva@abv.bg](mailto:julipeeva@abv.bg), 0888409572

# Lymphathic Tissue Involve in Light Transmision

---

Rayito Rivera-Hernández, Drozdstoj Stoyanov

Department of Psychiatry and Medical Psychology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

*"Light is the physical agent that accompanies man since his presence on earth began, and is responsible for life as we know it today". (4)*

## Physical Properties of the Light

Bohr in 1913, explains the spectrum of electromagnetic radiation emitted by certain atoms simple structure. (4)

The atom tends, according to the general rule of nature to remain in the ground state of minimum energy and is a stable system. (4)

When there is an external supply of energy, some of its electrons can absorb it and reach another higher orbit, in this state it is known as a state of arousal. By this the atom acquires a higher energy level. (4)

Excite an atom is to cause a shift in their orbits or electrons to higher energy levels, will supply the necessary to make the leap, either in the form of thermal or electromagnetic energy, kinetic. (4)

By raising the temperature of a body in a big way, this is heated to incandescence, state in which photons of very wide range, some of which belong to the visible range of the electromagnetic spectrum emitted. (4)

## Phenomenons of luminic interactions

The fraction of a light beam striking a tissue will achieve a certain effect (Grottus-Draper Law). (4)

This effect depends on physical phenomena that will clearly mark the differences in absorption from one tissue to another. (4)

The main physical phenomena that mediate the absorption of the electromagnetic spectrum are:

A) Reflection: When interacting with biological tissue, part of the photons can be reflected on all interfaces. (4)

This ability to reflect this in dependence on the capacity of penetration of the beam incident on the tissue. (4)

The lower reflection is achieved when the angle of incidence of the beam on the surface is 90 °, a situation that should be sought to avoid energy loss. (4)

Because of the characteristics of biological tissues, the reflection occurring type is diffused. (4)

B) Refraction: Refraction occurs whenever a beam of light passes from one medium to another with a different refractive index. (4)

The immediate consequence is the deviation from the path of the beam passing through the interface between two media. (4)

C) Transmission: The proportion of radiant flux through the middle. (4)

It refers to the incident beam path within the tissue. (4)

It depends mainly on the phenomenon of absorption and reflection, being inversely proportional to both. (4)

It relates to the term of penetration depth. (4)

C) Dispersion: Refers to the ratio of radiant flux which remains within the tissue. (4)

It may be the sum of reflected energy, refracting, and even attenuates the transmission may be a prerequisite to the absorption step. (4)

So that the light scattering in tissues has three important consequences: increased reflection, absorption and increased more isotropic distribution of light, the distal region to the surface. (4)

D) Absorption means the amount of energy that is donated tissue. (4)

Possibilities are multiple levels of absorption, for example, can be a macromolecule contained by the cell membrane, or a molecule in an organelle matrix, or into the genetic material of the cell nucleus, including a free molecule or in the interstitium given atom. (4)

It is the only portion of energy that will trigger a biological effect and hence a therapeutic effect. (4)

It depends primarily on the wavelength used, that is, a careful reflection against it. (4)

E) Diffraction: The phenomenon of diffraction and its theoretical foundations appear exposed in textbooks of the second year of high school. (11, 12, 13, 14)

Textbooks of the first year of university courses (15) contain a more detailed discussion. (16).

### **Morphological criteria**

The degree of absorption of light by the Lymphatic tissue depends on certain morphological criteria determined by the degree of penetration of wave length. (4)

Below we propose a list of basic criteria:

	Lymphatic tissue:
Wavelength of the incident radiation.	The longer the greater wave penetration.
Embryology	In fetuses of 11-13 weeks lymphatic sacs formed the lymphatic plexuses, while in fetuses of 14-36 weeks they formed lumbar lymph nodes and their interconnecting vessels. (5)
The size, shape and constitution of particles making up the tissue.	Lymphatic tissue have the capability of developing septate junctions. (1)
Tissues are inhomogeneous structures composed of different media with different refractions.	In the case of lymphoid tissue we can recognize two main parts to consider, the capsule and the lumen.
The absorption of micro and macromolecules that accepts the outside	lymphatic ganglia tissue filter molecules of different diameters. (3) Like: 1) Proteins: Prox1 protein: G protein-coupled receptor: IL-17RC protein; B2M-globulin line: Substance P, Dopamine beta hidroxylase. 1) Citokines: IL-17A and IL-17F cytokines. (6) 2) Receptors: IL-17 receptors (IL-17RA and IL-17RC), 3) LRRK1 and LRRK2 genes have partly complementary expression patterns in the brain, as well as in certain peripheral organs including lymphatic tissues. (6) 4) Paraproteins and isoantibodies. (7) 5) key enzymes of pentosephosphate pathway like glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and transketolase the enzyme with optimum activity between pH 7.5-7.8. (7)
Competitive absorption of other cellular elements.	The filtration ability of lymph-nodes is reinforced by connective tissue growth around cells. (3)

Metabolic activity between them.	<p>a) Production of erythema immediately thus irradiation due to vasodilation subcutaneous dilated arterioles, capillaries and veins surface directly caused by the temperature rise. The effect may persist between 10 and 60 minutes.</p> <p>b) Decreased blood pressure intra and extra luminal.</p> <p>c) Increased blood alkalinity.</p> <p>d) Increased level of oxygenation.</p> <p>e) Anti-inflammatory effect due to the increased supply of nutrients and defense cells, provided by hyperemia, stimulating cell and tissue tropism.</p> <p>f) Antispasmodic effect on smooth muscle.</p> <p>g) Increase the driving speed of the peripheral nerves.</p> <p>h) Reduction of volume and increased concentration of cellular product. (4)</p>
The final metabolic product	<p>Lympha: Lymphatic fluid is a plasma filtrate that can be viewed as having biological activity through the passive accumulation of molecules from the interstitial fluid. (6)</p> <p>The possibility that lymphatic fluid is part of an active self-contained signaling process that parallels the endocrine system, through the activation of G-protein coupled receptors (GPCR), has remained unexplored. (6)</p> <p>The GPCR lysophosphatidic acid 5 (LPA5) is found in sensory nerve fibers expressing calcitonin gene-related peptide (CGRP) that innervate the lumen of lymphatic lacteals and enteric nerves. (6)</p> <p>Dietary protein hydrolysate (peptone) can induce c-Fos expression in enterocytes and nerves that express LPA5. (6)</p> <p>Mesenteric lymphatic fluid (MLF) mobilizes intracellular calcium in cell models expressing LPA5 upon feeding in a time and dose dependent manner. (6)</p> <p>Activation is independent of the known LPA5 agonists, lysophosphatidic acid and farnesyl pyrophosphate. (6)</p> <p>These data bring forth a pathway for the direct stimulation of sensory nerves by luminal contents and interstitial fluid. (6)</p> <p>Thus, by activating LPA5 on sensory nerves, MLF provides a means for known and yet to be identified constituents of the interstitial fluid to act as signals to comprise a "neurolymphocrine" system. (6)</p>
The route of the metabolic product	<p>The filtration since the ganglion give the possibility to get into the lymph stream by means of wide lymphatics even within the first series of regional lymphatic ganglia. (3)</p> <p>This is true also for passing the marginal lymphatic sinus and subsequent entering the via efferens of the lymph-node. (3)</p>
The correct function of lymphatic nodes	<p>Lung deep lymphatic drainage (LDLD) plays an important role in the removal of foreign materials from lungs being alveolar macrophages the first line of phagocytic defence with high affinity for pathogenic microorganisms. (8)</p>
Inervation	<p>Several types of sensory nerve fibers innervating lymph nodes. (10)</p> <p>All three sacral and the first coccygeal ventral roots of spinal nerves have a modulatory effect on the local ganglia. (9)</p> <p>The large amount of the local intact synapses suggests that the micturition reflex is not a spinal but a local peripheral reflex. (9)</p>
Time to targeting specific organs or tissues may be an important tool for diagnostic or even for therapeutic purposes. (13)	<p>Hilar and interpulmonary communications were visualized in first 5 minutes post-inhalation, infradiaphragmatic chains between 10 and 20 minutes, the ganglia of the aortic chain at 20 minutes and those of the renal hilar region at 30 minutes. (8)</p>

## **Medical applications**

For medical applications of radiation used in phototherapy of lymphoid tissue, a series of laws and properties that govern the behavior of electromagnetic waves must be taken into account, such as:

1. Law of the inverse square of the distance. It states that the intensity of electromagnetic radiation incident on a given area is inversely related to the square of the distance between the emitting source and the surface. Thus far the emitter focus of the treatment surface separates it loses energy significantly. (4)

2. Lambert's cosine law. It provides that the maximum intensity of irradiation on a surface is obtained when the beam impinges perpendicularly on it. If the issue is not perpendicular, by the phenomenon of reflection intensity decreases. (4)

3. Bunsen-Roscoe law. States that the product of the intensity of radiation application time, raised to a power n (exponent Schwazchild), it is constant. It refers to the importance of minimum intensity for the purpose, and this intensity is in inverse relationship with the time of application to obtain the same energy density and therefore the same effects. (4)

4. Grotthus Act-Draper. It indicates that, from the standpoint of biological effects, is only effective absorbed radiation. Thus in the treatment methodology, when a dose is calculated considering the energy to be absorbed, so that reflection is prevented at all costs, the dispersion in other tissues, taking into account the capacity of transmission or penetration, the wavelength used. All this to reach the required tissue we want to stimulate dose. (4)

## **Conclusion**

Finally, we consider the radiation that surrounds us is the main source of radiation heating. (4)

It constitutes 59% of the solar emission spectrum, and 40% of the radiation that reaches the earth's surface. (4)

Given the characteristics of absorption, we may to know the possible effects on the body. (4)

The amount and the wavelength of the emitted radiation changes the temperature and composition of the object under consideration. (4)

For this reason is very important to continue studying the properties of light absorption of lymphatic tissues.

## **References**

1. Nistal M, Rodríguez-Echandía EL, Paniagua R. Formaldehyde-induced appearance of septate junctions between digestive vacuoles. *Tissue Cell.* 1978;10(4):735-40. PubMed PMID: 570747.
2. Ansótegui Barrera E, Mancheño Franch N, Peñalver Cuesta JC, Vera-Sempere F, Padilla Alarcón J. [Sporadic lymphangioleiomyomatosis and pulmonary hypertension. Clinical and pathologic study in patients undergoing lung transplantation]. *Med Clin (Barc).* 2012 May 12;138(13):570-3. doi: 10.1016/j.medcli.2012.01.021. Epub 2012 Mar 20. Spanish. PubMed PMID: 22440137.
3. Nödl F. [On the effectiveness of lymph-nodes as filter cells in metastasizing melanoma (author's transl)]. *Arch Dermatol Res.* 1976 Jun 21;255(3):237-43. German. PubMed PMID: 942252.
4. Dr. Leovy Edrey Semino García: Editor Principal, Especialista de I Grado en Medicina Física y Rehabilitación. | Hospital "Julio Díaz", MINSAP| Fontanar Ave.243 #19815. Boyeros, La Habana, 10800, Cuba | Teléfs.: (537)76468648, Horario de atención: 8:30 a.m. a 5:00 p.m., de Lunes a Viernes.
5. Sharkus YA. [Topography, relations and transformation of lumbar lymphatic sacs]. *Morfologiiia.* 2015;147(1):21-6. Russian. PubMed PMID: 25958724.
6. Ge D, You Z. Expression of interleukin-17RC protein in normal human tissues. *Int Arch Med.* 2008 Oct 17;1(1):19. doi: 10.1186/1755-7682-1-19. PubMed PMID: 18928529; PubMed Central PMCID: PMC2596096.
7. Bachmann AE, Pedace EA, Sperperato AM, Conway de Macario E. [Immunologic phenomena in

- guinea pigs injected with homologous ganglia extracts]. Medicina (B Aires). 1965 Nov-Dec; 25(6):353-9. Spanish. PubMed PMID: 15154230.
8. Rabaça Roque Botelho MF, Tavares Marques MA, Freitas Gomes CM, Marques Ferreira da Silva A, Andrade Figueiredo Bairros VA, de Matos Santos Rosa MA, Pena Abrunhosa A, Pedroso de Lima JJ. Nanoradioliposomes molecularly modulated to study the lung deep lymphatic drainage. Rev Port Pneumol. 2009 Mar-Apr;15(2):261-93. English, Portuguese. PubMed PMID: 19280073.
9. Fehér E, Csányi K, Vajda J. Degeneration analysis of the efferent nerves to the urinary bladder in the cat. Acta Anat (Basel). 1980;107(1):80-90. PubMed PMID: 7405517.
10. Kurkowski R, Kummer W, Heym C. Substance P-immunoreactive nerve fibers in tracheobronchial lymph nodes of the guinea pig: origin, ultrastructure and coexistence with other peptides. Peptides. 1990 Jan-Feb;11(1):13-20. PubMed PMID:1692990.
11. Barrio J. (2009) *Física. 2º Bachillerato*. Madrid. Oxford.
12. Cortel Ortuño A. (1997) *Las ondas. La luz y el sonido*. Barcelona. ICE Universitat de Barcelona. Exp. 12.14.
13. Gisbert Briansó M., Hernández Naira J. L. (2009) *Física. Bachillerato*. Madrid. Bruño.
14. Puente J., Romo N., Pérez M., Alonso J. D. (2009) *Física. 2º Bachillerato*. Madrid. SM.
15. Tipler P. A., Mosca G. (2005) *Física para la Ciencia y la Tecnología*, 5<sup>a</sup> ed, 2 vols. Barcelona. Reverté.
16. Pérez García H, García MolinaR, Abril I. (2012) *Difracción de luz a través de una pluma de ave*. Departamento de Física – Centro de Investigación en Óptica y Nanofísica. Universidad de Murcia. 30100 Murcia, España.

# Дилатативна кардиомиопатия: клиничен случай

Д. Генчева<sup>1</sup>, Н. Атанасов<sup>1,2</sup>, Д. Василев<sup>1</sup>, К. Кръстев<sup>1</sup>, М. Токмакова<sup>1,2</sup>,  
Л. Владимирова-Китова<sup>1,2</sup>, Федя Николов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Георги“

<sup>2</sup>Втора катедра по вътрешни болести, Секция по кардиология, Медицински факултет,  
Медицински университет – Пловдив

Сърдечната недостатъчност е последствие на множество сърдечни заболявания. Дефинира се като невъзможност сърцето да достави необходимата за функцията на периферните органи оксигенирана кръв. Тя представлява социално и икономически значим проблем в развитите страни и е една от водещите причини за инвалидизация в световен мащаб. Към момента дилатативната кардиомиопатия (ДКМП) – една от четирите основни клинични класа кардиомиопатия – е третата най-честа причина за сърдечна недостатъчност и най-честата причина за сърдечна трансплантация<sup>(1,2)</sup>.

С понятието кардиомиопатия се означава патология, при която сърдечният мускул е със структурни и функционални аномалии, без те да са обусловени от наличието на коронарна патология, артериална хипертония, клапни пороци или вродени аномалии, в степен, която да обясни наличните миокардни промени. Съществуват четири основни клинично-ориентирани класа кардиомиопатии според структурните и функционалните аномалии – Дилатативна (ДКМП), Хипертрофична (ХКМП), Рестриктивна (РКМП) и Аритмогенна дяснa камера (АРДК). Независимо от етиологията, ДКМП се представя като прогресивно изтъняване на камерната стена и дилатация, съпроводени от постепенно влоша-

ване на функцията ѝ. Най-често диагнозата се поставя ехографски при наличието на следните критерии: 1. ТДО > 117% от нормата за възраст и телесна площ; 2. Систолна дисфункция на ЛК и ЕФ < 45%; 3. ФС < 25%<sup>(2)</sup>.

Фенотипът на ДКМП е най-често срещаният фенотип при сърдечна недостатъчност. Етиологията на ДКМП е хетерогенна. След изключването на исхемични причини за появата на този фенотип, най-честите причини са генетични, възпалителни, токсични (алкохолизъм, химиотерапевтици), или в контекста на болести на натрупването, ендокринни, невромускулни и автоимунни заболявания. В над 50% от случаите не може да бъде доказана конкретна причина и заболяването се класифицира като идиопатична ДКМП<sup>(1)</sup>.

С оглед на представения клиничен случай, се спирате по-подробно на някои от етиологичните фактори. Фамилната ДКМП се описва като несиндромална или изолирана, когато засяга само сърцето, но може да бъде и част от синдром, засягащ други системи и органи. Обуславя се от мутации в над 30 гена, носещи информация за синтеза на сърдечни протеини. В 80 – 90% от случаите се касае за автозомно-доминантно унаследяване, но с различна пенетрантност. Обикновено се характеризира с бавно

прогресиране на симптомите и преципitation след среща с кардиотропен вирус, бременност, токсични фактори от околната среда, но е възможно първа изява да е внезапната сърдечна смърт (ВСС)<sup>(3)</sup>.

Хроничната употреба на алкохол е предполагаема етиологична причина за ДКМП при около 1/3 от случаите. Увредата зависи от количеството приет алкохол и не толкова от вида му. Среща се рядко преди 40-годишна възраст, тъй като са необходими поне 10 години редовна употреба алкохол за изявата на клинично значим ефект. Обвинява се директният токсичен ефект на етанола върху миокардните клетки, като съществуват и теории, свързани с оксидативен стрес, апоптоза и др. В допълнение ексцесивната употреба на алкохол води до повишаване стойностите на артериалното налягане, което е допълнителен рисков фактор за възникване на сърдечно-съдови заболявания. Трайното спиране на консумацията е с тенденция за подобрене на лявокамерната функция и обратно развитие при последващо въздържание<sup>(4)</sup>.

Постмиокардитната ДКМП най-често е резултат от действието на кардиотропни вируси. След първоначалната директна увреда, се задействат автоимунни механизми, които допълнително влошават миокардната функция и водят до клинична изява на сърдечна недостатъчност. След прекратяване на действието на възпалителния и автоимунния процес, се оформя фенотип на ДКМП. Чрез животински модели е доказано, че редовните физически натоварвания след инфекция с кардиотропен вирус водят до увеличаване процента на сърдечна некроза и смъртност<sup>(5)</sup>.

### Клиничен случай

Касае се за мъж на 35 години постъпващ в Клиника по кардиология, УМБАЛ „Свети Георги“, поради оплакване от силен задух, придружен от кашлица и лесна уморяемост, настъпили 3 дни преди текущата хоспитализация. От известно време се появили отоци по долни крайници. Преди изявата на тази симптоматика пациентът бил способен да извърши включително тежък физически труд, свързан с работата му като строителен работник. До момента на хоспитализацията не е провеждал системна терапия. Преди няколко месеца понесъл тежко протекла инфекция на горни дихателни пътища, за която не е търсил лекарска помощ. При подробно снемане на анамнеза, пациентът съобщава за дългогодишна консумация на големи количества алкохол. В допълнение, близките докладват за известна фамилност по отношение на сърдечно-съдови заболявания – баба починала на 35 г. в рамките на 1 месец след 4-то поред раждане „от сърце“, както и първа братовчедка (по същата родствена линия), починала внезапно на 27 г. в съня си, в последствие отново съобщено за наличие на „разширено сърце“. Налице са и родственици с ИБС, с изява около 55 – 60-годишна възраст.

Пациентът постъпва в тежко общо състояние, тахидиспноичен, с периорална цианоза, заемащ ортопноично положение в леглото; контактен, адекватен, афебрилен. Дясната гръден половина видимо изостава в дишането, налице е претъпен перкуторен тон и отслабено дишане в дясно субскапуларно, двустранно дребни влажни хрипове до скапулите; ритмична сърдечна дейност с фреквенция ~ 130 у/мин, разширени на ляво сър-

дечни граници, ТЗ галопен ритъм, RR 90/40 mmHg. Черен дроб – до пъпна хоризонтала с палпаторна болезненост, мековат; Сукусио реналис – отрицателно двустранно; масивни претибиални отоци, цианоза на пръстите на долни крайници.

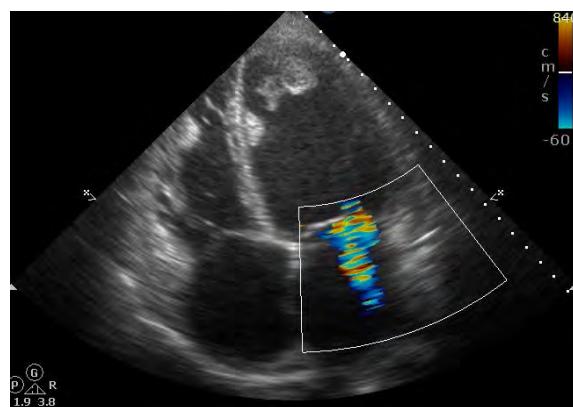
От лабораторните изследвания пациентът се представя с левкоцитоза (Левк.  $11,5 \times 10^9/l$ ), завишени стойности на CRP (54 ng/ml) при нормална СУЕ, допногранични нива на общ белтък и албумин, директна хипербилирубинемия; хипергликемия (сер. глюкоза 9,99 mmol/l), спонтанно ПТВ 42,8%; INR 1,4; АПТТ 21,9 sec.; Фибр. 1,24 g/l; завишен D-dimer (8.11 mg/dl); без съществени отклонения в йонограма; урея и креатинин – в норма; силно завишени чернодробни ензими – АСАТ 867, достигащ до 7806 U/l; АЛАТ 738, до 1909 U/l; Амилаза 131 U/l; Алк.фосфатаза 186 U/l; ЛДХ 1569, до 11140 U/l; ГГТ 161 U/l; завишена КФК (387, до 2717 U/l), при нормални нива на МБ (21, 51 U/l) и Тропонин I (0,03; 0,07 ng/ml); Наличие на влошен липиден статус (Хол. 1,7 mmol/l; ХДЛ хол. 0,31 mmol/l; ТГЦ 1,4 mmol/l), аполипопротеин A1 0,78 g/l (1,09 – 1,84), аполипопротеин B 0,8 g/l (0,63 – 1,88), отношение Апо B/Апо A1 > 1. От КГА – с първична метаболитна ацидоза и вторична респираторна алколоза.

ЕКГ при постъпване е с данни за синусова тахикардия, фр ~ 130 у/мин, ляв позиционен тип, ширина на QRS комплекса 98 мс. Ехографски пациентът е със силно дилатирани сърдечни кухини при нормална дебелина на лявокамерни стени, глобално нарушена лявокамерна систолна функция (фракция на изтласкане ~ 20%), релативни митрална и трикуспидална инсуфициенции. Повищено наля-

гане в а. пулмоналис. Визуализира се също така и привърхова апикална тромбоза в кухината на лява камера. (Ляво предсърдие – 5,22 см; асц. аорта – 3,55 см; теледиастолен размер на лява камера – 7,14 см; телесистолен размер – 6,46 см; фракция на изтласкане (ФИ) – 20% (Тайхолц); теледиастолен обем – 271 мл; телесистолен обем – 219 мл; ФИ – 19% (Симпсон); фракция на скъсяване – 9,52%; септум и задна стена на лява камера – 1,08 см; дясна камера – 3,12 см; систолно налягане в а. пулмоналис (СНАП) – 35 mmHg). Индексиран към телесна площ теледиастолен обем на лява камера е 185 mL/m<sup>2</sup>.



**Фиг. 1.** Рентгенографията на пациента показва масивен дясностранен инфильтрат (застоен, в ДД възпалителна генеза) и кардиомегалия



**Фиг. 2.** Релативна митрална регургитация при силно дилатирани кухини. Видима привърхова тромбоза в ЛК



**Фиг. 3.** Вътрекамерният тромб в друга проекция

На базата на описаните клинични и параклинични находки, и най-вече на типичните ехокардиографски промени, на пациента е поставена диагнозата дилатативна кардиомипатия (ДКМП) с проява на сърдечна недостатъчност IV функционален клас по NYHA. Уточняването на причините, довели до това заболяване, е сравнително по-сложен процес. При пациента е налице действието на няколко фактора, всеки от които по отделно бил могъл да доведе до развитието на фенотип на ДКМП, а именно – сигурни данни за дългогодишна употреба на големи количества алкохол, предполагаема фамилна обремененост (анамнестични данни за перипартална КМП и ВСС в семейството), както и предполагаем миокардит няколко месеца преди изявата. Въпреки младата възраст на пациента, предвид влошеният липиден профил, етилизма и фамилност за коронарна болест, без извършването на СКАГ не може да се изключи исхемична етиология, но той и близките му няколкократно отказват процедурата. Изследвани са TSH, fT3 и fT4 и е отхвърлена щитовидна патология.

Допълнителни методи, които биха били от помощ за установяване на етио-

логията са ядреномагнитен резонанс, ендомиокардна биопсия (ЕМБ), антимиозинова сцинтиграфия (АМС), генетични изследвания, серологични тестове за установяване на конкретен вирусен причинител<sup>(6)</sup>. Макар че през последните години тези изследвания навлизат все пошироко от изследователската към клиничната дейност, за съжаление приложението им на територията на България е все още ограничено, до известна степен и от финансова гледна точка. Идентифицирането на процеса дава информация по отношение на прогнозата, но вероятността за доказване на етиологично лечима причина е ниска, дори и при извършването на биопсия – около 2,2%<sup>(7)</sup>.

### Поведение и проследяване

В острата фаза е започната катехоламинова инфузия, поради ниските стойности на артериално кръвно налягане. Приложени са диуретична терапия според оточния синдром, антибиотична терапия и хепатопротектори. С оглед на вътрекамерната тромбоза е започната инфузия с нефракциониран хепарин, при стартов болус от 5000 Е и проследяване стойности на аПТТ. На фона това лечение е отчетен добър диуретичен отговор, стабилизиране на общото състояние, редукция на застойните промени, тенденция за нормализиране на чернодробните ензими. Поради липса в световен мащаб на етиологична терапия, насочена към ДКМП, при пациента е започнато стандартното лечение, повлияващо патофизиологичните механизми на сърдечната недостатъчност – приложени са бетаблокер (бизопролол 2x1,25 мг), ACE-инхибитор (зофеноприл 7,5 мг) и алдостеронов антагонист (спиронолактон 25 мг), при внимателно титриране поради

персистирането на хипотония при пациента. Продължена е терапията с диуретици, и в хода на пролежаването пациентът е застъпен с аценокумарол с препоръки за последващо проследяване на INR и ПТВ в амбулаторни условия. В хода на лечението е отчетен периферен тромбемболизъм в артериалната система на ходилата двустранно, с предполагаем първоизточник лявокамерната тромбоза. След няколкократни консултации със съдов хирург е взето решение за консервативно поведение. Пациентът е дехоспитализиран с препоръки за хранително-двигателен режим, спазване на назначенната терапия. Следват чести рехоспитализации, поради изява на декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

При проследяване пациентът е без подобреие на лявокамерната функция, но е отчетено редукция на размерите на тромбозата. В хода на наблюдението пациентът е без отчетени аритмии, поради което не е включен амиодарон допълнително към терапията, като се има предвид и риска от проаритмогенно действие.

## Изводи

Поставянето на диагнозата ДКМП не е предизвикателство в клиничната практика при използването на съвременните методики на образна диагностика, но етиологичното ѝ уточняване е по-сложен процес. При конкретния пациент се установява действието на няколко причинни фактора – дългогодишен етилизъм, предполагаеми наследственост и миокардит, вероятно съвместно довели до развитие на наблюдавания фенотип. Към момента не съществува етиологично лечение за ДКМП, като международните препоръки са за следване на утвърдената

терапия за сърдечната недостатъчност – повлияване на неврохуморалните механизми и симптоматиката ѝ<sup>(8)</sup>. Единствено терапията с интереферон-бета дава обещаващи резултати при повлияването на постмиокардна ДКМП, но не е възприета като конвенционално лечение<sup>(9)</sup>. Дългосрочната прогноза е неблагоприятна. Добър ефект по отношение на лявокамерната функция би имало прекратяването на алкохолната консумация. Доказано подобреие на клиника и изход е ресинхронизиращата терапия, но тя не би имала ползи при конкретния пациент, поради наличието на тесен QRS комплекс<sup>(10)</sup>. С добро повлияване по отношение на клиничен клас сърдечна недостатъчност е провеждането на кардио-пулмонална рехабилитация. При индицирани пациенти е отчетено подобреие на качеството на живот и намаляване броя рехоспитализации, без да е отчетен ефект върху смъртността<sup>(11)</sup>. Пациентът е индициран за имплантацията на кардиовертер-дефибрилатор предвид риска от ВСС<sup>(12)</sup>. Дефинитивното лечение е сърдечна трансплантиация<sup>(13)</sup>.

## Библиография

1. Braunwald's Heart Disease, 9<sup>th</sup> edition. Cardiomyopathies.
2. (Dr. Paweł Rubis. The diagnostic work up of genetic and inflammatory dilated cardiomyopathy. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. Vol. 13, № 19 - 07 Apr 2015).
3. Anant Khositseth, MD; Virginia V. Michels, MD. Familial Dilated Cardiomyopathy. Cardiovasc Rev Rep. 2004;25(5)); Ray E Hershberger, MD. Familial dilated cardiomyopathy: Prevalence, diagnosis and treatment.
4. (Eric D Popjes, MD. Alcoholic Cardiomyopathy. Medscape, Dec 18, 2014).
5. Jay W Mason. Myocarditis and dilated cardiomyopathy. Cardiovascular Research. 15 October 2003.
6. Elena Belloni, Francesco De Cobelli, Antonio Esposito et al. MRI of Cardiomyopathy. Cardiopul-

- monary Imaging. December 2008, Volume 191.
7. Leslie T. Cooper, Kenneth L. Baughman, Arthur M. Feldman et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. A Scientific Statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology.
  8. Acute and Chronic Heart Failure. ESC Clinical Practice Guidelines. European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847.
  9. Uwe Kühl, PhD; Matthias Pauschinger, MD; Peter Lothar Schwimmbeck, MD et al. Interferon- $\beta$  Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients With Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction. Circulation. 2003; 107: 2793-2798.
  10. Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy - 2013. ESC Clinical Practice Guidelines.
  11. Lindsey Anderson, Rod S Taylor. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews, 12 December 2014).
  12. Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. ESC Clinical Practice Guidelines. European Heart Journal, 2015
  13. N. de Jonge, J.H. Kirkels, C. Klöpping et al. Guidelines for heart transplantation. Neth Heart J. 2008 Mar; 16(3).

# Значение на някои анамнестични и демографски фактори за развитие на постпартална тиреоидна дисфункция

Антоанета Аргатска, Боян Нончев

Втора катедра по вътрешни болести, секция „Ендокринология и болести на обмяната“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Честотата на постпарталната тиреоидна дисфункция (ППТД) широко варира в отделните географски райони във връзка с генетичните особености и влиянието на факторите на околната среда (1, 2). Доказано е, че факторите на околната среда имат не само модулиращо влияние, а и етиологично значение. Това оправдава проучване на проблема за всяка отделна популация с изучаване на характеристиките и рисковите фактори за възникване на ППТД.

## Цел

Целта на настоящия анализ е да се проучи влиянието на някои анамнестични и демографски фактори върху риска от развитие на постпартална тиреоидна дисфункция.

## Задачи

1) Да се извърши еднофакторен анализ за определяне на рисковите фактори за развитие на ППТД; 2) да се извърши многофакторен регресионен анализ с цел дефиниране на прогностичен модел за оценка на вероятността за развитие на ППТД.

## Пациенти и методи

Проучването обхваща 65 пациентки с ППТД и контролна група от 66 еутирео-

идни след раждане жени. От анализа са изключени жени с проведена тиреоидектомия или радиоийодаблация на щитовидната жлеза в миналото, както и пациентки със съпътстващи заболявания или състояния, компрометиращи коректната оценка на функционалните показатели. Проучването е одобрено със Становище на Комисията по научна етика към Медицински университет – Пловдив. Анамнестичните данни се събириани по изготвен специално за проучването фиш за проследяване, който включва данни за възраст при настъпване на бременността, ръст, телесно тегло преди бременността, кръвна група и резус фактор, анамнеза за предшестващо автоимунно тиреоидно заболяване (АИТЗ), наследствена обремененост за тиреоидна патология, по-редност на настоящата бременност, анамнеза за инфертилитет, тютюнопушене, наличие на придружаващи автоимунни заболявания (АИЗ). Индексът на телесна маса (ИТМ) преди настъпването на бременността е изчислен по формулатата: ИТМ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) = тегло( $\text{kg}$ )/ръст( $\text{m}^2$ ) (3). Статистическата обработка на данните е извършена с помощта на програмния продукт SPSS v.21. Приет е уроен на значимост на нулевата хипотеза  $p < 0.05$ .

Характеристиките на изследваната група са представени в табл. 1.

**Табл. 1.** Характеристика на изследваните пациентки

<b>Показател</b>		<b>ППТД (n = 65)</b>	<b>Еутиреоидни (n = 66)</b>
Възраст (години)	$x \pm Sx$ размах	$30.25 \pm 0.53$ 18 – 38	$30.45 \pm 0.60$ 18 – 39
ИТМ преди бременността ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )	$x \pm Sx$ размах	$23.03 \pm 0.55$ 16.4 – 37.1	$26.52 \pm 0.90$ 18.6 – 56.8
Кръвна група	0 A B AB	13 27 17 8	19 25 10 12
Резус фактор	+	56	56
	-	7	10
Фамилна обремененост за АИТЗ	не да	40 25	44 22
Тютюнопушене	не да	29 36	47 19
Придружаващи АИЗ	не да	56 9	55 11
Предшестващо АИТЗ	не да	38 27	53 13
Поредност на бременността	първа следваща	29 36	36 30
Анамнеза за инфертилитет	не да	44 21	35 31

### Резултати

61.5 % (n = 40) от пациентките с ППТД бяха с хормонални данни за тиреотоксикоза, а в 38.5 % (n = 25) от случаите тиреоидната дисфункция се прояви като хипотиреоидизъм. Еднофакторният анализ установи, че рисъкът от развитие на ППТД е съгнificantно по-висок при пациентките с фамилна обремененост за тиреоидна патология, с данни за предшестващо бременността АИТЗ и жените пушачи. Освен това се отчете, че жените с тиреоидна дисфункция след раждане имат значимо по-нисък ИТМ преди бременността в сравнение с еутиреоидните след раждане жени (табл. 2).

Не се установи взаимовръзка между риска от развитие на тиреоидна дисфункция след раждане и следните показатели: възраст (p = 0.796), наличие на съпътстващи АИЗ (p = 0.809), кръвна група (p = 0.283), резус фактор (p = 0.604), анамнеза на инфертилитет (p = 0.108), поредност на бременността (p = 0.384).

Оценените като съгнificantни при еднофакторния анализ променливи бяха включени в многофакторен логистичен регресионен модел. Многофакторният анализ (Forward LR) селектира като най-важни статистически независими рискови фактори за развитие на ППТД наличието на фамилност за тиреоидна патология, тютюнопушенето и ИТМ преди бременността (табл. 3). Чувствителността и специфичността на модела са съответно 70.77 % и 71.21 %.

**Табл. 2.** Фактори, свързани с повишен рисък от развитие на ППТД

Показател		Еутиреоидни	ППТД	OR [95%CI]	p
Фамилна обремененост за АИТЗ	не да	44 (66.7 %) 22 (33.3 %)	25 (38.5 %) 40 (61.5 %)	3.200 [1.565,6.543]	0.002
Тютюнопушене	не да	47 (71.2 %) 19 (28.8 %)	29 (44.6 %) 36 (55.4 %)	3.071 [1.409,6.329]	0.003
Предшестващо АИТЗ	не да	53 (80.3 %) 13 (19.7 %)	38 (58.5 %) 27 (41.5 %)	2.898 [1.325,6.331]	0.008
ИТМ	$x \pm S\bar{x}$	26.52 ± 0.90	23.03 ± 0.55		0.004

**Табл. 3.**

Фактор	B	S.E.	RR	95%CI	p
Тютюнопушене не (0) да (1)	1.357	0.424	3.885	1.692, 8.922	0.001
Фамилност за АИТЗ не (0) да (1)	1.063	0.399	2.894	1.325, 6.934	0.008
ИТМ преди бременността	-0.144	0.042	0.866	0.797, 0.941	0.001
Константа	2.418	1.003	11.226		0.016

### Обсъждане и изводи

Тиреоидни нарушения се срещат с повишина честота през първата година след раждане като в значителна част от засегнатите жени протичат с изразени нарушения в хормоналния баланс. Широкото разпространение на ППТД и свързаната с нея болестност, както и рисъкът от трайна тиреоидна дисфункция оправдават усилията на изследователите за ранно идентифициране на жените с повишен рисък с цел осигуряване на адекватно лечение и предотвратяване на бъдещи усложнения.

Анамнезата за АИТЗ е основен фактор, определящ повишен рисък от развитие на тиреоидни функционални отклонения както по време на бременността, така и в периода след раждане. Рисъкът е повишен при жени с автоимунен тиреоидит и запазени тиреоидни резерви, както и при пациентки с предшестваща с Базедова болест (1, 4). Резултатите от проучване на Shahbazian и сътр. не наричат връзка между предшестващите АИТЗ и развитието на ППТД (5). В изс-

ледваната от нас група ППТД се разви значително по-често при жените с анамнеза за АИТ, ББ или предишни епизоди на ППТ в сравнение с пациентките без предшестваща бременността тиреоидна патология.

В редица литературни източници се посочва, че фамилната обремененост за АИТЗ е значим рисков фактор за възникване на тиреоидна дисфункция по време на бременността и в постпарталния период (6, 7). В други проучвания обаче това становище не се подкрепя (5, 8). Най-вероятно тези противоречия се дължат на генетичните особености в отделните популации и модулирането на фенотипната им изява от факторите на околната среда. В изследваната от нас група жени родственици с тиреоидна патология се регистрираха сигнификантно по-често при жените с ППТД като резултатите от анализа потвърждават прогностичното значение на фамилната предрасположеност за риска от развитие на ППТД.

Данните относно връзката между тю-

тютюнопушенето и риска от изява на ППТД са противоречиви. Kuijrens и сътр. доказват, че тютюнопушенето независимо от продължителността и броя на изпушните цигари дневно е независим рисков фактор за развитие на ППТД (9). В други анализи авторите не установяват повишен риск от развитие на тиреоидни нарушения след раждане при жените пушачи (10, 11). Ние установихме сигнificantno по-често развитие на ППТД при жените пушачи, което ни дава да приемем, че тютюнопушенето има прогностично значение за развитие на ППТД.

Анализите относно възможното въздействие на ИТМ като рисков фактор за следродова тиреоидна дисфункция са осъкъдни. В проучване върху данните на 157 жени Diaz и сътр. установяват повисок риск за ППТД при жени с по-нисък ИТМ (10). Анализът на нашите данни подкрепят тези резултати като сред изследваната от нас популация ППТД е по-честа при жените с по-нисък ИТМ преди бременността в сравнение с еутиреоидните след раждане жени.

Предполага се, че с увеличаване на броя на бременностите се увеличава риска от ППТД (12), но в настоящия анализ не се установи взаимовръзка между честотата на развитие на ППТД и поредността на бременността. Данните за съчетания на ППТД с други автоимунни заболявания показват, че ППТД се среща по-често при пациентки с придружаващи системни автоимунни заболявания, отколкото в общата популация (1). В настоящото проучване са включени 20 пациентки с подлежащо автоимунно заболяване, но рисът от ППТД не бе свързан с наличието на тези нарушения.

В съвременните консенсуси се препоръчва бременните жени с анамнеза за инферилилит да бъдат скринирани за тиреоидна дисфункция, тъй като при тях рисът от акушерски усложнения и ППТД е повишен. (1,13). Резултатите от нашето проучване не установяват по-голяма честота на ППТД сред жените, претърпяли спонтанен аборт или ин витро оплождане. Данните относно възможно влияние на кръвната група върху риска от развитие на тиреоидна дисфункция са ограничени и за разлика от Diaz и сътр., които съобщават за повищена честота на ППТД при Rh-негативни жени (10) ние не установихме връзка между кръвната група или резуса фактора и риска за възникване на тиреоидни функционални отклонения в периода след раждане.

## Изводи и заключение

В изследваната от нас група пациентки рискови фактори за развитие на ППТД са следните показатели: фамилна обремененост за АИТЗ, предшестваща АИТЗ, тютюнопушене, по-нисък ИТМ преди бременността. Не се установи повищена честота на ППТД в зависимост от възрастта, наличието на придружаващи АИЗ, анамнезата за инферилилит, поредността на бременността, кръвната група и резус фактора. Най-важни статистически значими прогностични фактори са наличието на фамилност за АИТЗ, тютюнопушенето и ИТМ преди бременността. Предложеният предиктивен модел е основан на достъпни за оценка показатели, което е предпоставка за широката му приложимост, включително в амбулаторни условия. Чрез използването на този модел могат да се идентифицират мнозинството от пациенти

тките с повишен рисък от развитие на хормонални нарушения в периода след раждане и да се насочат за извършване на скрининг за тиреоидна дисфункция.

### **Библиография**

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; Oct;21(10):1081-125.
2. Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC et al. Prevalence of postpartum thyroiditis: a quantitative review. *Thyroid* 2006; 16: 573-82
3. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ et al. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972 Jul 1;25(6):329-43.
4. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Postpartum Thyroiditis. In: Weetman AP. Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2008:177-92.
5. Shahbazian HB, Sarvghadi F, Azizi F. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Tehran. *Eur J Endocrinol.* 2001 Oct;145(4):397-401.
6. Lazarus JH. Postpartum thyroid disease. From: The thyroid and reproduction Merck European Thyroid Symposium. Georg Thieme Verlag; 2009:105-13.
7. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010 Oct;163(4):645-50.
8. Barca MF, Knobel M, Tomimori E et al. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in São Paulo, Brazil. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Jul;53(1):21-31.
9. Kuypens JL, Pop VJ, Vader HL et al. Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol* 1998 Jul;139(1):36-43.
10. Jaén Díaz JI, López De Castro F, Cordero García B et al. Incidence of postpartum thyroiditis and study of possible associated factors. *Med Clin (Barc)*. 2009 Apr 25;132(15):569-73.
11. Stagnaro-Green A, Schwarz A, Gismondi R et al. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in Southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Mar;83(6):652-7.
12. Greer LG, Casey BM, Halvorson LM et al. Anti-thyroid antibodies and parity: further evidence for microchimerism in autoimmune thyroid disease. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:471.e1-4.
13. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; Aug;97(8):2543-65

# Тонзиларно малкомозъчно вклиняване след интоксикация с детергент

Ангел Балинов<sup>1</sup>, Невена Илиева<sup>1</sup>, Благовест Петров<sup>1</sup>, Георги Николов<sup>1</sup>, Нели Радева<sup>1</sup>,  
Галита Дечева<sup>1</sup>, Георги Иванов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по обща и клинична патология

## Въведение

Корозивният езофагит представлява химическо увреждане на лигавицата, или по-дълбоките части на езофагеалната стена под действието на различни агенти, погълнати неволно или при опит за суицид. Различните вещества имат различни механизми на действие и причиняват разнообразни увреждания. Най-общо киселините предизвикват повърхностна коагулационна некроза, а основните дълбока коликвационна некроза.

В клиничната литература почти няма описани случаи на пациенти, погълнали таблетки за съдомиялна, които обаче са като един доста пъстроцветен букет от химични вещества), голяма част от които биха могли да причинят изгаряния, да увредят лигавиците или да окажат общо токсично въздействие върху организма. Тези вещества могат да бъдат разделени в няколко основни групи<sup>1</sup>:

Детергенти и сърфактанти – притежават локално иритативно въздействие и спомагат за нарушаването на собствената мукозна бариера на езофага<sup>2</sup>.

Избелители – имат корозивен ефект, подобен на киселините, с окислително действие, но по-слабо изразен. Предизвикват повърхностна коагулационна некроза на тъканта. Характерно за тях е, че се образува пълтен съсирек – коагулум<sup>3</sup>, който възпрепятства проникването на веществото в дълбочината на мукозата.

Коригенти – Множество разнородни вещества, целящи подобреие на органолептичните качества. При поглъщане някои от тях имат общотоксичен ефект върху организма.

Основи – Притежават силен корозивен ефект. Причиняват изгаряния, като осапунват мазнините, денатурират белъците и предизвикват тромбоза на кръвоносните съдове, като по този начин проникват в дълбочина. Последното свойство им позволява да причиняват дълбоки изгаряния, които често достигат и до по-външните слоеве на органа, а при по-големи погълнати количества и по-продължително въздействие могат да причинят дори трансмурална перфорация.

## Цел и задачи

Да се описат патоанатомичните изменения след поглъщане на таблетка за съдомиялна с цел да се установи действието на кое от разнобрзните химични вещества, съдържащи се в нея, превалира над останалите, което би спомогнало за по-адекватна медицинска помощ за в бъдеще.

## Материали

Използвани са аутопсионният протокол № АХ 20/2015 г., снимки от аутопсията и микроскопски материали.

## **Резултати и обсъждане**

Случаят касае мъж, починал на 82-годишна възраст, приет в клиниката по токсикология на УМБАЛ „Свети Георги“, след след погъщане в домашни условия при неизяснени обстоятелства на таблетка за миялна машина. От там е изпратен във Втора хирургична клиника, където в същия ден екзитира. Клиничните диагнози са следните: Пневмомедиастинум, изразен под кожен емфизем, супекция за лацерация на задна фарингеална стена. След леталния изход пациентът е изпратен в отделението по клинична патология, където е извършена аутопсия и е взет материал за хистологично изследване.

Патоанатомичните консталации след извършената аутопсия по органи и системи са както следва:

### **Дихателни органи**

Макроскопски: Горните дихателни пътища, ларинкс, трахея и бронхи са проходими. Лигавицата има сиворозов цвят. Плеврите са гладки, полупрозрачни, като се наблюдава единичен плътен белезникав нодул, горно-вдясно по висцералната плевра. Белите дробове са с увеличени тегло, като левият тежи – 600 г, а десният – 800 г. Имат сиво-червеникави на цвят, с марморирана повърхност, по която личат антракотични жилки. Консистенцията им е мекоеластична, като при натиск остава трапчинка, която не се изглежда. На срез цветът е сивкаво-виолетов, изтича необилно количество бледо розова пенеста течност. Лumenът на бронхите се проследява до 1.5 см от плевралната повърхност. В лumenите на едрокалибрени бронхи се откриват черни некротични участъци, обхващащи циркулярно стената. Белодробният паренхим в тези зони е аморфен,

тъмнокафяв до черен, с мека консистенция.

Микроскопски: В белодрибния паренхим се наблюдават обширни зони на некроза, богата на черен на цвят неантракотичен пигмент, кръвоизливи, изразена стаза в съдовете, оток, огнищни възпалителни инфильтрати, както и зони на антракоза.

### **Органи на кръвообращението**

Макроскопски промени: Сърцето е с леко увеличено тегло – 350 г. Дебелината на стената на лявата камера е увеличена – 20 mm (норма 10 – 15 mm). Намира се добре изразена концентрична хипертрофия и леко изразена дилатация на лявата камера, последици от артериална хипертония. Ендокарда и епикарда са гладки и прозрачни на цвят. В перикардната торбичка се намират около 50 ml бистра течност. Миокардът е кафяв. Клапните платна са ципести, полупрозрачни, свободноподвижни. Хордите са нишковидни. Коронарните артерии са проходими, но по тях се откриват атеросклеротични плаки, на места с костна плътност, без значими стенози. По гръдената и коремна аорта също се намират плаки с калцификати без значими стенози. „Твърдите“ плаки са по-характерни за стабилната ангина.

Микроскопски промени: В миокарда се установява миокардиосклероза, разположена предимно перивазално. Оток и хипоксемична ондуляция и накъсване на кардиомиоцитите. Налице е изразена стаза в кръвоносните съдове. Коронарните артерии са с изразени атеросклеротични плаки с калцификати.

### **Храносмилателни органи**

Макроскопски: Езикът с обичаен релеф, без налепи, с сиво-черни зърнца към корена. Лигавицата на хранопровода

е гладк, помътнена, цивкава, покрита с тъмно сива материя. Стомахът е изпълнен с течно сивково съдържимо. По стената му се забелязват точковидни кръвоизливи и ерозии. Червата са проходими с автолитични промени и нормално съдържимо. Черният дроб е с нормално тегло, гладка капсула, която е лъскава и полупрозрачна. Срезната му повърхност е жълтеникава, легко изпъстрена по типа на начален мукастов черен дроб, следствие от венозния застой. Жълчният мехур е изпълнен с течна жълчка, а панкреасът е сиво-жълтеникав на цвят, с плътно-ластична консистенция и запазен делчест строеж.

**Микроскопски:** Хранопроводът е с ерозивно-десквамиран покривен епител и субмукозен оток. На места в стената се откриват некротично-инфламаторни птотеми и зони на миомалация (по принцип миомалацията често води до разкъсване на стената). Меките тъкани около хранопровода са с обширни зони на некроза, включително и мастна, с обилие от черен пигмент и възпалителни инфильтрати. В стомахът се наблюдава стаза в съдовете, изразен оток и повърхностни ерозии. Чернодробният паренхим е с огнищна токсична дегенерация, пролиферация на жълчни каналчета и осъден кръглоклетъчен възпалителен инфильтрат перипортално.

### **Пикочни органи**

**Макроскопски:** Бъреците са симетрични, декапсулират се лесно, без загуба на паренхим. Теглото им е увеличено – 200 г, при норма 120 – 160 г. Външната им повърхност е дребнозърниста – белег на артериолосклероза. На срез личи границата между кора и пирамиди. Кората е сиворозова, а пирамидите са тъмно розови. Пикочните пътища са проходими, с

гладка, лъскава, сиворозова лигавица. Пикочният мехур също е с гладка, сиворозова лигавица.

**Микроскопски:** В бъреците се наблюдава изразен венозен застой, автолитични промени в тубулния епител, тубулна некроза предимно на проксималните каналчета, единични хиалинизирани гломерули и артерио- и артериолосклеротични промени.

Обикновено причините за тубулна некроза са исхемия или токсично увреждане. В случая най-вероятно е последствие от венозния застой, въпреки че може да е комбинация от двата фактора.

### **Нервна система и сетивни органи**

**Макроскопски:** Главният мозък е с тегло от 1250 г. Мозъчните обвивки са гладки, лъскави, прозрачни, оточни и легко хиперемирани. Гънките на мозъчната кора са разширени, а браздите между тях – стеснени, което е белег на мозъчен оток. Личи ясно границата между сивото и бялото мозъчно вещество и очертанията на централните ядра. Мозъчните стомахчета са симетрични с правилна конфигурация. Ликворните пътища са проходими. Съдовете по базата са без изразени атеросклеротични промени. Върху малкият мозък се виждат бразди от вклиняване.

**Микроскопски:** Наблюдава се изразен перивазален и перицелуларен мозъчен оток. Виждат се неврони с еозинофилна цитоплазма (червени, исхемични, неврони) и пикнотични ядра, атипични по форма и размер (умалени). Тяхното наличие говори за остро невроално увреждане.

От извършената аутопсия и хистологични изследвания се правят следните заключения: След погълъщанет е възникнало корозивно изгаряне на фаринкса по

задно-латералната му стена, последвано от перфорация на стената. В патогенетична последователност са се развили корозивен медиастинит, медиастинален и подкожен емфизем, аспирация в трахеята и бронхите с последваща корозивна пневмония, остра токсична тубулна некроза в бъбреците и токсична дегенерация на черния дроб. Настъпването на смъртта е резултат от развил се тежък мозъчен оток с тонзиларно малкомозъчно вклиняване в големия окципитален отвор на черепа. Като основно заболяване се приема корозивното изгаряне (коликвационна некроза) на задно-латералната фарингеална стена от полихимични съединения с последваща перфорация. Различават се четири степени на патоморфологични промени<sup>4</sup>: I степен – хиперемия и едем на лигавицата II степен – хиперемия и разязявания на лигавицата, на места до субмукозния слой, покрити с нежен фибринов налеп. а – изменениета засягат предимно задната стена на хранопровода б – измененията обхващат цялата циркумференция на езофагеалния лumen III степен – обширни циркулярни разязявания с участъци на некроза на лигавицата, които на места проникват през мускулния слой, покрити с пълтен мръсно-белезникав налеп. IV степен – Трансмурална (некротична) перфорация на хранопровода. В конкретния случай се касае за 4. степен. Корозивният медиастинит, емфиземът – подкожен и медиастинален, аспирационният синдром, токсичната тубулна некроза, токсичната дегенерация на черния дроб, мозъчният оток с малкомозъчното вклиняване, заедно с острът венозен застой с усложнения на основното заболя-

ване. При аутопсията са констатирани и други придвижаващи заболявания, които обаче нямат отношение към танатогенезата – артериална хипертония с концентрична хипертрофия на лява камера, нодуларна корова хиперплазия на надбъбреците, генерализирана атеросклероза, артерио- и артериолосклеротична нефросклероза, солитарен фиброзен нодул на висцералната плевра.

## Изводи

Имайки предвид начина на действие на отделните химични вещества и констатираните при аутопсията органни изменения, може да се заключи, че при поглъщането на таблетката за съдомиялна, която съдържа в себе си разнородни химични агенти, поразявашото действие на основите превалира над това на другите съединения. Това заключение е направено само въз основа на наблюдения на конкретния случай и не се знае дали при всички обстоятелства действието е такова. Налага се да се направят допълнителни проучвания, за да има повече сведения какво е адекватното терапевтично поведение при подобни пациенти.

## Библиография

1. <http://www.rsc.org/learn-chemistry/resources/chemistry-in-your-cupboard/finish/5>
2. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8002857](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8002857)
3. [www.arsmedica.bg/zabolyavaniya/ung/izgaryaniya-na-hranoprovoda](http://www.arsmedica.bg/zabolyavaniya/ung/izgaryaniya-na-hranoprovoda)
4. [www.pedsurg.net/corrosive\\_esophagitis.pdf](http://www.pedsurg.net/corrosive_esophagitis.pdf)

## Адрес за кореспонденция

Ангел Балинов  
гр. Пловдив,  
ул. Атон 1В,  
тел. 0877541544  
e-mail: a.balinoff@gmail.com

# Експресията на ET-1 в миокарда на тренирани за издръжливост плъхове е зависима от андрогени

Фанка Гергинска<sup>1</sup>, Слави Делчев<sup>1</sup>, Катерина Георгиева<sup>2</sup>, Пенка Ангелова<sup>2</sup>,  
Михаела Шишманова-Досева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Катедра по анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по физиология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>3</sup>Катедра по фармакология и лекарствена токсикология, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Един от основните авто- и паракринни регулятори на сърдечната физиология и патология е endothelin (ET) – 1. Този фактор се продуцира локално, от кардиомиоцити, фибробласти и ендотелни клетки, в отговор на различни механични и неврохормонални стимули (1). ET-1 е най-мощният вазоконстриктор идентифициран до момента, който играе важна роля в регулирането на тонуса на съдовата гладка мускулатура (2). Чрез своите рецептори, локализирани в предсърдните и камерни миоцити, този пептид модулира функцията на сърдечната мускулатура директно. При повищено натоварване секретираният от кардиомиоцитите ET-1 спомага за увеличаване на контрактилитета на миокарда (3). Установена е корелация между масата на лява камера и концентрацията на ET-1 в сърцето, както и с нивата на ET-1 в циркулацията (4). Има данни за повишиване на генната експресия и тъканна концентрация на ET-1 при опитни животни, подложени на 8 седмична тренировка на тредмил (5).

Доколко андрогените влияят на развитието на физиологична сърдечна хипертрофия чрез повлияване на андроге-

новите рецептори (AP) и взаимовръзката на тези процеси с експресията на ET-1 в условия на тренировка за издръжливост все още не е добре проучено.

Цел на настоящето проучване е изследване на самостоятелния и комбинирания ефект на системното субмаксимално натоварване и блокер на AP върху експресията на ET-1 в миокард.

## Материал и методи

Мъжки плъхове Wistar ( $n = 24$ ) бяха разпределени в 2 групи – тренираща (T) и нетренираща (NT). Трениращите плъхове бяха подложени на дозирано системно субмаксимално натоварване на тредмил (70 – 75%  $VO_{2\max}$ ) за 8 седмици. Половината от трениращите (T + F) и от нетрениращите плъхове (NT + F) бяха третирани с блокер на AP Flutamide (15 mg·kg<sup>-1</sup>, разтворен в сусамово олио s.c.), а другата половина с плацеbo. Телесната маса на всяко животно беше определяна с циферблатна везна (ЗАВ, България). Теглото на сърцето беше измервано до 3 мин след декапитацията на животните (лабораторна везна TP512A). Определено беше и съотношението на теглото на сърцето спрямо телесната маса.

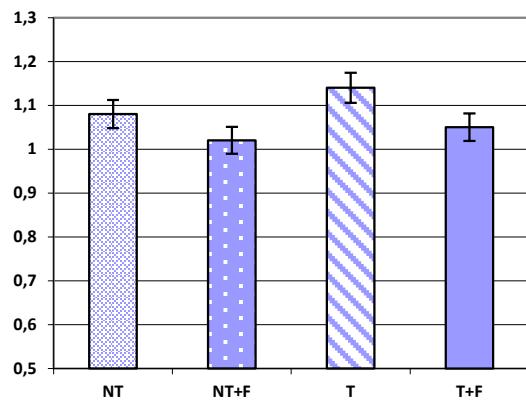
За имуноистохимично изследване бяха взети фрагменти от стената на лява

камера (средната трета). Приложено беше първично антитяло ET-1 (N-8) sc-21625 (Santa Cruz Biotechnology, USA) и беше направен морфометричен анализ на експресията му с помощта на специализиран софтуер “DP-Soft” 3.2 (Olympus, Japan).

## Резултати

### Тегло на сърцето. Съотношение тегло на сърце/телесна маса

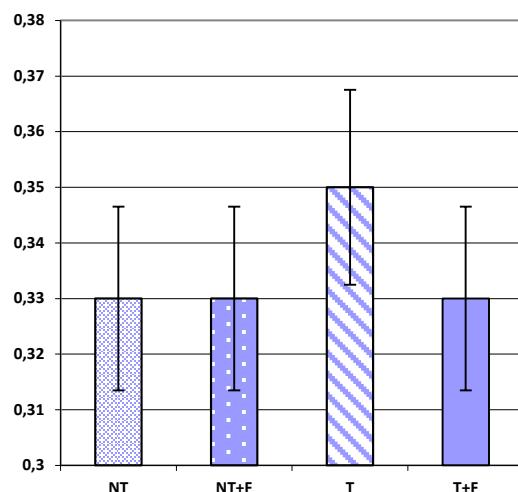
Теглата на сърцата на животните от експерименталните групи в края на експеримента са представени на фигура 1. Не беше установен основен ефект на тренировката върху теглото на сърцето ( $P > 0.05$ ), както и на третирането с AP блокер ( $P > 0.05$ ). Липсаше сигнификантно междуфакторно взаимодействие ( $P > 0.05$ ).



**Фиг. 1.** Тегло на сърцето (g) в края на експеримента

Съотношението на тегло на сърце/телесна маса е представено на фигура 2. Статистическият анализ на съотношението на теглото на сърце/телесна маса не установи основен ефект на тренировката ( $P > 0.05$ ). Не беше установен основен ефект от прилагането на AP блокер ( $P > 0.05$ ). Липсаше сигнификантно

междуфакторно взаимодействие ( $P > 0.05$ ).

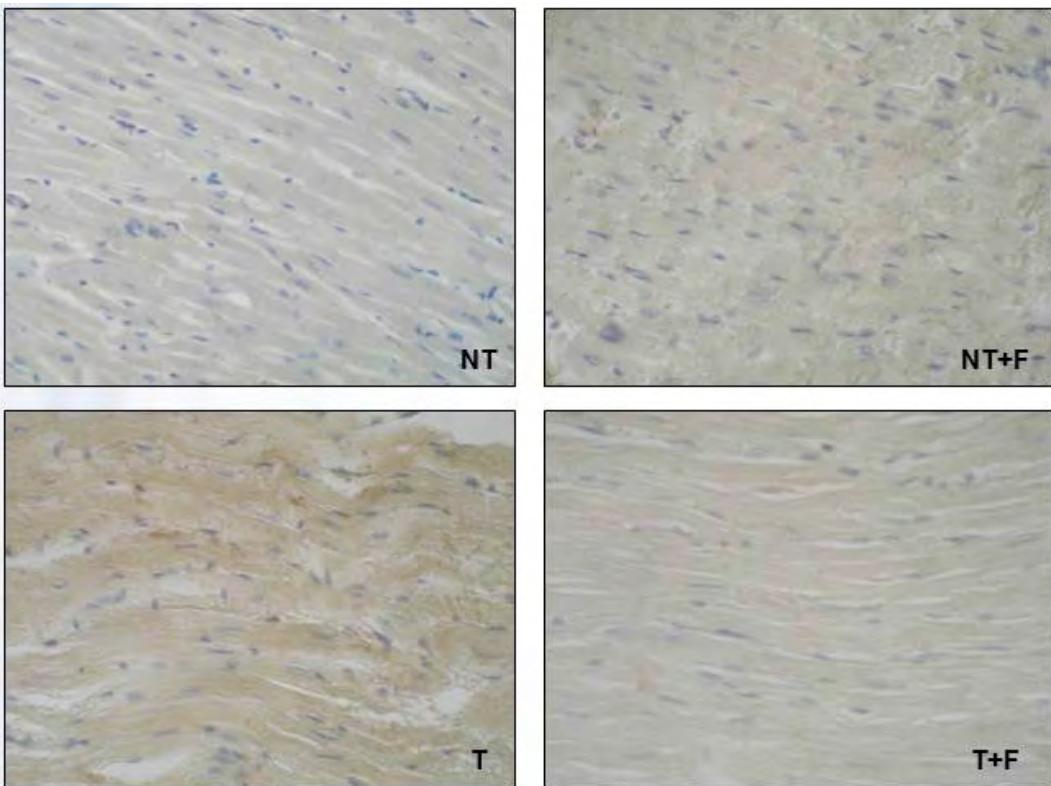


**Фиг. 2.** Съотношение на тегло на сърце/телесна маса в края на експеримента

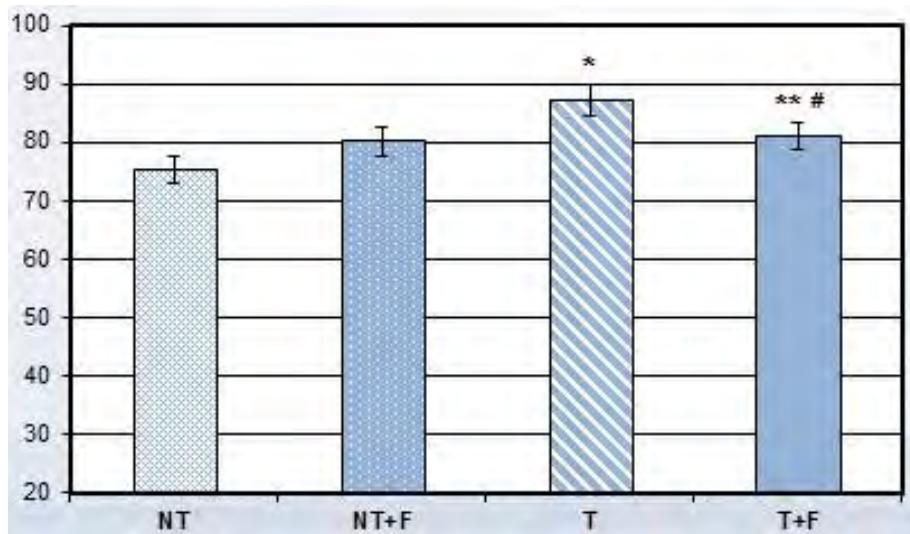
### Ефекти на тренировката за издръжливост и прилагането на AP блокер върху експресията на ET-1 в миокард

Анализът на имуноекспресията на ET-1 показва сигнификантен основен ефект на тренировката за издръжливост. Тренираните животни имаха по-силна експресия на ET-1 в кардиомиоцитите в сравнение с нетренираните ( $84.12 \pm 0.93$  срещу  $77.71 \pm 0.93$ ;  $P < 0.001$ ). Не беше установен основен ефект на Flutamide ( $P > 0.05$ ). Имаше сигнификантно междуфакторно взаимодействие ( $P < 0.001$ ).

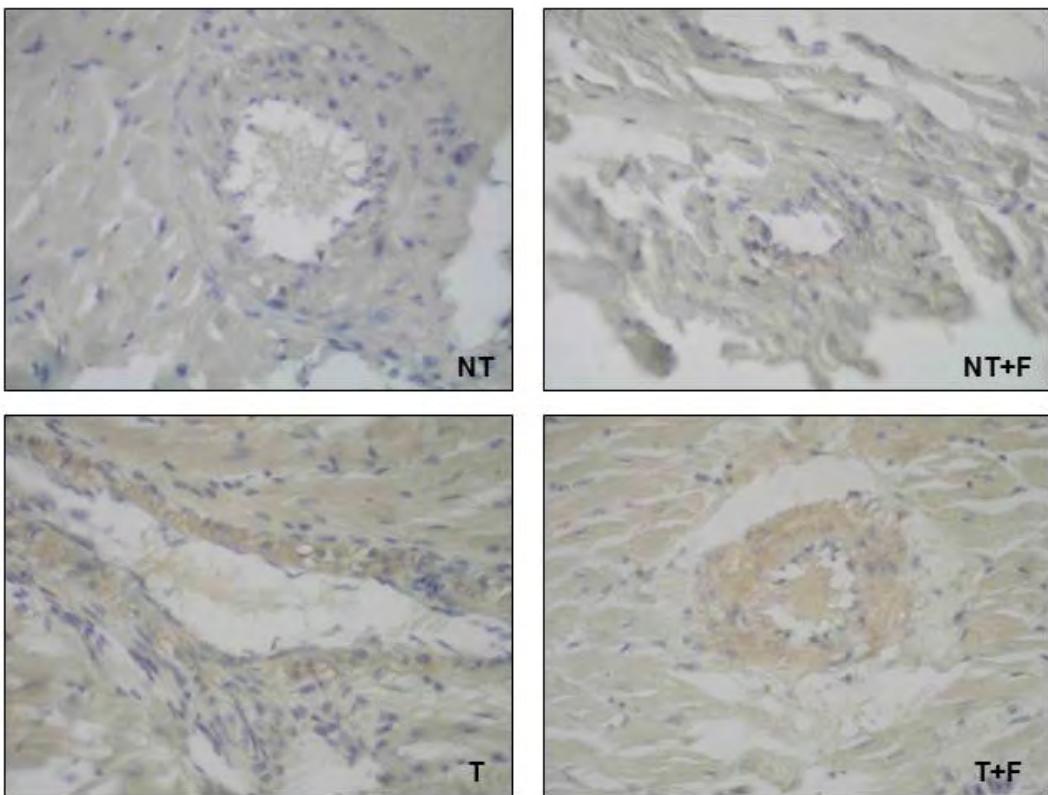
Най-силна имуноекспресия беше отчетена в кардиомиоцити на животни от тренираната група, без прием на Flutamide (T). Прилагането на AP блокер на тренирани животни доведе до понижение на експресията на ET-1 в кардиомиоцитите на група T + F ( $P < 0.05$ ). Въпреки установеното понижение, нивата на ET-1 бяха по-високи, в сравнение с нетренираните животни от група NT ( $P < 0.05$ ).



**Фиг. 3.** Имунореакция ET-1 в кардиомиоцити на животни от експерименталните групи: нетренирани плъхове (NT), нетренирани плъхове, получавали АР блокер (NT + F), тренирани плъхове (T), тренирани плъхове, получавали АР блокер (T + F). Увел. x400



**Фиг. 4.** Интензивност на имуноекспресията на ET-1 (условни единици) в кардиомиоцити на плъхове от експерименталните групи. \* $P < 0.001$ , T срещу NT; \*\* $P < 0.05$ , T + F срещу T; # $P < 0.05$  T + F срещу NT



**Фиг. 5.** Имунореакция за ET-1 в стената на артериоли в сърца на животни от експерименталните групи: нетрениирани плъхове (NT), нетрениирани плъхове, получавали АР блокер (NT + F), трениирани плъхове (T), трениирани плъхове, получавали АР блокер (T + F). Увел. x400

В ендотелни и гладкомускулни клетки (ГМК) от съдовата стена на артериоли от сърце на нетренираните, получавали плацебо плъхове имуноекспресия за ET-1 беше слаба, почти липсваща. Най-силна беше имунореакцията в съдови ГМК от tunica media на артериоли от сърце на тренирани за издръжливост животни, без прием на АР блокер (T). Прилагането на Flutamide на тренираните за издръжливост (T + F) доведе до слабо понижение на експресията на ET-1 в клетките на tunica media на артериолите от сърдечната стена (фигура 5).

### Обсъждане

Средната стойност на съотношението на тегло на сърцето/телесна маса на тренираните за издръжливост животни (T)

беше повищена спрямо тази на нетренираните, без прием на Flutamide (NT) (0.35 срещу 0.33), макар и да не достига статистическа значимост. Този резултат съответствува на данни и от други проучвания, използващи натоварване на плъхове на тредмил за 8 – 12-седмичен период (6, 7). Описаните изменения потвърждават наличието на адаптивен процес по типа на физиологична сърдечна хипертрофия, настъпила вследствие на приложената тренировка за издръжливост.

Получените от нас резултати потвърждават данните и на други автори за тъканната продукция и локална експресия на ET-1 в миоцити, фибробласти и ендотелни клетки (1, 8). Тренировката за издръжливост за 8-седмичен период пре-

дизвика повишение на експресията на ET-1 в кардиомиоцитите в стената на лява камера на опитните животни, което потвърждава данните и на други автори, проучващи ефекта на физическото натоварване върху продукцията на ET-1 (3, 4, 5). При системно физическо натоварване ET-1 спомага за увеличаване на контрактилитета на миокарда, в отговор на повишеното разтягане на камерите и е един от факторите, повлияващи развитието на физиологична сърдечна хипертрофия (1).

Прилагането на АР блокер предизвика понижение на експресията на пептида ET-1 в кардиомиоцитите. Този резултат подчертава необходимостта от наличие на андрогени и техните рецептори за нормалния синтез на ET-1. Тъй като нивата на експресия на ET-1 в тази група (T+F) бяха по-високи от тези в нетренираната, без прием на Flutamide (NT), може да заключим, че продукцията на ET-1 не е изцяло зависима от геномните ефекти на андрогените. Наличието на експресия на ET-1 в кардиомиоцитите насочва за вероятно участие на негеномни механизми на андрогените или за директното въздействие на механичните фактори, които отключват сигнални пътища за синтез на този пептид.

Интерес представлява и установената за пръв път от нас експресия на ET-1 в ГМК на артериоли в миокарда на тренираните животни (без и с прием на АР блокер). Този факт също е в подкрепа на тезата за влиянието на механичните фактори, характерни за системното физическо натоварване, върху продукцията на ET-1 от миоцити (1). В достъпната литература липсват данни за синтез на ET-1 от ГМК от артериоли в миокард. Някои автори обръщат внимание предимно на локализацията на ET-1 в ендо-

телни клетки, които от своя страна повлияват паракринно функцията на съседни структури (8). Получените от нас данни за пръв път показват участието и на ГМК от съдовата стена в адаптационните процеси към повищено физическо натоварване.

### Изводи

Андрогените са необходими за адаптацията на сърцето към системно физическо натоварване, чрез включване на пептида ET-1. Продукцията на ET-1 не е изцяло зависима само от техните геномни ефекти осъществяващи се чрез АР, а вероятно влияние оказват и механични фактори, вследствие на засиления контрактилитет при тренировката. Гладкомускулните клетки от стената на артериолите също участват в адаптационните процеси към повищено физическо натоварване чрез продукция на ET-1.

Проучването е финансирано по проект: „*Роля на андрогените в някои адаптационни промени при тренировка за издръжливост на плъхове*“ № НО-35/2012 към МУ – Пловдив.

### Библиография

1. Drawnel FM, Archer CR, Roderick HL. The role of the paracrine/autocrine mediator endothelin-1 in regulation of cardiac contractility and growth. Br J Pharmacol. 2013; 168:296–317.
2. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988; 332: 411–415.
3. Pikkarainen S, Tokola H, Kerkela R, et al. Inverse regulation of preproendothelin-1 and endothelin-converting enzyme-1beta genes in cardiac cells by mechanical load. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006; 290:R1639–R1645.
4. Greenberg BH. Endothelin and Endothelin Receptor Antagonists in Heart Failure. CHF. 2002; 8:257–261.
5. Iemitsu M, Maeda S, Otsuki T, et al. Time course alterations of myocardial endothelin-1 pro-

- duction during the formation of exercise training-induced cardiac hypertrophy. *Exp Biol Med.* 2006; 231(6):871-875.
6. Moran M, Delgado J, Gonzalez B, et al. Responses of rat myocardial antioxidant defences and heat shock protein HSP72 induced by 12 and 24-week treadmill training. *Acta Physiol Scand.* 2004; 180:157-166.
7. Laughlin MH, Cook JD, Tremble R, et al. Exercise training produces non-uniform increases in arteriolar density of rat soleus and gastrocnemius muscle. *Microcirculation.* 2006; 13(3):175–186.
8. Nunez DJR, Brown MJ, Davenport AP, et al. Endothelin-1 mRNA is widely expressed in porcine and human tissues. *J Clin Invest.* 1990; 85:1537-1541.

#### За контакти

д-р Фанка Гергинска  
катедра „Анатомия, хистология и ембриология“  
МФ, МУ – Пловдив  
моб. 0887752993  
e-mail: f.erginska@abv.bg

# Ретроспективен анализ на резултатите от оперативното лечение на пациентите с протективна илеостомия при ниска предна резекция на ректума

Ганчо Костов<sup>1</sup>, Росен Димов<sup>1</sup>, Валентин Иванов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по специална хирургия, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив; Клиника по хирургия, УМБАЛ „Каспела“

<sup>2</sup>Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Инсуфициенцията на анастомозата след ниска предна резекция остава сериозен проблем в световен мащаб, с честота на усложненията, вариращи между 3 – 20%<sup>[1,2,3]</sup>. Протективната илеостомия е широко използван и доказан метод за протектиране на ниски ректални анастомози<sup>[4]</sup>. Често опитни хирурзи се затрудняват да преценят, при кои пациенти се налага извеждането на протективна илеостомия, което налага спазването на определен алгоритъм. Индикациите за нейното осъществяване са добре познати. Към рисковите фактори, повишаващи вероятността от инсуфициенция на анастомозата, и налагащи извеждането на илеостома са: мъжкият пол, влошен нутритивен статус, кардиоваскуларни нарушения, употреба на стероиди, периоперативна трансфузия на кръвни продукти, неадювантна лъчетерапия и/или химиотерапия, ниска предна резекция<sup>[5,6]</sup>. Използването на протективната илеостомия има доказан положителен ефект върху морбидитета при колоаналната анастомоза, без да предотвратява инсуфициенцията ѝ, но води със себе си и редица негативни фактори като: влошаване качеството на живот, смущения в електролитния баланс, инфекция на ме-

ките тъкани, параколостомални хернии, а при последващата интервенция за нейното затваряне може да настъпят редица усложнения дори и смърт на пациента<sup>[7,8,9]</sup>.

## Цел

Нашата цел е да извършим ретроспективен анализ на индикациите за извеждането на протективна илеостомия при ниска предна резекция, нейния ефект и честота на усложненията при затварянето ѝ.

## Материали и методи

Като материал сме използвали всички пациенти, претърпели предна резекция, по повод ректален карцином с и без изведена протективна илеостомия и последващото ѝ затваряне в УМБАЛ „Каспела“ Пловдив за периода 01.04.2013 – 01.04.2015 година.

## Резултати

През този времеви интервал извършихме ниска предна резекция на ректума при 51 пациенти. От тях – мъже 29 /56.86%/, жени – 22 /43.13%/. Средната възраст при оперираните бе 67.8 ± 5.1/ години. При 42 /82.35%/ от тях извършихме лапароскопска предна резекция, а

при 9 /девет/ 17.64% отворена. Протективна илеостомия изведохме при 6 /шест/ 11.76% пациенти, като се придържахме към установения протокол в клиниката – при ултраниска предна резекция, наличие на голяма туморна формация с проведена неадювантна химио и/или лъчетерапия, но водещ критерий бе пробата за херметичност. При шестимата имахме положителна проба за херметичност. При останалите пациенти, при които херметичността не бе нарушена, наблюдавахме само 1 /един/ 2.22% случай на инсуфициенция на анастомозата с данни за дифузен перитонит, който бе ревизиран с изведена илеостомия. При възстановяването на илеостомите на шестимата, при 1 /един/ 16,66% от тях се наблюдава инсуфициенция на анастомозата с тотален перитонит, въпреки неколократните ревизии пациентът завърши с екзитус. При един пациент /16.66%/ имаше данни за супурация на раната на илеостомното място, следоперативният период протече гладко при останалите.

### **Дискусия**

С подобряването на оперативните техники и използвания инструментариум се създадоха условия за осъществяване на ниски и ултраниски сфинктеросъхраняващи операции при карцином на ректума, което от своя страна води до повишаване честотата на инсуфициенция на анастомозата<sup>[10]</sup>. Най-честите причини, водещи до нея, са нарушеното хранене на аноректалния остатък, наличие на напрежение, акумулация на ексудат в малкия таз, водеща до инфициране на анастомозата<sup>[11]</sup>. Средният болничен престой на оперираните с предна резекция бе 8.24 дни /5 – 43 дни/. Идеалното

време за възстановяване на протективните илеостомии е 8 – 12 седмици след извеждане<sup>[12,13]</sup>. При нашите пациенти средното време за затваряне бе 9 седмица /8 – 11 седмица/. Средният болничен престой 9 дни /6 – 23дни/. Честотата на инсуфициенция на ниските анастомози по световна статистика е между 1% – 24%<sup>[14,15]</sup>. При затварянето на илеостомите усложнения в следоперативния период наблюдавахме при двама болни, като при единия имахме супурация на оперативната рана на стомното място. Средната честота на леките усложнения в постоперативния период по литературни данни е 11.4 – 33.8%<sup>[16,17]</sup>. При другия пациент, наблюдавахме инсуфициенция на анастомозата, като въпреки приложените неколократни ревизии завърши с екзитус. Нашите резултати показват по-висока честота на усложненията при затварянето на протективните илеостомии в сравнение с докладваните в литература<sup>[18-22]</sup>. Тези резултати пораждат въпроса, защо е необходимо извеждането на протективна илеостомия при ниските предни резекции, когато тяхното затваряне е обременено със значително голяма честота на усложненията, а същевременно ползата от тях е намаляване честотата на усложненията от страна на ниските колоректални анастомози, без да предотвратяват инсуфициенцията им. Поради тази причина в клиниката ни извеждаме протективна илеостомия, при наличието на изброените по-горе рискови фактори и задължително след положителна проба за херметичност.

### **Заключение**

Извеждането на протективна илеостомия при предна резекция на ректума има своите показания за извършване.

Преимущественото намаляване на морталитета в следоперативния период при нейното използване в никакъв случай не трябва да наклонява везните в полза на снижаване на критериите за прилагане. При затварянето на илеостомията, което по своята същност е още една оперативна интервенция с голям обем и сложност, се наблюдава голяма честота на усложненията със значим морбидитет и морталитет.

### **Библиография**

1. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairi G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 1157-1168 [PMID: 11531861 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x]
2. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, Harling H. Anastomotic leakage after curative anterior resection for rectal cancer: short and long-term outcome. *Colorectal Dis* 2010; 12: e76-e81 [PMID: 19438879 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01935.x]
3. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, Tschemelitsch J. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 592-598 [PMID: 18571620 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.10.023]
4. Rolandelli RH, Roslyn JJ (2001) Colon and rectum. In: Sabiston Textbook of Surgery (ed. Townsend CM), pp. 929-73. WB Saunders, Philadelphia, PA.
5. Jung SH, Yu CS, Choi PW, Kim DD, Park IJ, Kim HC, et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:902-908.
6. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg*. 1998;85:355-358.
7. Courtier R, París D, Silva CA, Gil MJ, Pascual M, Alonso S, et al. Clinical results of loop ileostomy closures in rectal cancer surgical patients. Effect of chemotherapy in the waiting period. *Cir Esp* 2010; 88(5):308-1
8. Thalheimer A, Bueter M, Kortuem M, Thiede A, Meyer D. Morbidity of temporary loop ileostomy in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(7):1011-7.
9. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg*. 1998;85:355-358.
10. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenborg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 211-216 [PMID: 15584062 DOI: 10.1002/bjs.4806]
11. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg* 2005; 241: 465-469 [PMID: 15729069]
12. Bakx R, Busch OR, Bemelman WA, Veldink GJ, Slors JF, Van Lanschot JJ. Morbidity of temporary loop ileostomies. *Dig Surg* 2004; 21: 277-81.
13. Perez RO, Habr-Gama A, Seid VE, Proscurshim I, Sousa AH Jr, Kiss DR, Linhares M, Sapucahy M, Gama-Rodrigues J. Loop ileostomy morbidity: timing of closure matters. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1539-45.
14. Bokey EL, Chapuis PH, Fung C, Hughes WJ, Koorey SG, Brewer D, Newland RC. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 480-6.
15. Tuson JR, Everett WG. A retrospective study of colostomies, leaks and strictures after colorectal anastomosis. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5: 44-8.
16. Wong KS, Remzi FH, Gorgun E, Arrigain S, Church JM, Preen M, et al. Loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy: outcome in 1,504 patients. *Dis Colon Rectum* 2005;48(2):243-50.
17. Flikier-Zelkowicz B, Codina-Cazador A, Farrés-Coll R, Olivet-Pujol F, Martín-Grillo A, Pujadas-de Palol M. Morbidity and mortality associated with diverting ileostomy closures in rectal cancer surgery. *Cir Esp* 2008;84(1):16-9.
18. Phang PT, Hain JM, Perez-Ramirez JJ, Madoff RD, Gemlo BT. Techniques and complications of ileostomy takedown. *Am J Surg* 1999; 177: 463-6.
19. Adang EM, Engel GL, Rutten FF, Geerdes BP, Baeten CG. Cost-effectiveness of dynamic graciloplasty in patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 725-34.
20. Wong KS, Remzi FH, Gorgun E, Arrigain S, Church JM, Preen M, Fazio VW. Loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy: outcome in 1,504 patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 243-50.
21. Garcia-Botello SA, Garcia-Armengol J, Garcia-Granero E, Espí A, Juan C, Lopez-Mozos F, et al. A prospective audit of the complications of loop ileostomy construction and takedown. *Dig Surg* 2004;21:440-6.
22. Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Complications of construction and closure of temporary loop ileostomy. *J Am Coll Surg* 2005;201:759-73

# Възможности на звуковата препарация при възстановяване на ендодонтски лекувани зъби с радикуларен щифт

Стилиян Христов<sup>1</sup>, Стоян Янков<sup>1</sup>, Светлин Александров<sup>1</sup>, Женя Койнова<sup>2</sup>,  
Цветелина Загорска<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

След ендодонтско лечение промените в зъбните тъкани са необратими. Загубата на дентиново ядро ги прави склонни към фрактури и компрометиране на лечението. Във възстановителните процедури често се използват вътрекоренови щифтове, които по-скоро не подсилват корена, а „закотвят“ пънчето [5], което е основа на бъдещото възстановяване. За създаване на щифтово ложе при препариране на коренови канали се използват инструменти с кръгло сечение, задвижвани от класически ротационни наконечници. Зъбните корени обаче имат овално до силно сплеснато сечение. Това води до прекомерно отнемане на дентин от апоксимальните коренови стени, особено при опит за по-дълбоко проникване в корено-каналната система.



Сн. 1. Срез на корена в щийката, средата и апикалната трета



Сн. 2. Напречен срез на обработен на коренов канал с класически ротационен инструмент



Сн. 3. При опит за по-дълбоко проникване в канала с класически ротационен инструмент, полученната препарация води до прекомерно отнемане на дентин

## Цел

Целта на настоящата презентация е да се представи разработен звуков накрайник за препарация на коренови канали, както и получените първи резултати на адаптиран аналогичен фиброщифт.

## **Материали и методи**

Формата на накрайниците разработихме съобразно кореновата анатомия. Комплекта се състои от три инструмента – пилотен, оформящ и завършващ препарацията. Работната част е покрита с диамантени кристали. Разработен е протокол за работа с тях.



**Сн. 4.** Звукови наконечник



**Сн. 5.** Експериментални накрайници за звуков наконечник

## **Резултати**

В резултат на изработеният звуков накрайник бяха препарирани еднокоренови зъби. В полученото ложе се адаптира аналогичен фиброкомпозитен щифт.



**Сн. 6.** Прототип на фиброкомпозитен щифт



**Сн. 7.** Адаптираният в препарираното със звуков накрайник ложе прототип

## **Дискусия**

Класическите методи за препарация на коренови канали имат редица недостатъци. Те използват ротационни инструменти. Сечението на кореновите канали е овално към приплеснато. Звуковите накрайници за препарация използват осцилиращи движения. Това позволява формата им максимално да се доближава до анатомията на кореновите канали.

## **Изводи**

Експерименталният накрайник за звуков наконечник дава възможност за анатомичнообразена и антиротационна форма на препарацията. Това също дава възможност да се разработи стандартен щифт от фиброкомпозит, съответстващ на препарацията. Създаденият от нас фиброкомпозитен щифт отговаря на окончателно формирация инструмент, а това е предпоставка за максимална и точна адаптация на щифта към кореновите стени.

Проучването е финансирано от МУ – Пловдив по СДП-06/2014

## **Библиография**

1. Тодоров, Г., Хр. Кисов, Е. Попова, А. Влахова, Ст. Христов. Инструмент за изработване на зъбни канали за анатомични щифтови изграждания. Свидетелство за полезен

- модел 1808 / 03.02.2014.
2. Тодоров, Г., Хр. Кисов. Приложение на фиброшифтовете в протетичната стоматология. – СДК и НУС, 12, 2013, 3, 73–76.
  3. Akkayan, B., T. Gülmез. Resistance to fracture of endodontically treated teeth restored with different post system. – *J. Prosthet. Dent.*, 87, 2002, 4, 431-437.
  4. Chang, JWW et al. Evaluation of fiber post-supported restorations under simulated occlusal loading. – *J. Prosthet. Dent.*, 108, 2012, 3, 158-164.
  5. de Oliveira, J. A., et al. Fracture resistance of endodontically treated teeth with different heights of crown ferrule restored with prefabricated carbon fiber post and composite resin core by intermittent loading. – *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 106, 2008, 5, e52-e57.
  6. Khabbaz, M. G., Kerezoudis, N. P., Aroni, E., Tsatsas, V. Evaluation of different methods for the root – end cavity preparation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 98, 2004, 2, 237-242
  7. Massironi, D. Optimizing the prosthetic margin with sonic instrumentation. *Dent. Today* 30, 2011, 2, 152, 154-155.

# Създаване на експериментална постановка за фотометрично изследване на антропометрични зависимости в сагитална и трансверзална равнина в анфас и профил

*Стеван Златев<sup>1</sup>, Рада Казакова<sup>1</sup>, Виктор Хаджигаев<sup>1</sup>,  
Веселин Петров<sup>2</sup>, Ангелина Влахова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

## Увод

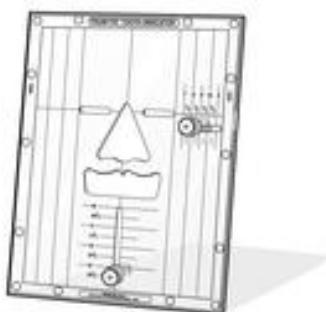
При сложни протетични случаи, свързани с пълна рехабилитация на фронталния сегмент на съзъбието, често са загубени ориентирите за форма и големина. Възстановяването на такива дефекти с различни видове подвижни и неподвижни конструкции, разчита на използване на различни антропометрични ориентири – биоконстанти, които не се повлияват от загубата на зъбите, както и от други фактори, като например възраст. За да се подпомогнат практикуващите при оценката на тези зависимости, са предложени различни уреди. (Фиг. 1, Фиг. 2) Чрез използването им се определят различни параметри, свързани с естетичният аспект на бъдещото възстановяване. Така например с клинометъра предложен от D. A. Behrend, представляващ разграфено хоризонтално и вертикално прозрачно фолио, се преценява наличие на асиметрии в хоризонтална и вертикална посока (1). Информацията се предава на зъботехника чрез второ – лабораторно разграфено фолио, което се монтира на артикулятора. За да се позиционира клинометъра, се използва лицева дъга. Друг подобен апарат е Trubyte предложен от Leon William (2, 3). Спо-

ред автора чрез определяне на дължината и ширината на лицето и спазване на правилото 16:1 много лесно и бързо могат да се изберат подходящи по големина зъби. Специалните отвори на инструмента помагат и при регистриране на формата на главата, както и съблудаване на успоредности между различни хоризонтални и вертикални ориентири. Въпреки безспорните им качества, тези уреди имат и редица недостатъци. При желание за използване на клинометър е необходимо задължително да се работи с лицева дъга, чието позициониране отнема време. Предаването на пълната информация на зъботехника може да стане само чрез fotosнимка с фиксиран клинометър пред лицето на пациента, което може да доведе до грешки в позиционирането на фотоапарата. Подобен е проблем и при използване на вторият тип апарат. За да се елиминират недостатъците на двете устройства е необходимо, както фиксиране както на главата на пациента, така и на фотоапарата.

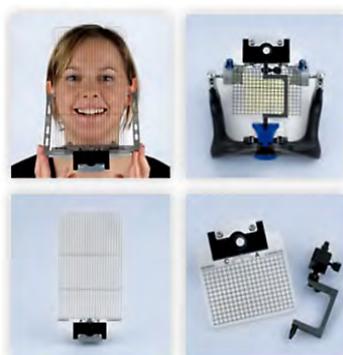
## Цел

Целта на настоящото изследване е да предложи разработена установка за пручване и установяване на различни ант-

ропометрични зависимости, които да подпомогнат планирането на протетично лечение.



**Фиг. 1.** TRUBYTE на J. Leon William

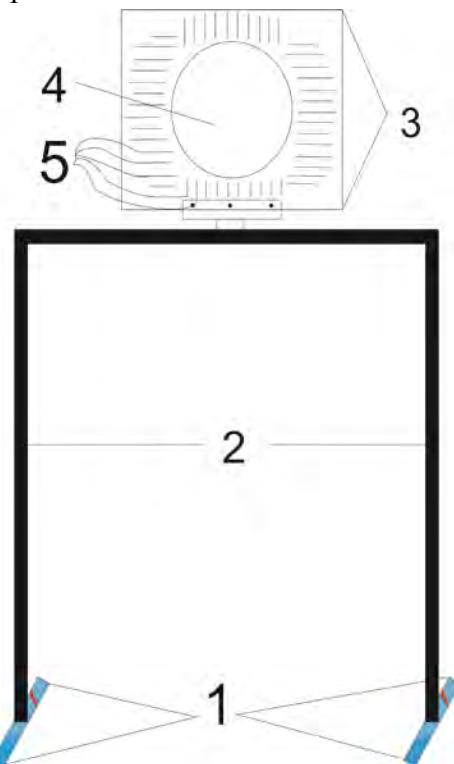


**Фиг. 2.** Clinometer на D. A. Behrend

#### Материал и методи

Предложената от нас установка (Фиг. 3) за проучване на антропометрични зависимости, свързани с протезирането, се състои от няколко части – поставка, рамка, подбрадник, фотоапарат с „твърд“ обектив и статив с вграден нивелир за две равнини. Поставката е изработена от стоманена сплав. Чрез нея рамката се фиксира в положение перпендикулярно на пода на помещението. Поставката има закрепващ елемент в горната си част и четири опори, осигуряващи стабилност на установката по време на изследването. Рамката представлява квадратна плоскост, изработена чрез лазерно разкряяване. В центъра си има овален отвор. Подбрадникът е изработен от кондензационен силикон. Той може

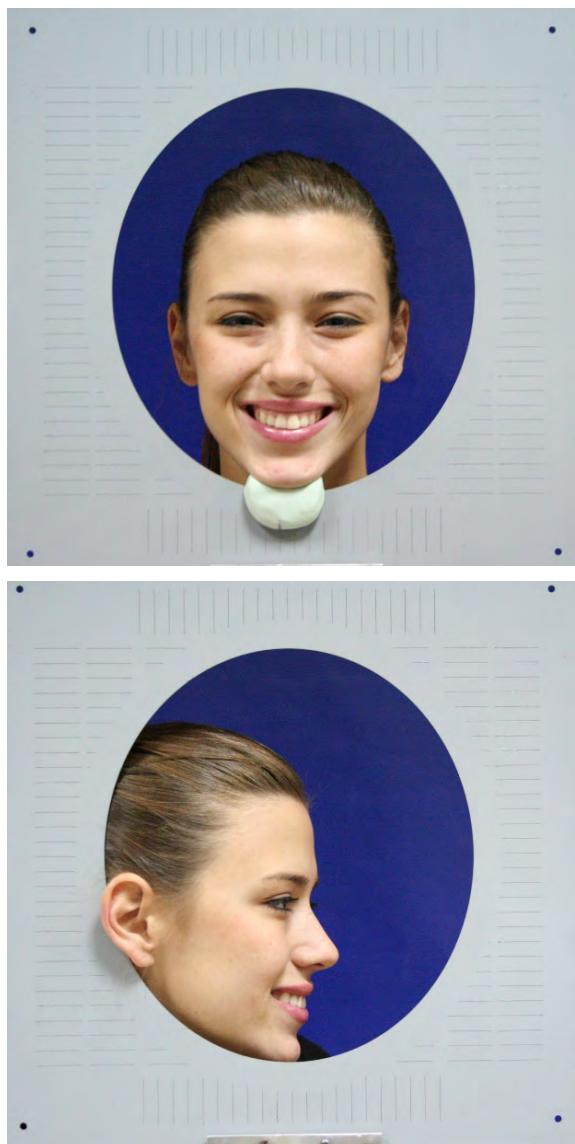
да се изработва индивидуално или да се използва при няколко изследвани лица след адекватна дезинфекция. Позицията на изследваното лице се регулира чрез стол с нагласяма височина, който е част от оборудването във всеки един стоматологичен кабинет. Стативът се фиксира на определен разстояние от рамката, така че тя да се обхваща изцяло във полето на на фотоапарата. Главата на статива се нивелира така, че обективът е успореден на пода на помещението, а центърът му се проектира в средата на овала на рамката. Фотометричното изследване се осъществява чрез направата на поредица от снимки в профил и анфас, които се обработват в програма за графична обработка – Image J. Чрез статистически анализи се извличат общовалидни закономерности.



**Фиг. 3.** Схема на експериментална установка за фотометрично изследване. 1 – четири опори, 2 – поставка, 3 – рамка, 4 – овален отвор, 5 – хоризонтални и вертикални разрези

## Резултати

В резултат на създаването на установката и разработването на методика за фотометрично изследване на анфас и профил бяха направени снимки на 100 човека пожелали да вземат участие. (Фиг. 4, Фиг. 5)



**Фиг. 4, 5.** Снимки във анфас и профил. Рамка с хоризонтални и вертикални разрези, силиконов подбрадник

## Обсъждане

Фотометрините изследвания имат редица преимущества пред алтернативни методи за снемане на антропометрични

ориентири (4, 5). Проучването става с минимален ангажимент за изследваното лице, тъй като снимките се правят за кратко време. Предложената от нас установка позволява позиционирането на главата на пациента във фиксирана позиция, като същевременно интересуващите ни зони остават изцяло открити, благодарение на овалния отвор. Размерите му, са изработени чрез удвояване на средните стойности, измерени за ширина и височина на главата за населението на България през 2005 година (6). Върху областта около отвора са направени хоризонтални и вертикални разрези с разстояние 2 см. Това позволява възпроизвеждост на снимките преди, по време на и след лечението. Разграфяването на рамката и еднаквата позиция на пациента дават възможност за реални измервания върху изследваното лице. При употребата на силиконовия подбрадник при повече от един изследвани лица използваме метода за фотодинамична дезинфекция (7). Дистанцията, на която ще се постави фотоапарата, зависи от фокусното разстояние на обектива, който се използва. Препоръчва се DSLR – огледално-рефлексен или SLR – безогледален фотоапарат с „твърди“ обективи за макро или портретни снимки. Благодарение на това се осигурява еднакво разстояние между изследваното лице и апаратата, което улеснява последващите изчисления. В нашите изследвания използваме 50мм портретен обектив на Canon. Добре е при направата на снимки да се използва отдалечен спусък, чрез който се елиминира нежеланото преместване на фотоапарата, получено от натиска на вградения такъв. Програмата Image J е със лиценз за свободна употреба, с лесен за употреба интерактивен дизайн (8). Изпозването на

тази софтуерна платформа намалява себестойността на установката и скъсява времето за обучение на изследователя. Сред функциите на програмата са определяне на успоредности, ъгли и реални измервания върху заснети обекти. Отпада необходимостта от ръчно пренасяне на данните и чертаенето на схеми, по които да бъде ориентиран зъботехникът. Преимущество по отношение на архивирането и изпращането е изцяло цифровия вид на информацията.

### **Изводи**

Предложеният от нас метод и разработената установка за фотометрично изследване отговарят на принципите на ергономията и ефикасността. Прилагането на получените резултати в практиката би улеснило вземането на окончателно решение при протезиране на комплексни случаи.

### **Библиография**

1. Shannon JL, Rogers WA. Communicating patients' esthetic needs to the dental laboratory. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1991;65(4):526-8.
2. LaVere AM, Marcroft KR, Smith RC, Sarka RJ. Denture tooth selection: An analysis of the natural maxillary central incisor compared to the length and width of the face. Part I. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1992;67(5):661-3.
3. LaVere AM, Marcroft KR, Smith RC, Sarka RJ. Denture tooth selection: An analysis of the natural maxillary central incisor compared to the length and width of the face: Part II. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1992;67(6):810-2.
4. Augsburger RH. Occlusal plane relation to facial type. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1953;3(6):755-70.
5. Behrend DA, Harcourt JK, Adams GG. Choosing the esthetic angle of the face: experiments with laypersons and prosthodontists. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2011;106(2):102-8.
6. Yordanov Y, A. Nacheva, S. Tornjova, N. Kondova, Z. Filcheva, Ts. Kazakova, L., Kavgasova RS, B. Dimitrova, E. Lazarova, D. Topalova, L. Yordanova. Basic Anthropological Data of the Bulgarian Population at the end of the XX-th Century. *Journal of Anthropology* 1999;2: 19-28.
7. Vlahova A, Kissov, Chr., Popova, E., Kazakova, R., Todorov R., Photodynamic method of denture disinfection. *Paripex-Indian Journal of Research*. 2014(12):95-6.
8. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Meth*. 2012;9(7):671-5.

# Информираност на лекарите по дентална медицина относно оралното здраве при активно спортстващи деца и юноши

A. Атанасовски<sup>1</sup>, B. Кондева<sup>1</sup>, B. Стоева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Детска дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по епидемиология и медицина на бедствените ситуации, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Съвремените тенденции и препоръки акцентират физическите упражнения, като задължителен елемент от здравословния начин на живот. (1, 2)

Въпреки заседналото ежедневие, голям брой деца и подрастващи вземат участие в професионалната или рекреативната сфера на спорта. (3) Физическата активност повлиява в положителен аспект състоянието на човека, но в литературата, се коментират и рисковите фактори свързани с активния и професионален спорт (4). Всяка професионална среда крие своите рискове: стриктните програми, натоварващите тренировки, хранителните режими са част от ежедневието на тези деца (5). Тези рискови фактори повлияват както общия статус и здраве, така оказват влияние и върху оралното здраве. Хранителните навици и диетичните програми оказват пряко влияние върху оралната среда. (6)

## Цел

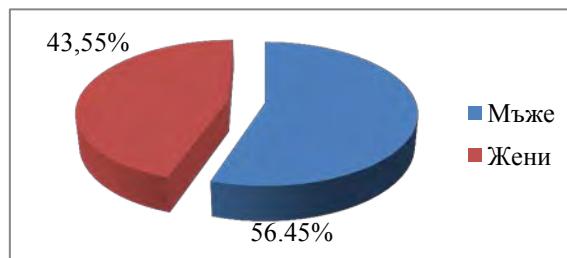
Целта на това проучване е да се установи степента на информираност на денталните лекари относно връзката орално здраве и активно спортстващи деца и юноши.

## Материал и методи

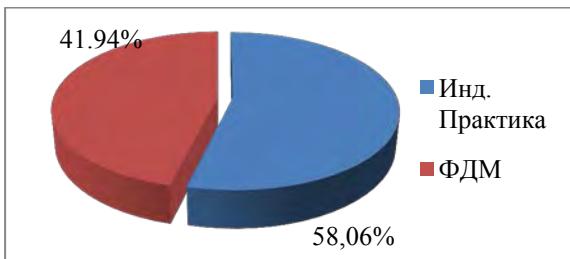
Обект на наблюдение в проучването са 61 лекари по дентална медицина от град Пловдив. Провежда се пряка анкета включваща 6 въпроса относно пола и месторабота, въпроси за информираността на анкетираните относно връзката спорт и орално здраве. Един от въпросите съдържа повече от един отговор. При отрицателен отговор на третия въпрос от страна на анкетираните, участниците спират с попълването на анкетата. Данните са статистически обработени чрез програмен пакет SPSS v. 17.

## Резултати и обсъждане

Разпределението на анкетираните по пол е равномерно, относителните дялове на жените са 43,55%, на мъжете 56,45% (фиг. 1).



Фиг. 1. Относителни дялове на анкетираните по пол



**Фиг. 2.** Относителни дялове на анкетираните по месторабота

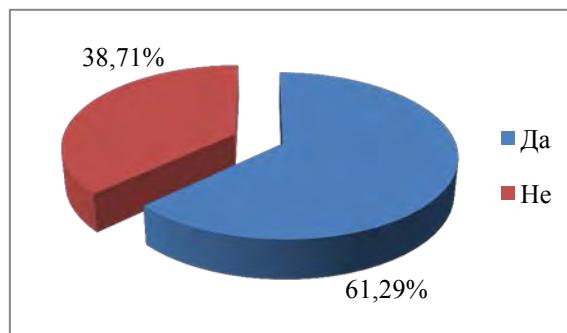
Резултатите от изледването показват че 58,06% от анкетираните работят в индивидуални практики, а останалите 41,94% работят като преподаватели в факултета по дентална медицина (фиг. 2).

Приблизително тридесет и осем процента от анкетираните са посочили, че не са информирани относно връзката орално здраве и активно спорттуване и спират участието в анкетата. Останалите 61,29% са дали положителен отговор и поради което отговарят на следващите въпроси (фиг. 3).

Положителния ефект от спорта върху оралното здраве посочват 52,64% от анкетираните, 34,21% считат, че професионалното спорттуване оказва отрицателен ефект, а 13,15% не са запознати с ефекта на спорта върху оралното здраве. Анализыт на резултатите показва, че има статистическа значимост на разликите ( $u = 3,49$   $p < 0,001$ ) (Фиг. 4).

Най-висок е относителния дял на травмите на твърди зъбни тъкани посочени като усложнение, последвано от

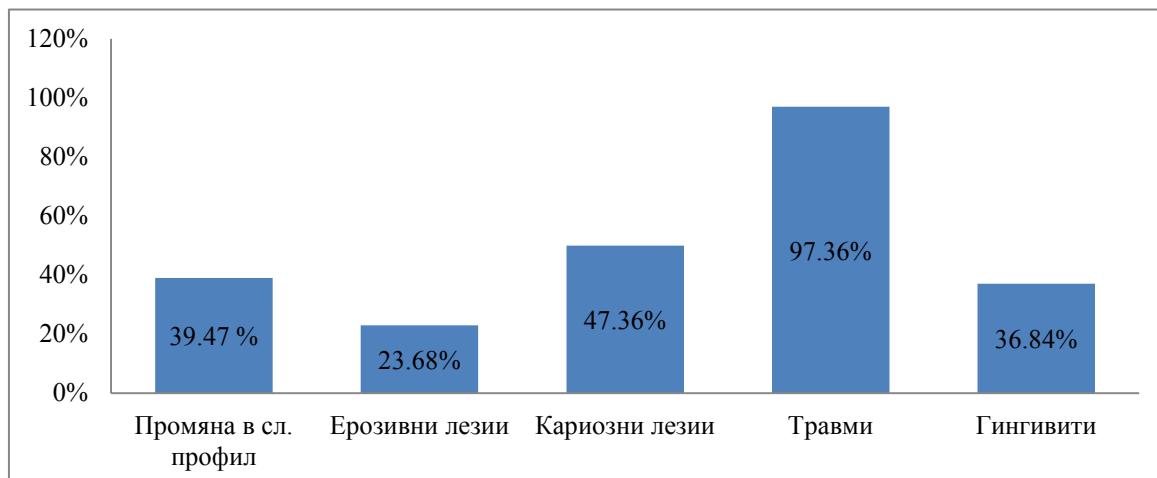
кариозните лезии. Най-нисък е относителния дял на анкетираните посочили ерозиите като усложнение при активно спорттуване, при съпоставяне на данните с другите отговори се установява статистическа значимост на разликите ( $p < 0,001$ ) (Фиг. 5).



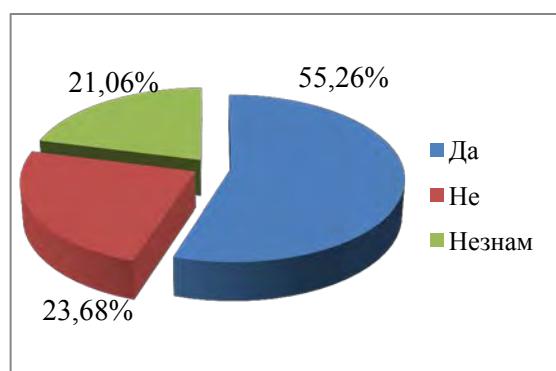
**Фиг. 3.** Относителни дялове за информираността по връзката орално здраве и активно спорттуване



**Фиг. 4.** Относителни дялове относно ефекта от активното спорттуване върху оралното здраве



**Фиг. 5.** Относителни дялове на орални прояви при активно спортuvане



**Фиг. 6.** Относителни дялове относно информираността за процентите

Най-голям 55,26% е относителния дял на денталните лекари които са лекували пациенти активни спортсти, при съпоставяне на резултатите от другите отговори се установява статистическа значимост на разликите ( $u = 2.39$ ;  $u = 2.13$ ;  $p < 0.05$ ). 23,68% посочват, че не са имали такива пациенти, а 21,06% не знаят или не се информирани (Фиг. 6).

В световната литература съществуват проучвания за познанията на спортуващите относно връзката на спорта и оралното здраве, но липсват данни за информираността на денталните лекари.

В проучвания на Anand Prabhu и кол. се съобщава, че травматични дентални наранявания (TDI) представляват серио-

зен здравен проблем, относно риска от възникването и разпространението им при активното спортуващите деца. Младите които активно участват в спорта са с най-висок риск за възникване травматични увреждания на фронталните зъби. TDI са по-разпространени при непрофесионалното спортуване, за разлика от професионалното (7). Резултатите от нашето изследване показват че лекарите по дентална медицина имат познания че травматичните увреждания са най-често срещаното усложнение при спортуващи.

*Sepet E. и Aren G провеждат изследване за информираността на спортуващите за риска от травматични увреждания. 41.1% от анкетираните са запознати със съществуваща рисков. Една втора от анкетираните са запознати с видовете защитни средства. Данните от проучването показват, че едва 11.2% от анкетираните ползват препазни средства (8)* Информацията от тези проучвания е важна за лекарите по дентална медицина с цел препоръка и превенция на травматичните увреждания.

В световната литература съществуват данни за връзката на хранителния режим

и ерозиите като орални усложнения (9). Най-нисък е относителния дял на ерозите като орални усложнения посочени от анкетираните в нашето проучване. Добре известно е, че слюнченния поток и състав може да бъде повлиян от натоварено спортуване, което индуцира дехидратация. Дехидратацията и сухотата в устата по време на спортуване потенцират кариесогенния ефект на въглехидратите както и ерозивния ефект на ацидните напитки с намалянето отделено количество слюнка, и следователно променените защитни възможности (10).

### **Изводи**

Съобразно с мащаба на участието на децата в спортните занимания денталните лекари показват ниско ниво на информираност, приблизително една трета от анкетираните не са запознати с тази връзка. Тези които са запознати с връзката не дават пълна информация за оралните прояви и усложненията.

### **Библиография**

1. Patel, Dilip R., Donald E. Greydanus, Helen D. Pratt. "Youth sports: More than sprains and strains." Contemporary Pediatrics Mar. 2001 45. Academic One File. Web. 6 Mar. 2016.
2. Mason V. Young people and sport in England, 1995 pp. 181 pp.; 71 pp.
3. Matthias Kunz. 265 million playing football Fifa Magazine, 2007:10-5.
4. Malina, Robert M. Early Sport Specialization: Roots, Effectiveness, Risks Current Sports Medicine Reports, 2010; 9 (6):364-71.
5. Griffin A, V. Unnithan. Overtraining in child athletes Journal of Bodywork and Movement Therapies, 1999; 3(2): 92-6.
6. Moynihan P. Public Health Nutrition, 2004; 7 (1A): 201-206.
7. Prabhu A., A. Prasad Rao, M. Govindarajan, V. Reddy, R. Krishnakumar. Atributes of dental trauma in a school population with active sports involvement. Asian J Sports Med. 2013 Sep; 4(3): 190–194.
8. Sepet E, A. G. Dogan, O. Onur, P. Erdem A. Knowledge of sports participants about dental emergency procedures and the use of mouthguards. Dent Traumatol. 2014 Mar 5
9. Meurman JH. Experimental sports drinks with minimal dental erosion effect Scand J Dent res 1990 98: 120-8
10. Mulic A, Tveit A, Songe D, et al. Dental erosive wear and salivary flow rate in physically active young adults. BMC Oral Health 2012;12:8.

# Оценка на познанията на медицинските и денталните специалисти относно клинико-епидемиологичните характеристики на Легионерската болест

---

B. Стоева<sup>1</sup>, A. Кеворкян<sup>1</sup>, P. Райчева<sup>2</sup>, И. Томова<sup>3</sup>, A. Атанасовски<sup>4</sup>, B. Кондева<sup>4</sup>, Й. Стоилова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по епидемиология и медицина на бедствените ситуации, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Социална медицина и обществено здраве“, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

<sup>3</sup>Национална референтна лаборатория „Особено опасни бактериални инфекции“, НЦЗПБ, София

<sup>4</sup>Катедра „Детска дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Легионерската болест (ЛБ) е сравнително нов проблем в медицината – от 1976 г., когато е регистриран взрив от тежко протичаща пневмония сред участници в 58-ия ежегоден конгрес на Американския Легион в Bellevue-Stratford Hotel, Филаделфия (САЩ) (1). Предполага се, че инфекцията се е разпространила от замърсяване на водата в климатичната система на хотела. От участващите над 2000 легионери, повече от 130 са хоспитализирани и 29 завършват летално. Интензивните епидемиологични и микробиологични проучвания, продължили шест месеца, довеждат до идентификация на причинителя и изясняване на вероятните механизми на предаване. *Legionella spp.* са широко разпространени в естествени условия (вода и почва), но имат склонност да се поселят във високи концентрации в изкуствени водоеми и системи, създадени от човек. Различните медицински и дентални манипулации, свързани с формиране на фин воден аерозол, при използване на водно-

въздушни спринцовки, вани и душове за хидротерапия, устройства за овлажняване на въздуха, ултразвукови скалери и турбии в оперативната стоматология и др. представляват потенциален рисък, както за пациенти, така и за персонал (1-4).

През изминалите вече четири десетилетия в света са натрупани много данни относно екологичните, епидемиологичните и лабораторните характеристики на *Legionella pneumophila*, както и за клиничните форми на проявление – Легионерска болест и Понтиак треска.

Проучванията от нас започват от началото на 80-те години на XX век:

- 1981 г. – първото изолиране на легионели от повърхностни води в Европа е от термално езеро до гр. Велинград от А. Томов (5,6);
- 1981 г. – първи серологично потвърден случай на легионелоза в България от А. Томов (7);
- 2003 г. – първият културелно доказан случай на ЛБ от И. Томова (златен диагностичен стандарт) (8)

- 2005 г. – ЛБ е включена в списъка на заболяванията, подлежащи на задължително съобщаване и регистрация (Наредба № 21 от 18 юли 2005 г. за реда за регистрация, съобщаване и отчет на разните болести. ДВ бр. 62, 2005).

### **Цел**

Да се проучи и анализира познанието на студенти и специалисти по медицина и дентална медицина относно клинико-епидемиологичната характеристика на Легионерската болест, за да се изведат насоки при обучението им, както и при следдипломната квалификация.

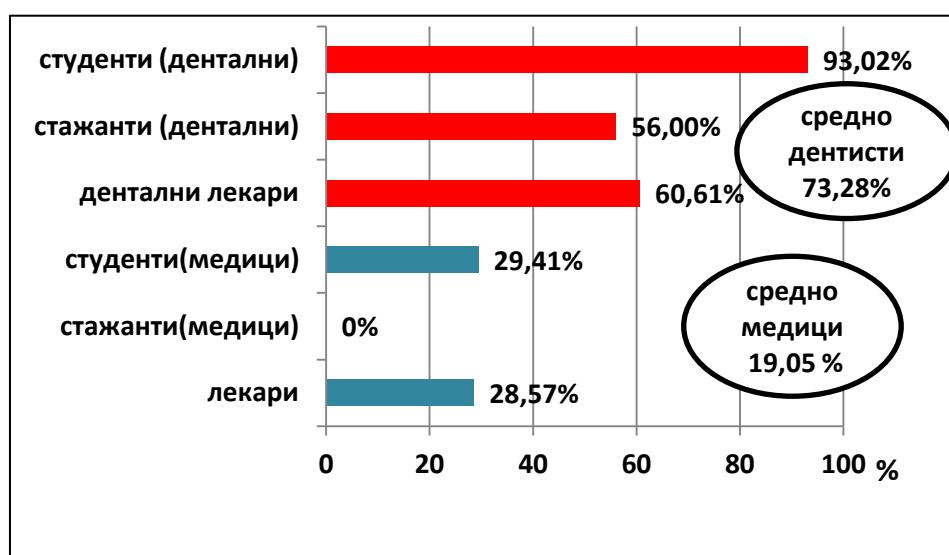
### **Материал и методи**

Анкетирани са 185 студента и работещи в сферата на здравеопазването 21 лекари, 29 стажант-лекари, 34 студента по медицина, 33 дентални лекари, 25 стажанти по дентална медицина и 43 студента по дентална медицина) от гр. Пловдив. Данните са събрани чрез пряка индивидуална анонимна анкета, разработена специално за проучването, включваща 16 затворени въпроса тип „меню“ с

възможност за повече от един верен отговор. Проучването е проведено в гр. Пловдив през месец януари – февруари 2015 г. Използвани са дескриптивна статистика и непараметричен метод за проверка на хипотези – тест на Pearson ( $\chi^2$ ).

### **Резултати и обсъждане**

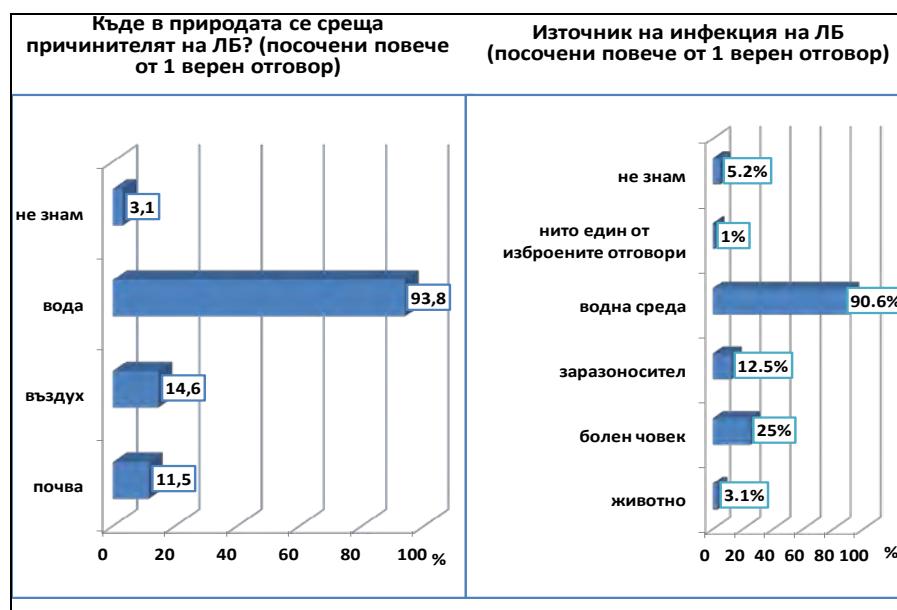
Първият въпрос в анкетата се оказа стоп-въпрос за 90 (48.65%) от участниците, които категорично отговарят, че не познават клиниката и епидемиологията на заболяването и прекратяват попълването на анкетата (фиг. 1). Доказва се асоциативна връзка между наличието на познание относно ЛБ и професионалната категория на анкетираните (Pearson  $\chi^2 = 72.222$ , df = 5, p = 0.000), както и между нивото на познание и обобщените категории медицински спрямо дентален персонал (Pearson  $\chi^2 = 51.817$ , df = 1, p < 0.0001). Единствено в групата на стажант-лекарите по медицина няма посочен негативен отговор, което свързваме с факта, че темата е част от обучението им на стажа по Епидемиология.



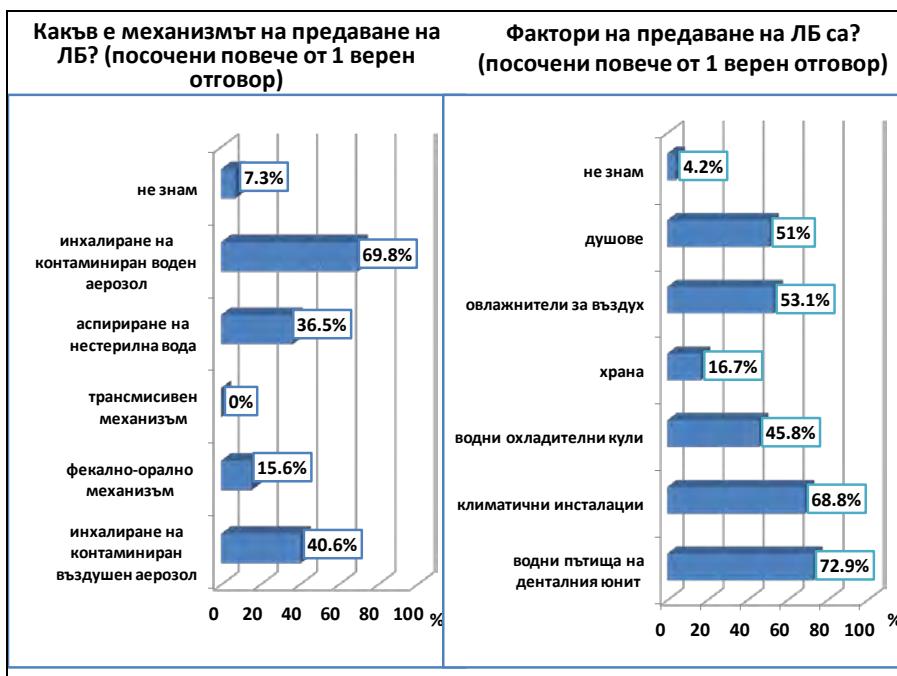
**Фиг. 1.** Разпределение на анкетираните по категории, отговорили негативно относно познанието за ЛБ

Разпределението на анкетираните (със стаж до 5 г., между 5 – 10 и над 10 години) отговорили положително е съответно 53.19%, 62.50% и 41.67%. Не се установи асоциация между продължителността на трудовия стаж и познанието относно особеностите на ЛБ ( $\chi^2 = 1.941$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.379$ ).

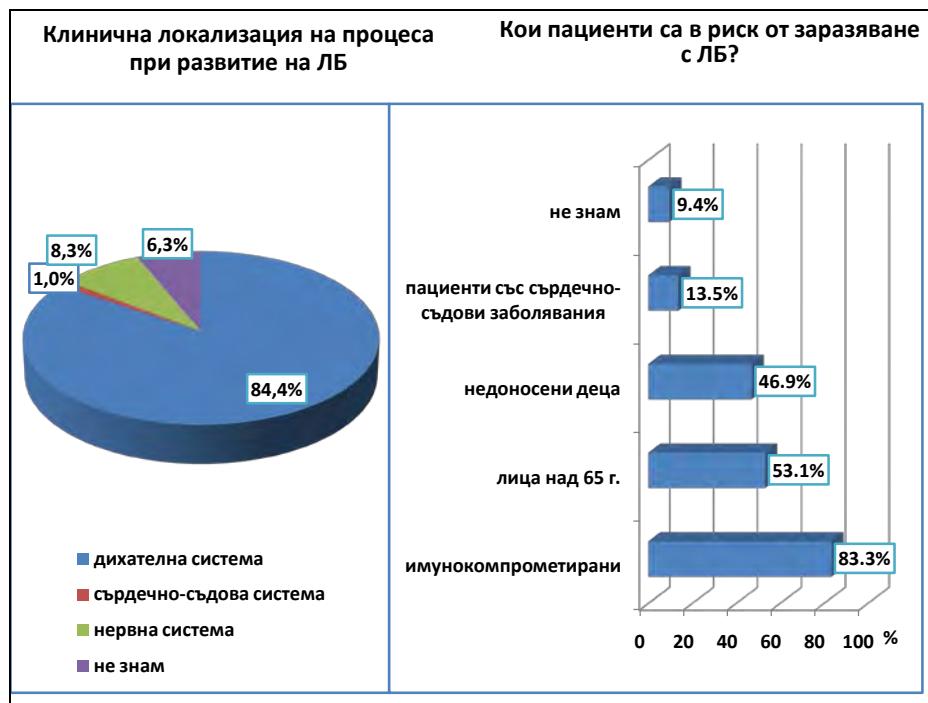
Резултатите на останалите въпроси са групирани в две групи: въпроси с добро ниво на познание (фиг. 2, фиг. 3, фиг. 4) и въпроси с нездадоволително ниво на познание (фиг. 5, фиг. 6), като критерият за включване в първата група е отговорили правилно в  $\geq 50\%$  от анкетите.



**Фиг. 2.** Разпределение на отговорите, свързани с разпространението на *Legionella spp.* и източника на инфекция (посочени повече от 1 верен отговор и при двата въпроса)



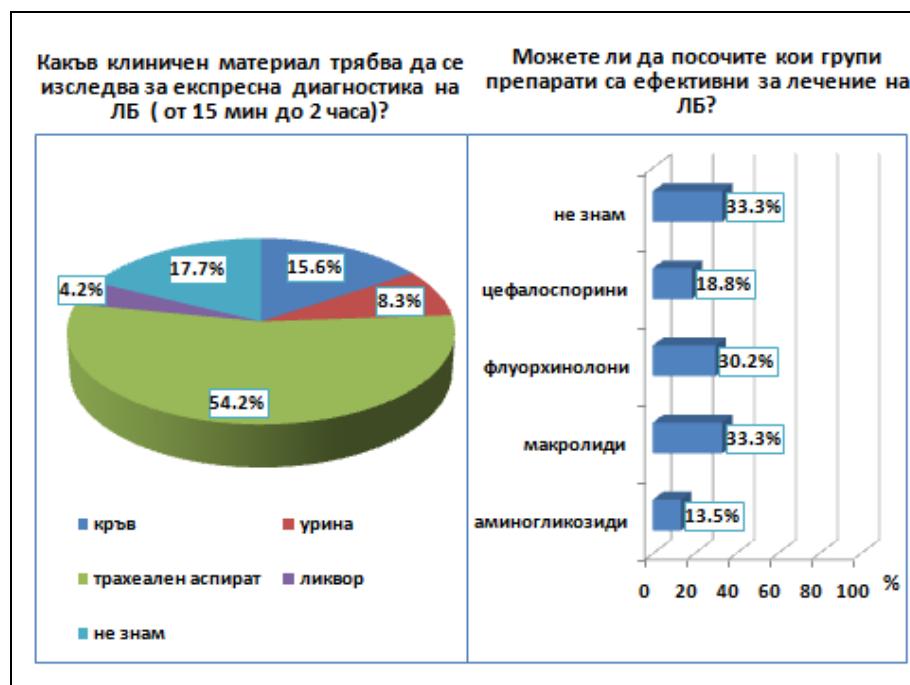
**Фиг. 3.** Разпределение на отговорите, свързани с механизмите и факторите на предаване на ЛБ (посочени повече от 1 верен отговор и при двата въпроса)



**Фиг. 4.** Разпределение на отговорите, свързани с клиничната локализация на ЛБ и групите в рисък (посочени повече от 1 верен отговор)



**Фиг. 5.** Разпределение на отговорите, свързани с нивото на разпространение на ЛБ в страната и клиничните форми на инфекцията



**Фиг. 6.** Разпределение на отговорите, свързани с експресната диагностика и терапията на ЛБ (посочени повече от 1 верен отговор)

За разлика от добре известният сред здравната общественост професионален рисък от кръвнопреносими вируси (HBV, HCV и HIV) (9, 10, 11, 12), рисковете от заразяване при работа с водни устройства (вани и душове за хидротерапия, овлажняватели за кислород, наконечници, турбини и ултразвук в денталната практика и др.) са непознати и недооценени, особено сред по-възрастните колеги. Непознати и недооценени са и рисковете за нозокомиално инфициране на пациентите, но по литературни данни инфекцията с *Legionella spp.* се нарежда сред трите най-чести причини за тежка пневмония в обществото и в 1 – 40% от случаите на нозокомиална пневмония, регистрирани като спорадични случаи или под формата на взрив (13).

Сред причината за изключително високият процент спрели попълването на анкетната карта поради липса на познания (48.65%), трябва да отбележим и факта, че на национални ниво заболяването ос-

тава неразпознато само до преди десет години, когато бе включено в списъка на инфекциозните заболявания, обект на системата за надзор и регистрация. За сравнение ЛБ се регистрира в Холандия от 1987 г. (14), надзорът в Англия и Уелс започва през 1979 г. и с изчерпателни годишни масиви от данни от 1980 г. (15), а лабораторно-базиран надзор в Онтарио, Канада започва от 1978 г. (16). Съществен е също фактът, че първите инструктивни материали за борба с легионелозите у нас са издадени едва през 2003 г. (17).

Статистически значимо по-ниското ниво на познание в групата на дентистите спрямо на медиците е обезпокоително, предвид високият рисък от контамиране, размножаване и формиране на биофилм, съдържащ *Legionella pneumophila* във водните линии на денталния юнит и последващото финно разпрашаване, на което са експонирани персонал и пациенти. В тази връзка са

разработени и специални препоръки за превенция в денталните практики, сред които особено значение се отдава на продухване на водните линии в началото на всеки работен ден с продължителност 2 – 3 минути и след всеки пациент за 20 – 30 секунди, което изискване важи и за наконечниците, ултразвуковите скалери и въздушно/водните спринцовки (18, 19). В допълнение са разработени и изисквания за кратността на бактериологичния мониторинг, както и допусимите нива на легионелните бактерии във водите (18, 19). Тези препоръки обаче не са навлезнали в денталната практика у нас и дори в САЩ по данни на Американска дентална асоциация, 66% от анкетираните дентални лекари никога не са тествали микробните нива на водата в денталния юнит (20).

Анкетно проучване сред дентисти в Турция относно контрола на инфекциите показва дори в по-висока степен непознаване риска, произтичащ от *Legionella pneumophila* – едва 4.4% от анкетираните считат този микроорганизъм за значим в денталната практика и 29.6% провеждат продухване на водните пътища преди всеки пациент (21). По данни от друго наше анкетно проучване, фокусирано върху теоретичните и практическите знания за профилактика и контрол на нозокомиалните инфекции в денталната практика, проведено през 2012, се установи продухване на турбината след всеки пациент в по-висок процент – 53.7% (22). Този резултат е в противоречие на високият дял дентисти (73.28%) от настоящата анкета, които не познават ЛБ. Най-вероятно провеждащите продухване на водните пътища, извършват това по скоро механично, в резултат на изграден автоматизъм при работа, отколкото от

осъзнаване на конкретният рисък. Той е документиран по неоспорим начин – детайлни молекулярни изследвания категорично потвърждават нозокомиалният произход на Легионерска болест, завършила фатално при 82-годишна жена след дентално лечение (23), както и фатален случай при дентален лекар в САЩ от *Legionella dumoffi* (24).

Анализът на останалите данни от проучването показват добро познаване предимно на епидемиологичните характеристики на ЛБ – естесвената среда на обитание на *Legionella spp.*, механизмите и факторите на предаване (фиг. 2, фиг. 3), които анкетираните свързват най-вероятно основно с известна информация за пневмония при пътуващи. Добро познаване, надвърлящо 80% верни отговори, е демонстрирано и при отговорите за клиничната локализация на ЛБ и за рисковите групи (фиг.4). Най-вероятно това се дължи на факта, че сред продължилите с попълване на анкетата след стоп въпроса от общо 90 лица 68 (75.5%) са предимно медици. Те познават инфекцията по-добре от денталните лекари, като я изучават в диференциално-диагностичен аспект като причинител на атипична пневмония и по вътрепни болести.

Важна и с практическа насоченост е необходимостта от повишаване познанието по отношение на експресната диагносика и терапията на ЛБ (фиг.67), основно при медиците. Доказването на респираторни инфекции посредством тестване на уринарен антиген е с нараснала популярност в последните години по отношение диагностиката на няколко значими инфекции на дихателните пътища, особено на *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae* и *Histoplasma*.

*capsulatum* (25). От всички налични методи (култивиране, директна флуоресценция, серологични методи, амплификация на нуклеинова киселина), доказването на уринарен антиген е единственият за експресна диагностика (под 1 час), удобен е за ранна детекция на взривове и е лесно приложим. Недостатъците произтичат основно от невъзможността да се докажат други легионели освен *Legionella pneumophila Sg1*, но тя е най-честият причинител на тежкопротичаща ЛБ (26). Предвид неспецифични клинични прояви на Легионерската болест и високата смъртност при липса на навременно адекватно лечение се препоръчва рутинна употреба тестове за доказване на антиген в урината при всички пациенти с придобита в обществото пневмония (27).

Препоръките за лечение на всички пациенти с пневмония, свързана с дихателна недостатъчност, шок или основно заболяване, причиняващо силна имунна недостатъчност, включват емперична терапия с активност срещу *Legionella spp.* (по-нови макролиди и флуорохинолони), поне до изясняване на етиологията (28). Забавяне в началото на адекватна терапия е ключов фактор, свързан с лоша прогноза при ЛБ.

### Заключение

Нашето проучване установи незадоволителна информираност относно Легионерската болест, особено сред денталните специалисти, които всъщност са в по-голям риск, предвид работата им в непосредствена близост до образуващи аерозол дентални пособия. От друга страна ниското познаване (под 50%) на експресните диагностични тестове и терапевтичните препоръки изискват спе-

циално внимание от медицинските специалисти и студенти по медицина. В ежедневната си практика, както медиците, така и денталните медици, трябва да предприемат мерки, с които да редуцират или елиминират микробната контаминация на водата, използвана при лечение. Това категорично налага необходимостта от актуализиране на учебните програми по медицина и дентална медицина, разширяване на обучението, както по време на семестриалното, така и на следдипломното обучение, особено за денталните лекари.

### Литература

1. W C Winn, Jr. Legionnaires disease: historical perspective. Clin Microbiol Rev. 1988 Jan; 1(1): 60–81.
2. Ditommaso, S.; Giacomuzzi, M.; Ricciardi, E.; Zotti, C.M. Cultural and Molecular Evidence of *Legionella spp.* Colonization in Dental Unit Waterlines: Which Is the Best Method for Risk Assessment? Int. J. Environ. Res. Public Health 2016, 13, 211.
3. C L Pankhurst, W Coulter, J J Philpott-Howard et al. Prevalence of legionella waterline contamination and *Legionella pneumophila* antibodies in general dental practitioners in London and rural Northern Ireland. British Dental Journal. 2003, 195,591-594.
4. M. Rudbeck, S. Viskum, K. Mølbak, S. A. Uldum. Legionella Antibodies in a Danish Hospital Staff with Known Occupational Exposure. Journal of Environmental and Public Health Volume 2009, Article ID 812829, 6 pages.
5. Tomov A., E.Tsvetkova, N.Tsanev, V.Kassovski, N.Gotev. Isolation of *Legionella pneumophila* in Bulgaria. 1981, Zbl. Bakt. Hyg., I Abl. Orig. A250, 521-528
6. Bornstein, N. et al. Exposure to Legionellaceae at a hot spring spa: a prospective clinical and serological study. Epidem. inf., 102: 31-36 (1989).
7. Томов и съвт. Първи серологично положителен случай на легионелоза в НР България. Съвр. Мед., 1981, 34(8), 469-471.
8. Tomova I, Marinov R, Maeva I: First cluster of travel-associated legionnaires' disease detected in Bulgarian citizens. Euro Surveill; 2007 Apr;12(4):E070412.2.
9. CDC: Workbook for Designing, Implementing and Evaluating a Sharps Injury Prevention Program. 2008. [www.cdc.gov/sharpsafety/pdf/sharpssworkbook\\_20](http://www.cdc.gov/sharpsafety/pdf/sharpssworkbook_20)

08.pdf

10. Jahan S. Epidemiology of needlestick injuries among health care workers in a secondary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2005;25(3): 233-238.
11. Yacoub R., R. Al. Ali, G. Moukeh et al. Hepatitis B vaccination status and needle stick injuries among healthcare workers in Syria. *J Glob Infect Dis.* 2010, vol.2, Issue 1, 28-34.
12. Morgan DR. Missing the point: a review of needle stick injury and occupational risks from blood-borne viruses. *Journal of the American biological safety association.* 2000; 5(2); pp.47-53.
13. Diederend BM. Legionella spp. and Legionnaires' disease. *J Infect.* 2008 Jan; 56(1):1-12. Epub 2007 Nov 5.
14. Den Boer JW, Euser SM, Brandsema P, Reijnen L, Bruin JP. Results from the National Legionella Outbreak Detection Program, the Netherlands, 2002–2012. *Emerg Infect Dis.* 2015, Volume 21, Number 7.
15. Guidance on the control and prevention of Legionnaires' disease in England. Technical paper 1 – disease surveillance, 2015.
16. Victoria Ng, Patrick Tang, Frances Jamieson et al. Laboratory-based evaluation of legionellosis epidemiology in Ontario, Canada, 1978 to 2006. *BMC Infectious Diseases,* 2009; 9:68.
17. Методично указание 3 от 25.11.2003 г. за борба с легионелозите.  
<http://www.homeopathybg.org/members/DeJure/metodichni/legionellosis.html>
18. National Guidelines for the Control of Legionellosis in Ireland, 2009. Health Protection Surveillance Centre 2009 ISBN 978-0-9551236-4-1.  
[www.hpsc.ie/A-Z/Respiratory/Legionellosis/Publications/File,3936,en.pdf](http://www.hpsc.ie/A-Z/Respiratory/Legionellosis/Publications/File,3936,en.pdf)
19. William G. Kohn, Amy S. Collins, Jennifer L. Cleveland et al. Guidelines for Infection Control in Dental Health-Care Settings --- 2003. *MMWR,* 2003, 52(RR17); 1-61.
20. Cameron G. Estrich, Kristy L. Vogt, S. E. Gruninger. Dental Practitioners' Risk Factors for Exposure to Legionella pneumophila. [www.researchgate.net/profile/Steve\\_Gruninger/publication/266790574\\_Dental\\_Practitioners\\_Risk\\_Factors\\_for\\_Exposure\\_to\\_Legionella\\_pneumophila/links/55a548f408ae5e82ab1f9318.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Steve_Gruninger/publication/266790574_Dental_Practitioners_Risk_Factors_for_Exposure_to_Legionella_pneumophila/links/55a548f408ae5e82ab1f9318.pdf)
21. Emir Yüzbasioglu, Duygu Sarac, Sevgi Canbaz et al. A survey of cross-infection control procedures: knowledge and attitudes of Turkish dentists. *J. Appl. Oral Sci.* vol.17 no.6 Bauru Nov.Dec. 2009.
22. Стоева В., А. Кеворкян, Р. Райчева, М. Александрова, Й. Стоилова. Анкетно проучване на теоретичните и практическите знания за профилактика и контрол на нозокомиалните инфекции в денталната практика – Пловдив, 2012. Нозокомиални инфекции, 2012, том 9, бр.1-2, стр.110-117.
23. Ricci ML, Fontana S, Pinci F, Fiumana E, Pedna MF, Farolfi P, Sabattini MA, Scaturro M. Pneumonia associated with a dental unit waterline. *Lancet.* 2012;379:684.
24. Ronald M. Atlas. Legionella: from environmental habitats to disease pathology, detection and control. *Environmental Microbiology* (1999) 1(4), 283-293.
25. Couturier MR, Graf EH, Griffin AT. Urine antigen tests for the diagnosis of respiratory infections: legionellosis, histoplasmosis, pneumococcal pneumonia. *Clin Lab Med.* 2014 Jun; 34(2):219-36. doi: 10.1016/j.cll.2014.02.002. Epub 2014 Apr 12.
26. David R. Murdoch. Diagnosis of Legionella Infection. *CID* 2003:36.
27. Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for Legionella infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 May;10(7):1109-21.
28. Jorge Roig, Jordi Rello. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 51, 1119–1129.

# Хиперхолестеролемия и ранни когнитивни нарушения

Костадин Чомпалов<sup>1</sup>, Радка Масалджиева<sup>2</sup>, Пенка Атанасова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по неврология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по управление на здравните грижи, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Мозъчносъдовата болест (МСБ) е известна причина за когнитивно снижение (8). Терминът съдово когнитивно нарушение (СКН) обхваща целия спектър от когнитивни нарушения, свързани с мозъчносъдово увреждане. Рисковите фактори за СКН включват – артериална хипертония, предсърдно мъждене, захарен диабет и хиперхолестерolemия (4).

Механизмите, стоящи в основата на вредното влияние на холестерола върху когнитивните способности не са напълно изяснени. Хиперхолестеролемията играе фундаментална роля във формирането на амилоидните плаки при Болест на Алцхаймер (БА) (2). В експериментален модел на хиперхолестеролемия при мишки с генетично обусловена липса на рецептори за LDL-холестерол, се доказва положителна връзка между повишените нива на холестерол в серума и наличието на когнитивни нарушения (9). В друго изследване с мишки е доказано, че хиперхолестеролемията причинява нарушение на паметта, холинергична дисфункция, възпаление и повишение на кортикалния бета-амилоид – изменения, наподобяващи БА (12, 13). Подобни изследвания при хора свързват хиперхолестеролемията с нарушения в припомнянето и в морфологията на хипокампа (11). В подкрепа на тези твърдения са и данните, показващи особено голяма честота

на леко когнитивно нарушение (ЛКН) сред хората с фамилна хиперхолестеролемия (7). Повишеният LDL-холестерол може да повиши риска от деменция от алцхаймеров тип, което се потвърждава и от множество клинични проучвания (1, 5, 6, 11).

Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) представлява доказано ефективен инструмент за откриване на ранни леки нарушения на различни когнитивни функции. Тя е невербална батарея, която използва визуално-пространствени стимули и технология с докосване на екрана, за да се получат невербални реакции от страна на изследваните индивиди (3, 10).

## Цел

Да се проучи влиянието на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите върху резултатите от справянето със субтестове на невропсихологичната батарея CANTAB при клинично здрави индивиди в средна възраст.

## Задачи

Осъществяването на поставената цел изисква: изследване за налични рискови фактори, водещи до спад в когнитивното функциониране при клинично здрави индивиди в средна възраст; анализ на получените данни и зависимости между

рисковите фактори и състоянието на познавателните способности.

### **Материал и методи**

Проучването се проведе в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив. Изследвани са 57 доброволци с нормално ежедневно функциониране (22 мъже и 35 жени) и средна възраст 50,37 (SD = 3,379), клинично здрави индивиди със средно и висше образование. Използвани са клинично интервю, лабораторни кръвни изследвания и четири субтеста в различни режими на работа от CANTAB – Stocking of Cambridge (SOC), Spatial working memory (SWM), Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED) и Motor screening (MOT). За статистическа обработка на резултатите беше използван SPSS 22.0.

### **Резултати и обсъждане**

Установените сред включените в изследването участници основни СРФ са представени на табл. 1.

Статистическият анализ показва значима връзка между фракции на серумните липиди и успеваемостта при справянето с тестове от CANTAB. Всеки от използваните тестове дава информация за

когнитивното функциониране в една или няколко области. Установени бяха значими различия между лицата с нормални и абнормни нива на холестерола по няколко показателя, оценяващи справянето със субтестовете Stocking of Cambridge (SOC) и Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED). Индивидите с хиперхолестерolemия (общ холестерол  $> 6.2 \text{ mmol/l}$ ) показват значимо по малка честота на решени с минимален брой движения проблеми, в сравнение с тези без хиперхолестерolemия ( $P < .05$ ); намират се също значими различия между хората с абнормни нива на LDL-холестерол ( $> 4,1 \text{ mmol/l}$ ) и тези с нормални нива на LDL, по показателя общо латентно време на субтеста IED ( $P \leq .05$ ), в посока побавно представяне за изследваните лица с хиперхолестерolemия (Табл. 2).

Установена беше умерена и висока значима корелация между показателите на субтеста SOC ( $P < .05$ ) в „clinical“ и „clinical no follow“ режим на работа (Таблица 3 и Таблица 4); както и между показатели за изпълнението на субтестовете Motor Screening (MOT), Spatial Working Memory (SWM) и IED, оценяващи времето за реакция на участниците (Таблица 5).

**Табл. 1.** Рискови фактори за МСБ

Рискови фактори	Честота (n)	Процент %
<b>Заболявания – рискови фактори</b>	22	38,6
<b>Захарен диабет</b>	3	5,3
<b>Дислипидемия</b>	10	17,5
<b>Хронични бъбречни заболявания</b>	1	1,8
<b>Артериална хипертония</b>	13	22,8
<b>Други заболявания</b>	8	14

**Табл. 2.** Сравнение на изследваните лица с нормални и абнормни нива на серумни липиди

	Група	Резултати от субтестовете (показатели)	Mann-Whitney U
<b>Total Cholesterol</b>	Нормален Висок	SOC Problems solved in minimal moves(cl)	78.500 Sig. 0.046
	Нормален Висок	SOC Problems solved in minimal moves(hi)	77.000 Sig. 0.065
	Нормален Висок	Other CANTAB subtests (показатели)	Няма значими различия
<b>Triglycerides</b>	Нормален Висок	All CANTAB subtests	Няма значими различия
<b>LDL Cholesterol</b>	Нормален Висок	IED total latency(cl)	37.000 Sig. 0.038
	Нормален Висок	IED total latency(hi)	77.000 Sig. 0.057
	Нормален Висок	SOC Problems solved in minimal moves(cl)	78.500 Sig. 0.037
	Нормален Висок	SOC Problems solved in minimal moves(hi)	68.500 Sig. 0.023
	Нормален Висок	Други CANTAB субтестове (показатели)	Няма значими различия

**Табл. 3.** Корелационен анализ (Spearman's correlation) между показателите от SOC (clinical and high functioning mode) – 1

Показатели от субтеста SOC	SOC1	SOC2	SOC3	SOC4
SOC1	-	r = -0,527**	r = -0,489**	r = -0,688**
SOC2	r = -0,527**	-	r = -0,082	r = -0,030
SOC3	r = -0,489**	r = -0,082	-	r = 0,423*
SOC4	r = -0,688**	r = -0,030	r = 0,423*	-

\*\*Значимост на корелацията 0.01; \*Значимост на корелацията 0.05.

(hi) – режим високо равнище на функциониране; (cl) – клиничен режим

**Табл. 4.** Корелационен анализ (Spearman's correlation) между показателите от SOC (clinical and high functioning mode) – 2

Показатели от субтеста SOC	SOC1	SOC2	SOC3	SOC4	SOC5	SOC6	SOC7	SOC8
SOC5	0,212	0,277	-0,306	-0,169	-	0,023	0,232	0,719**
SOC6	0,271	0,104	0,005	0,498	0,023	-	-0,001	-0,374*
SOC7	0,343	0,175	-0,133	0,287	0,232	-0,001	-	0,580**
SOC8	0,558	-0,403	0,215	0,044	-0,719**	-0,374*	-0,580**	-

\*\*Значимост на корелацията 0.01; \*Значимост на корелацията 0.05.

(hi) – режим високо равнище на функциониране; (cl) – клиничен режим

SOC1 – problems solved in minimum moves (hi); SOC2 – mean moves (5 moves) (hi); SOC3 – mean moves (3 moves) (hi); SOC4 – mean moves (4 moves) (hi); SOC5 – mean moves (5 moves) (cl); SOC6 – mean moves (3 moves) (cl); SOC7 – mean moves (4 moves) (cl); SOC8 – problems solved in minimum moves (cl)

**Табл. 5.** Корелационен анализ (Spearman's correlation) между показатели от MOT, SWM and IED

Показатели	MOT mean latency (cl)	IED total latency (cl)	SWM mean time to 1 <sup>st</sup> response (cl)	MOT mean latency(hi)	SWM mean time to 1 <sup>st</sup> response (hi)	IED total latency (hi)
MOT mean latency (cl)	-	r = 0,317	r = 0,604**	r = 0,115	r = 0,370	r = 0,539
IED total latency (cl)	r = 0,317	-	r = 0,354	r = 0,115	r = 0,406	r = 0,479
SWM mean time to 1 <sup>st</sup> response (cl)	r = 0,604**	r = 0,354	-	r = 0,333	r = 0,673*	r = 0,697*
MOT mean latency (hi)	r = 0,115	r = 0,115	r = 0,333	-	r = 0,475**	r = 0,336
SWM mean time to 1 <sup>st</sup> response (hi)	r = 0,370	r = 0,406	r = 0,673*	r = 0,475**	-	r = 0,453**
IED total latency (hi)	r = 0,539	r = 0,479	r = 0,697*	r = 0,336	r = 0,453**	-

\*\*Значимост на корелацията 0.01; \*Значимост на корелацията 0.05.

(hi) – режим високо равнище на функциониране; (cl) – клиничен режим

## Изводи

Абнормно завишенните нива на серумните липиди са отдавна известен рисков фактор за развитие на съдови заболявания. В много проучвания е установено отрицателно вздействие на хиперхолестеролемията върху когницията. Настоящето проучване потвърждава тези резултати – хиперхолестеролемията при изследваните от нас здрави възрастни индивиди влошава изпълнението на невропсихологични тестове, а това означава риск от ранно когнитивно нарушение, свързано с абнормните нива на холестерола.

## Библиография

- Carlsson CM, Nondahl DM, Klein BE, McBride PE, Sager MA, Schubert CR, Klein R, Cruickshanks KJ. Increased atherogenic lipoproteins are associated with cognitive impairment: effects of statins and subclinical atherosclerosis. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009, 23, 1, 11–17.
- Ettcheto M, Petrov D, Pedros I, de Lemos L, Pallas M, Alegret M, Laguna JC, Folch J, Camins A. Hypercholesterolemia and neurodegeneration. Comparison of hippocampal phenotypes in LDLr knockout and APPswe/PS1dE9 mice. *Exp Gerontol.* 2015, 65, 69–78.
- Facal, D., Rodríguez, N., Juncos-Rabadán, O., Manuel Caamaño, J., Sueiro, J. Use of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery for the diagnosis of mild cognitive impairment. A pilot study in a Spanish sample. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2009, 44, 2
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011, 42, 9, 2672–2713.
- Impairment CC. Memory Care Monthly. 2006, October, 6–9.
- Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology.* 2001, 56, 1, 42–48.
- Moreira ELG, Aguiar AS, de Carvalho CR, Santos DB, de Oliveira J, de Bem AF, Xikota JC, Walz R, Farina M, Prediger RD. Effects of lifestyle modifications on cognitive impairments in a mouse model of hypercholesterolemia. *Neurosci Lett.* 2013, 541, 193–198.
- Okusaga O, Stewart MCW, Butcher I, Deary I, Fowkes FGR, Price JF. Smoking, hypercholesterolemia and hypertension as risk factors for cognitive impairment in older adults. *Age Ageing.* 2013, 42, 3, 306–311.
- de Oliveira J, Hort MA, Moreira ELG, Glaser V, Ribeiro-do-Valle RM, Prediger RD, Farina M, Latini A, de Bem AF. Positive correlation between elevated plasma cholesterol levels and cognitive impairments in LDL receptor knockout mice: Relevance of cortico-cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Neuroscience.* 2011, 197, 99–106.
- Soares FC, de Oliveira TCG, de Macedo LD e D,

- Tomás AM, Picanço-Diniz DLW, Bento-Torres J, Bento-Torres NVO, Picanço-Diniz CW. CANTAB object recognition and language tests to detect aging cognitive decline: An exploratory comparative study. *Clin Interv Aging*. 2014, 10, 37–48.
11. Tekin O, Ozkara A, Yanik B, Yigitoglu MR, Ilhan A, Kibrisli E, Sencan I, Canbal M. Effects of plasma lipids and smoking on cognitive function. *Turkish J Med Sci*. 2011, 41, 2, 193–204.
12. Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, Bimonte-Nelson H, Sambamurti K, Kindy MS, Bhat NR. High Cholesterol-Induced Neuroinflammation and Amyloid Precursor Protein Processing Correlate With Loss of Working Memory in Mice. 2014, 106, 1, 475–485.
13. Ullrich C, Pirchl M, Humpel C. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. *Mol Cell Neurosci*. 2010, 45, 4, 408–417.

**Адрес за кореспонденция**

д-р Костадин Ангелов Чомпалов  
докторант в Катедра по неврология,  
МУ – Пловдив  
бул. „В. Априлов“ 15А  
тел. 0899876967  
email: kostadinchompalov@mail.bg

# ЕХИНОКОКОЗА В ДЕТСКО-ЮНОШЕСКАТА ВЪЗРАСТ

Галя Попова

Научен ръководител – Димитър Вучев

Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина,  
Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Ехинококозата е хелминтозооноза с хроничен ход на протичане и чести рецидиви, която води до тежки органни промени вследствие развитието на ехинококовите кисти. Заболяването засяга всички възрастови групи. Значителен е относителният дял на диагностицираните в страната ежегодно случаи на пациенти в детскo-юношеска възраст (16.18%, 2012), което показва интензивна трансмисия на инвазията от съществуващи активни паразитни огнища при липсата на изградени здравни навици в тази възраст и склонност към контактуване с безстопанствени кучета (1, 2). Ранната диагностика и своевременното лечение на ехинококозата са изключително важни за предотвратяване на усложнения като руптура, абсцедиране на кистите и др.

## Цел

Да се проучи ехинококозата в детскo-юношеската възраст по отношение на органна локализация, клинични прояви, диагностични подходи и терапевтично поведение.

## Материал и методи

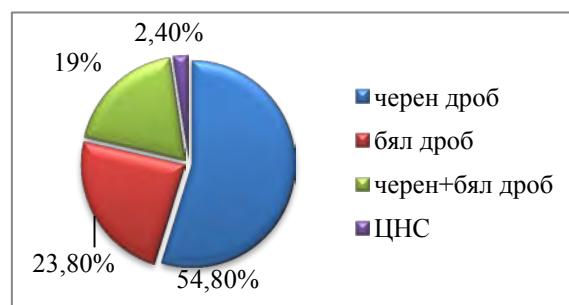
Анализирани са данните на пациентите с ехинококоза на възраст до 19 г., консултирани и лекувани амбулаторно и стационарно в Клиниката по инфекциозни болести към УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив, МУ – Пловдив за периода

от 2006 г. до 2015 г. Диагностично случайте са потвърдени с образна диагностика – ехография, рентгенография, КТ и серологични изследвания за антиехинококови IgG – по РПХА, ELISA.

## Резултати и обсъждане

Проучването обхваща 42 пациенти, от които 26 момичета (61,9%) и 16 момчета (38,1%), на възраст между 2 и 19 г. (средна възраст  $11,64 \pm 4,66$  г.). Разпределението по възрастови подгрупи е следното: 0 – 4 г. – 5 случая, 5 – 9 г. – 6, 10 – 14 г. – 16, 15 – 19 г. – 15 случая. То показва, че 73,8% от пациентите са на възраст над 10 г., вероятно поради ограничения контакт с кучета в най-ранна детскa възраст и необходимостта от няколко години (до 5 г. и повече) след разразяването за развитие на симптоми (2, 3, 4).

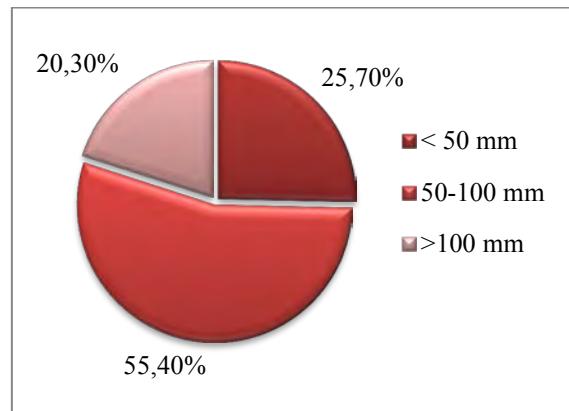
С чернодробна ехинококоза са 54,8% от заболелите, с белодробна – 23,8%, с многоорганна (чернодробна и белодробна) – 19%, с церебрална локализация – 2,4% (фиг. 1).



Данните се различават от тези на други автори, според които при децата най-често засегнати от заболяването са белите дробове (4, 5). При подобно проучване е установено, че относителният дял на инвазираните органи е различен при отделните възрастови подгрупи, като при децата до 4 г. по-често е белодробното засягане, при юношите (15 – 19 г.) преобладава чернодробната инвазия (2). В настоящето проучване такава връзка между възраст на пациентите и локализацията на кистите не се намери ( $p=0.939$ ).

Общият брой на ехинококовите кисти при проследените болни е 74. От тях 68 (91,9%) са интактни при диагностицирането, останалите 6 (8,1%) са с данни за руптура – 2 белодробни кисти са руптурирали спонтанно и компонентите им са евакуирани чрез експекторация, 4 чернодробни са руптурирали след травма.

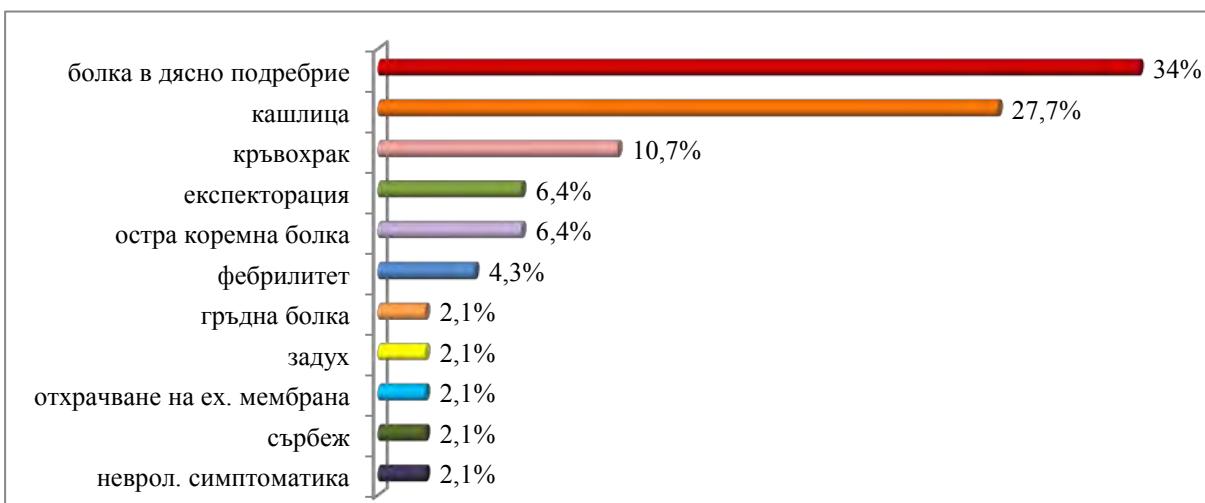
При всеки пациент има от една до пет кисти. Около половината от болните (54,8%) са със солитарна киста, 28,5% от тях – с две кисти, 7,1% – с три, 4,8% – с четири и 4,8% – с пет кисти. Размерът им варира от 14 до 157 mm ( $65,2 \pm 28,3$  mm). Малките кисти ( $< 50$  mm) са с относителен дял 25,7%, тези с размер между 50 и 100 mm са 55,4%, гигантските кисти ( $> 100$  mm) са 20,3% (фиг. 2). Наличието на големи кисти в детството се свързва с несъвършената имунна система и честото засягане на белите дробове, тъканта на които е еластична и оказва по-малко съпротивление на растежа на кистите (6). Връзка между размер и локализация на кистите не се установи при проучваните пациенти ( $p=0.075$ ).



**Фиг. 2.** Размер на ехинококовите кисти

Клинични оплаквания има при 85,7% от случаите, което може да се обясни с по-късното диагностициране на заболяването, когато ехинококовите кисти са нараснали достатъчно, за да причинят симптоми. Симптомите са нехарактерни за ехинококоза и в зависимост от локализацията са болка или тежест в дясното подребрие (34%), кашлица (27,7%), по-рядко кръвохрак (10,7%), експекторация (6,4%), силна коремна болка в резултат на руптура (6,4%), фебрилитет (4,3%), болки в гръден кош (2,1%), задух (2,1%) и др. (фиг. 3). Данните не се различават от тези публикувани в литература (7). При проследените пациенти, които не са имали оплаквания диагнозата е поставена при профилактичен преглед (3 болни), при преглед във връзка с ехинококоза на друг член от семейството (2 болни) или по повод друго заболяване (1 болен).

При 73,8% от случаите диагнозата е поставена с образни изследвания (абдоминална ехография, рентгенография на гръден кош, КТ) и едва при 16,7% с потвърдително серологично изследване. При останалите 9,5% от пациентите заболяването е диагностицирано интраоперативно (фиг. 4).



**Фиг. 3.** Клинични оплаквания



**Фиг. 4.** Използвани методи за диагностика

Едновременното прилагане на образни методи и серологични тестове осигурява по-точна диагностика на тази паразитоза. Макар сероличните изследвания да са с второстепенно значение и при децата в сравнение с възрастните по-често да са с негативни резултати, те могат да послужат както за диференциране на съспектна кистична лезия, така и за проследяване на ефекта от лечението (8).

Оперативно са премахнати 58 кисти (78,4%), консервативно с albendazole са лекувани 11 (14,9%) и подложени на лечение с ПАИР (при чернодробна локализация) – 5 кисти (6,7%) (фиг. 5).



**Фиг. 5.** Приложено лечение

Оперативното лечение е основен терапевтичен метод при ехинококоза. То цели радикално излекуване на заболелите чрез премахване на паразитните кисти (9). В настоящето проучване големият процент на оперативно лечение се свързва още със значителния относителен дял на кистите над 50 mm (75,7%) и честото белодробно засягане, при което оперативното лечение е препоръчително (3,6). Тревожен е фактът, че малки кисти (под 50 mm), които особено при децата много добре и бързо се повлияват от химиотерапия с albendazole са премахнати оперативно. Терапевтичният подход трябва да

бъде индивидуализиран и преценен в зависимост от размера, локализацията, стадия на кистите и наличието на усложнения при задължителното участие на паразитолог. В голям процент от случаите това не се случва, като показателен е фактът, че в детските хирургични отделения пациентите не се консултират рутинно с паразитолог и не се насочват постоперативно за химиопрофилактика и последващо диспансерно наблюдение. Постоперативната химиопрофилактика е задължителна с цел превенция на рецидиви (5, 6, 9).

От проучването се установиха следните **особености** при детската ехинококоза:

1. Засяга ранната детскa възраст (до 3 г.).
2. Висок е относителният дял на белодробна локализация (общо 42,8%).
3. Нерядко се засягат едновременно черен дроб и бели дробове – в 19% от случаите, което налага при диагностичнизиране на кисти в единия орган, другият задължително също да се изследва.
4. Заболяването клинично се изявява с различни нехарактерни симптоми – болка и тежест в дясното подребрие, респ. спастична кашлица, кръвохрак и др.
5. Диагнозата се поставя основно с образни методи без да се разчита на допълнително серологично изследване.
6. Не се търси активно мнението на лекар – паразитолог относно терапевтичното поведение и пациентите достигат до специалист най-често след проведено вече оперативно лечение.

## Изводи

Ехинококозата е нерядка и възможна клинична диагноза в детскo-юношеската възраст. При оплаквания от страна на

дихателната система и чернодробната област или при наличието на кистична формация в диференциално-диагностичен план трябва да се мисли и за ехинококоза. Диагностиката и лечението на заболяването, особено в тази възраст, са отговорни задачи, изискващи задължително намеса на специалист клиничен паразитолог с оглед индивидуалното прецизиране на терапевтичния подход.

С цел ограничаване на заболяемостта в детскo-юношеската възраст е необходимо да се провежда целенасочена здравна просвета сред родителите и да се премахнат популациите безстопанствени кучета, които са източници на инвазия.

## Библиография

1. Rainova I., Marinova I., Harizanov R., Jordanova D., Kaftandjieva I. et al. Parasitic diseases in Bulgaria in 2012. Probl Inf Parasit Dis, 2014, 42(1), 29-38
2. Йорданова Д., Курдова Р. Проучване на разпространението на ехинококозата сред детскo-юношеската възраст в България за периода 1987-2006 г., Педиатрия, 2009, 1, 26-30
3. Dincer S., Demir A., Sayar A., Gunluoglu M., Kara H. et al. Surgical treatment of pulmonary hydatid disease: a comparison of children and adults. J Ped Surg, 2006, 41, 1230-1236
4. Todorov T., Boeva V. Echinococcosis in children and adolescents in Bulgaria: a comparative study. Ann Trop Med Parasitol, 2000, 94, 135-144
5. Durakbasa, C., Sander S., Sehiralti V., Tireli A., Tosyalı A. et al. Pulmonary hydatid disease in children: outcome of surgical treatment combined with perioperative albendazole therapy. Pediatr Surg Int, 2006, 22, 173-178
6. Kuzucu A., Uutas H., RehaCelik M., Yekeler E. Hydatid cysts of the lung: lesion size in relation to clinical presentation and therapeutic approach. Surg Today, 2013, doi:10.1007/s00595-012-0484-2
7. Budke K., Carabin H., Ndimubanzi P., Nguyen H., Rainwater E. et al. A systemic Review of the Literature on Cystic Echinococcosis Frequency Worldwide and Its Associated Clinical Manifestations. Am J Trop Med Hyg, 2013, 88, 1011-1027
8. Mandal S., Mandal M. Human cystic echinococcosis: epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Asian Pac J trop Med, 2011, 253-260

9. Avgerinos E., Pavlakis E., Stathoulopoulos A., Manoukas E. et al. Clinical presentation and surgical management of liver hydatidosis: our 20 year experience. HPB, 2006, 8, 189-193

**Адрес за кореспонденция**  
Галя Попова  
бул. „Пещерско шосе“ №66  
GSM: +359896212889  
e-mail: galia\_val@mail.bg

# Класически и алтернативни подходи в лечението на хроничен простатит

Паскал Деляков<sup>1</sup>, Валери Цеков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>II катедра по вътрешни болести, секция „Нефрология“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

Според СЗО, по дефиниция, хроничният простатит е възпаление на простатната жлеза, продължаващо поне 3 месеца. Това е най-честата причина за посещение при уролога на мъже във възрастовия диапазон между 20 и 43 години. Според Krieger (1), 5 до 9% от мъжката популация страда от хроничен простатит. Факт, подкрепен от редица изслед-

вания (2) е, че поне 50% от мъжете във фертилна възраст са имали клинични симптоми, отговарящи на хроничния простатит поне веднъж през живота си, а повече от 60% от посещенията при уролог в амбулаторни условия са били свързани с клинична консталация от симптоми, отговаряща на хрочен простатит/ хроничен тазов болков синдром (ХТБС).

Според консенсусът, проведен през 1999, NIDKD (National Institute of Digestive and Kidney Diseases) ревизира, дефинира и класифицира простатитните синдроми:

Категория	Название по NIDKD	Дефиниция по NIDKD	Стара класификация по Meares/Stamey (1968)
Тип I	Остър Простатит	Острият простатит е бактериална инфекция на простатната жлеза, нуждаеща се от спешно медицинско лечение.	Остър Бактериален Простатит
Тип II	Хроничен Бактериален Простатит	Хроничният бактериален простатит е сравнително рядко заболяване на простатната жлеза, изразяваща се с чести инфекции на уринарния тракт.	Хроничен Бактериален Простатит
Тип III а	Възпалителен ХТБС	Хроничен простатит/ ХТБС, който съставлява около 90 – 95% от диагнозите на простатит; познат преди като <i>хроничен небактериален простатит</i> .	Небактериален простатит
Тип III б	Невъзпалителен ХТБС		Простатодиния
Тип IV	Асимптоматичен възпалителен простатит	Пациентите нямат анамнеза за оплаквания от ДПП, но имат наличие на левкоцити в спермата, често установено по друг повод. Между 6 – 19% от мъжете имат левкоцити в спермата си, без да имат симптоми.	

Лечението на хроничният простатит се развива все повече в последните години, заради огромният интерес към това заболяване, но слабото проучване на патогенезата му в миналото. През изми-

налите две години, доста публикации потвърдиха микробиологичната компонента на възпалението на простата и доказаха, че дори ХТБС е предшестван от бактериална инфекция или персистира-

ща такава (3). Лечението на Хроничният Простатит (ХП)/ХТБС е продължително. За да бъде ефективно се налага комбинирането на антибактериални препарати с фитопрепарати и екстракти с доказано противъзпалително действие върху простатната жлеза.

### **1. Антибактериални препарати**

Дълго време антибиотичното лечение беше използвано като единствено етиологично лечение на възпаленията на простатната жлеза. Трудността на изолиране на причинителя, както и неправилното вземане на материал за изследване (еякулат, форсирани простатен експримат, урина, уретрален секрет и т.н.) води до много диагностични и терапевтични грешки. Най-често изолираните причинители са от групата на Gr (-): *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* spp. Високо съспектни простатни патогени са и *T. vaginalis*, *Mycoplasma* spp., *C. trachomatis*. Друга терапевтична трудност е изборът на антибактериален препарат, чиято концентрация в простатната жлеза да е в задоволително високи нива над минимална инхибиторна концентрация (MIC 90) за съответния патоген. Три основни фактора отговарят за мембранныта пропускливоост на простатната тъкан и течност – мастната разтворимост на агента, дисоциационната му константа (pKa) както и афинитета му към белъчните молекули. Според Charalabopoulos et al. (4) беталактамните антибиотици имат слаба мастна разтворимост и ниска РКа и следователно тяхното проникване в простатата е слабо. Изключение правят цефалоспорините, често достигащи задоволителни концентрации над и около MIC90. Модерното средство на избор от първа

линия са хинолоните, макролидите и тетрациклините. Те достигат високи концентрации в простатата, понякога надвишаващи неколократно серумните такива. Още повече, бактерицидният спектър на хинолоните и тетрациклините е подходящ за патогенната флора, отговорна за ХП, като се наблюдават ниски нива на резистентност (3). Дружеството на американските урологи препоръчва дълги терапевтични периоди – от 4 до 6 седмици прием на хинолоните, в зависимост от тежестта на инфекцията и анатомичните поражения на жлезата. Обещаващ, относително нов хинолон с високо натрупване в простатата е и Moxifloxacin достигащи простатни концентрации, надвишаващи с над 60% плазмените (2). Триметроприм/ сулфаметоксазол също е средство на избор от първи порядък според AMA (American Medical Association). Триметропримът, в частност, има много добра липидорастворимост и концентрацията му в простата е с коефициент 2 пъти над серумните му концентрации. Синергизмът и отношението на Триметроприм/ сулфаметоксазол все още не е добре изяснено, като съотношенията между двете съставки се движат в широки граници, според различни изследвания (7), (8). Отново се препоръчват 4 до 6 седмици период на лечение, два пъти дневно. Втората линия на избор са тетрациклините и макролидите. Тетрациклините, също имат свойството да проникват в простатата в концентрации, надвишаващи серумните, дължащи се на тяхната висока липидорастворимост. Doxycyclin например, надвишава с над 40% серумните концентрации (7). Според Meares et al (9), Erythromycin достига отлични стойности

по отношение на концентрацията му в простатната тъкан.

Клиндамицинът е мастно-разтворима база, с рРа стойности, подходящи за

простатна дифузия, като неговата йонна съставка преминава свободно през мембрраната и остава затворена в простатните ации (10).

Първа линия антибиотици		
<i>Флуорхинилони</i>		
Ципрофлоксацин	500 mg два пъти дневно	4 – 6 седмици
Левофлоксацин	500 mg един път дневно	4 – 6 седмици
Триметопrim/Сулфаметоксазол	160/800 mg два пъти дневно	4 – 6 седмици, с възможност за удължаване
Втора линия антибиотици		
Доксициклин	100 mg два пъти дневно	4 – 6 седмици
Азитромицин	500 mg веднъж дневно	
Кларитромицин	500 mg два пъти дневно	

Други антибиотици с добра простатна дифузия от цефалоспорините са: цефуроксим, цефазолин, цефменоксим; от класът на пеницилините високи дози в простатата достигат мезлоцилинът, азлоцилинът, хетацилин.

Важно значение трябва да се обрне и на етиологичното лечение на *T. vaginalis*, който често води до снижаване мотилитиета на сперматозоидите *in vitro* (11). Най-често използваните в практика препарати насочени срещу протозоината активност са от класът на нитромидазолите. Най-честият използва препаратор от тази група е метронидазолът. Чувствителността на *T. vaginalis* към метронидазолът е висока, като ерадикация се постига в до 95% от случаите. Съществуват различни схеми на приложение на метронидазол – 250 mg три пъти на ден за 7 дни; 500 mg два пъти на ден за 7 дни; 2 g еднократно. Предпочита се еднократното приложение, заради по-малкото НЛР на лекарството и хепатотоксичността при продължителното лечение. Дозите се завишават при резистентност или реинфекция с *T. vaginalis*. За това, според Muller et al. (13) от изключителна важ-

ност е предварителното лабораторно определяне на чувствителността на щама спрямо метронидазол. Ако два последователни режима на администрация на метронидазол не са успели да ерадикират инфекцията се препоръчва тинидазол (*Tinidazole*) (14). Въпреки че той е от същата химична група, от която и метронидазолът, рисъкът от кръстосана резистентност трябва да се отчете. Тинидазолът има по-ниска MLC за *T. vaginalis* и постига по-високи концентрации в простата след еднократно приложение, елиминира се по-бавно и има по-голям плазмен полуживот (15).

## 2. Бактериофаги

През първата половина на 20-ти век, преди масовото производство и прилагане на антибиотичните препарати, страните от бившия Съветски Съюз и централна Европа, разработват методи за прилагане на бактериофаги като антибактериален агент. Бактериофагите са естествено съществуващи вируси, паразитиращи само и единствено в прокариотни организми. Те са най-многообразните представители на биос-

ферата. Представляват просто устроени вируси, състоящи се от протеини, обвиващи ДНК или РНК молекула, съдържаща до няколко стотици гена. Това, което прави бактериофагите силно приложими при полирезистентните инфекции е тяхната селективност спрямо бактериалните клетки, т.е. могат да бъдат изолирани и селектирани специфични бактериофаги за конкретен бактериален щам на инфекцията, като често се използват няколко определени типа бактериофаги за даден щам, увеличаващи по този начин шансът за ерадикация. Още едно предимство на лечението с бактериофагите е тяхната активност спрямо щамовете, продуктиращи биофилми. В изследване на Mazzoli et al. (16), търсещо по-добро разбиране на бактериалната етиология на ХП, се установява, че в над 84% от изследваните материали, изолираните бактериални щамове са силни или средно-силни продукенти на биофилм. В същото изследване се потвърждава ултраструктурата на простатните калцификати, където участват остро-фазовите протеини *calprotectin*, *lactoferrin* и др., асоцииращо се с възпаление на простатната тъкан и последващото образуване на калцифицирани *corpora amilacea*. Това потвърждава и емпиричното изследване на Sfanos et al. (17). Единствено хемотерапевтиците от групата на макролидите показват убедителни данни за активност върху т. нар. *сесилни клетки* (клетки от същия род патогени, фенотипно различни, активиращи гени за повишаване резистентността им спрямо химиотерапевтиците) на патогените, намиращи се във вътрешността на биофилмите, за които се смята, че са причина за последващите рецидиви на бактериоспермията, дори и след пълен курс на терапия и негативна

появки в първите месеци след завършване на терапията (18). Това налага използването на антибактериални агенти, които лесно могат да разрушат бак. биофилм и по този начин да оставят флората под нея уязвима на ерадикация. Голяма част от биофилмите (например тези на *E. coli*) притежават полизахаридази, които осъществяват протективния ефект срещу antimикробните агенти и по-голямата част бактериофагите, нормално съществуващи в природата. Въпреки всичко, известна част от бактериофагите могат да експресират специфично-насочени полизахаридни деполимерази, които да позволят на фагите да лизират специфичният биофилм и да инвазират бактериите под него (19), като така осъществяват своя бактерициден ефект. Терапевтичната ефективност на бактериофагите срещу мултирезистентни уропатогенни бактерии, като ESBL-продуцираща *E. coli*, импинем-резистентна или мулти-резистентна *P. aeruginosa* и ванкомицин-резистентен *E. faecium* е изследвана на животински модели на бактериемия Biswas et al; Wang et al., Vinodkumar et al (20), (21), (22), (23). Във всички тези експериментални модели, единична интраперитонеална доза на специфичен фаг, приложен 40 – 45 мин. след бактериално заразяване, спасява 100% от лабораторните мишки. Letkiewicz et al (24) извършват първите опити за тотална ерадикация на *E. faecalis*. В контрола-базирано изследване през 2010 г. (25), същите автори използват бактериофагите срещу изолирани от форсиран простатен експримат патогени – *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и др., като прилагат предварително селектирани фаги орално, ректално или локално (на *glans penis*), средната продъл-

жителност на терапията е около 47 дена. Тотална ерадикация, потвърдена в две последнователни култури (през интервал от 14 дена), се установява в 50% (11) от случаите, а в още 6 се установява една отрицателна посивка. Наблюдава се и сигнificantно редуциране на симптомите и обемът на простата. Същият колектив също е наблюдавал силни антиинфламаторни и имуномодулиращи ефекти *in vivo* при приложение на бактериофаги.

### 3. Сребърни наночастици

Сребърните наночастици са частици сребро с размери от 10 до 100 nm. През 2006, екипът на *Panáček et al.* (26) откриват, че бактерицидната активност на СНЧ се влияе от техния размер и форма, като се установява и зависимост, че по-малкият размер е правопропорционален на по-голяма биологична активност. Смята се, че СНЧ упражняват директен ефект върху пермеабилитета на бактериалната клетка и модифицират клетъчният потенциал. СНЧ взаимодействват директно с бактериално-клетъчните протеини, интрацелуларните протеини, фосфатните остатъци, както и се намесват при клетъчното деление, като предизвикват клетъчна смърт (27). Наличието на биоцидни Ag<sup>+</sup> йони, отделени от повърхността на СНЧ, предотвратяват репликацията на ДНК в ядрото на бактериалната клетка. Анти-биофилм активността на СНЧ се демонстрира и от други изследвания. Сигнificantно намаление в биомасата на 24-часов биофилм от *P. putida* е било наблюдавано от *Fabrega et al.* (28). По-нови изследвания показват тенденцията, че по-малките наночастици (диаметър  $25.2 \pm 4$  nm) успяват напълно да преотвратят както появя-

ването на биофилм, така и да осъществят пълната ерадикация на *P. aeruginosa* – колония под формиран биофилм, което предполага силния бактерициден и антибиофилм формиращ ефект на СНЧ (29). При лечението със СНЧ трябва да се вземе и изследванията, показващи че СНЧ в големи дози могат да имат генотоксичен и цитотоксичен ефект върху еукариотните клетки (30). Конкретни данни за цитотоксичност при човека *in vivo* все още са недостатъчни.

В момента, СНЧ намират приложение в ортопедията и урологията при изготвянето съответно на ортопедични протези и уретрални катетри, покрити със сребърен слой. Използването им за момента е ограничено (31).

### 4. Поленов екстракт (Cernilton)

Поленовият екстракт е съставен от две фракции – Cernitin T60 (водоразтворима) и Cernitin GBX (мастноразтворима фракция). Тези фракции са успешно използвани за третиране на доброкачествена простатна хиперплазия и хроничен простатит. Експерименталните данни при мишки с небактериалният простатит показват, че Cernitin GBX главно протектира ацинарните и епителни клетки, като инхибира и стромалната пролиферация (32). Дозо-зависимата, противовъзпалителна реакция, водеща до снижаване нивата на IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ , подтиска възпалението на жлезистия епител и може да бъде отговорно за понижаване нивата на апоптоза, наблюдавани във възпалента простата. В три клинични проучвания, съответно на 90, 24 и 15 пациенти с ХП/ХТБС лекувани с екстракт от полен, подобреие на симптомите съответно в 78%, 63% и 86% от случаите

(33), (34), (35). В изследване от Wagenlehner от 2009 г. (36), две групи с пациенти – ХП/ХТБС ( $n = 70$ ), лекувани с поленов екстракт и плацебо група ( $n = 69$ ), се проследява еволюцията на симптомите на ХП/ХТБС, оценени по NIH-CPSI, като в групата, използваща поленовият екстракт се наблюдава повече от 25% подобреие на сборът на точките от въпросника на NIH-CPSI (болка, дизурия, качество на живот), отколкото в плацебо групата за 12 седмици. Наблюдава се подобреие поотделено на всяка една от тези групи симптоми. Описва се и намаление на броя левкоцити във форсираният простатен секрет. Тъй като използването на поленовият екстракт е свързано с редки нежелани лекарствени реакции, дъготрайното му приложение е възможно за овладяване на хроничният инфламаторен или неинфламаторен абактериален простатит.

## 5. Кверцетин

Кверцетинът е полифеноен биофлаваноид, срещащ се най-често в червеното вино, зеления чай, лук и др. Кверцетинът притежава добри антиоксидантни и противовъзпалителни свойства, в това число и инхибиращ ефект върху IL-8, който играе роля в патогенезата на ХТБС. В двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване на Schoskes et al., 1999 (37), кверцетинът бива даван за 4 седмици по 500 mg на прием, 2 пъти на ден. За оценка на терапията се използва National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI), като за сигнificantен резултат се приемат повече от 25% редуциране на точките в края на изследването, спрямо първоначалният им сбор. Пациентите, приемащи плацебо, имали средно понижение на симpto-

мите по NIH-CPSI от 20.2 до 18.8, а групата, приемаща кверцетин – от 21.0 до 13.1 ( $P = 0,003$ ). В края на изследването, 20% от плацебо групата и 67% от групата, вземаща биофлаваноидът имали съгнificantно подобреие ( $> 25\%$ ) в симптоматичния индекс. Трета група от пациенти, получавали Prosta-Q (Farr Cabs, Santa Monica, CA), комерсиална формула, съдържаща кверцетин в комбинация с бромелайн и папаин, както и храносмилателни ензими, повишаващи чревната резорбция на кверцетина. В тази група, 82% от пациентите имали съгнificantно подобреие в симптоматичния индекс по NIH-CPSI.

Важни допълнения към лекарствената терапия с емпирично доказана ефективност са простатният масаж, редовната еякулация, физиотерапията. В изследване от 1999 г. (38), антибиотичната терапия бива комбинирана с простатен масаж 1 – 3 пъти седмично при пациенти с дългогодишен бактериален, резистентен на лечение ХП. Пълно симптоматично оздравяване се наблюдава в 40% от случаите, 19% получават също пълно симптоматично оздравяване, но имат последващ рецидив, 21% имат частично подобреие в симптоматиката. Смята се, че антибактериалното лечение дава подобри резултати в комбинация с простатният масаж.

## Библиография

1. Varshinin A.E., V.M. Bondarenko, A. N. Kuzikov. Identification of potential causative agents of chronic prostatitis. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. 2,2007, 11-116
2. Wagenlehner F.M.E., Chronic bacterial prostatitis (NYH type II): diagnosis, therapy and influence of the fertility status. Andrologia. 40, 2008, 100-104
3. Bartoletti R1, Cai T, Nesi G, Albanese S, Mazzoli S (2014) The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study., World J

- Urol. 2014 Jun;32(3):737-42. doi: 10.1007/s00345-013-1145-9. Epub 2013 Aug 6.
4. Charalabopoulos K., Karachalios G., Baltogiannis D. Penetration of Antimicrobial Agents into the Prostate. *Cancer Chemotherapy* 2003;49:269–279
  5. Murphy, A.B., A. Macejko, A. Taylor, and R.B. Nadler.( 2009). Chronic prostatitis: management strategies. *Drugs* 69, 71-84.
  6. M.L. Nielsen(1972) Trimethoprim in Human Prostatic Tissue and Prostatic Fluid. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. Vol. 6, Issue 3, 1972 244-248.
  7. Baumueller A, Madsen PO: Secretion of various antimicrobial substances in dogs with experimental bacterial prostatitis. *Urol Res* 1977;5:215–218.
  8. Oosterlinck W, Defoort R.(1975): The concentration of sulfamethoxazole and trimethoprim in human prostate gland. *Br J Urol* 1975;47:301–304.
  9. Meares EM. Prostatitis. *Med Clin North Am*. 1991;75:405–24.
  10. Panzer JD, Brown DC, Epstein WL, Lipson RL.(1972) Clindamycin levels in various body tissues and fluids. *Clin Pharmacol* 1972;12:259–262.
  11. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A et al. (2008) Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140, 3–11.
  12. Houghton, G. W., J. Smith, P. S. Thorne, and R. Templeton. 1979. The pharmacokinetics of oral and intravenous metronidazole in man. *Antimicrob. Chemother.* 5:621–623.
  13. Muller M., J. F. Lossick, and T. E. Gorrell. 1988. In vitro susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole and treatment outcome in vaginal trichomoniasis. *Sex. Transm. Dis.* 15:17–24.
  14. Ahmed-Jushuf I., Murray A.(1988). Managing trichomonal vaginitis refractory to conventional treatment with metronidazole. *Genitourin. Med.* 64:25–29.
  15. Viitanen J, Haataja H(1985). Concentrations of metronidazole and tinidazole in male genital tissues. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Dec;28(6):812-4.
  16. Mazzoli s. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010 Aug; 59(3):337-44. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00659.x. Epub 2010
  17. Sfanos K.S., Wilson B.A., De Marzo A.M.(2009). Acute inflammatory proteins constitute the organic matrix of prostatic corpora amylacea and calculi in men with prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* U.S.A., 106:3443-3448.
  18. Perletti g., Skerk V. Macrolides for the treatment of chronic bacterial prostatitis: An effective application of their unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile (Review). *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* 4: 1035-1044, 2011
  19. Hughes KA, Sutherland IW & Jones MV (1998) Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: the role of phage-borne polysaccharide depolymerase. *Microbiology* 144: 3039–3047.
  20. Biswas B, Adhya S, Washart P, Paul B, Trostel AN, Powell B, Carlton R & Merril CA (2002) Bacteriophage therapy rescues mice bacteremic from a clinical isolate of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Immun* 70: 204–210.
  21. Wang J, Hu B, Xu M et al. (2006) Therapeutic effectiveness of bacteriophages in the rescue of mice with extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Int J Mol Med* 17: 347–355.
  22. Wang J, Hu B, Xu M et al. (2006) Use of bacteriophage in the treatment of experimental bacteremia from imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Med* 17: 309–317.
  23. Vinodkumar CS, Kalsurmath S & Neelagund YF (2008) Utility of lytic bacteriophage in the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in mice. *Indian J Pathol Microbiol* 51: 360–366.
  24. Lietkiewicz S., Międzybrodzki R., Fortuna W., Weber-Dąbrowska B., Górska A. (2009) Eradication of *Enterococcus faecalis* by phage therapy in chronic prostatitis—casereport. *FoliaMicrobiol* 54:457-461.
  25. Lietkiewicz S.,Międzybrodzki R., Fortuna W., Weber-Dąbrowska B., Górska A. (2010) 374 Pathogen eradication by phage therapy in patients with chronic bacterial prostatitis. European Urology Supplements. 04/2010; 9(2):140-140.
  26. Panacek A., Kvítek L. (2006) Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity. *J Phys Chem B*. 2006 Aug 24;110(33):16248-53.
  27. Sondi I., Salopek-Sondi B. (2004) Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *J Colloid Interface Sci.* 2004 Jul 1;275(1):177-82.
  28. Fabrega J, Renshaw JC, Ead JR (2009) Interactions of Silver Nanoparticles with *Pseudomonas putida* Biofilms. *Environ Sci Technol* 43: 9004–9009.
  29. Martinez-Gutierrez, F., et al.: Anti-biofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms. *Biofouling* 29(6), 651-660.
  30. Jena P., Mohanty S. (2012). Toxicity and antibacterial assessment of chitosancoated silver nanoparticles on human pathogens and macrophage cells. *Int J Nanomedicine*; 7: 1805–1818.
  31. Brennan S. A., Ní FHoghlu C., Devitt B. M., O'Mahony F. J., Brabazon D., Walsh A. (2015) Silver nanoparticles and their orthopaedic applications. *Bone and Joint Journal* vol. 97-B no. 5 582-589.
  32. Kamijo T., Sato S., Kitamura T.(2001). Effect of Cernitin pollen extract on experimental nonbacterial

- prostatitis in rats. *Prostate*, 49, pp. 122–131.
33. Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L.(1993) Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol* 71: 433– 438.
34. Buck AC, Rees RW, and Ebeling L (1989). Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract. *Br J Urol* 64: 496 – 499.
35. Monden K, Tsugawa M et al. (2002) A Japanese version of the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI, Okayama version) and the clinical evaluation of ceritin pollen extract for chronic non-bacterial prostatitis. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 93: 539 – 547.
36. Wagenlehner F., Schneider H., (2009) A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol*. 2009 Sep; 56(3):544-51. doi: 10.1016/j.eururo.2009.05.046. Epub 2009 Jun 3.
37. Shoskes D., Zeitlin S. (1999) Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*. 1999 Dec;54(6):960
38. Shoskes D.Zeitlin S. (1999) Use of prostatic massage in combination with antibiotics in the treatment of chronic prostatitis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1999 May;2(3):159-162.

# Повлияване на процесите на обучение и памет от етифоксин при плъхове с диазепам-индуцирана амнезия

---

Весела Кокова, Елисавета Апостолова

Катедра „Фармакология и лекарствена токсикология“, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Етифоксин е небензодиазепинов анксиолитик с противогърчов ефект. Той улеснява ГАМК-ергичната медиация в невроните по директен и индиректен начин [1]. Прекият му ефект се състои в директна положителна алостерична модулация на ГАМК-А рецепторния комплекс чрез свързване с  $\beta_2$  и/или  $\beta_3$  субединиците. Косвеният ефект на етифоксин се осъществява чрез стимулиране синтеза на невростериоиди след свързването му с 18 kDa транслокатор протеин (TSPO). TSPO участва в различни клетъчни функции като оксидативен стрес, клетъчна пролиферация, програмирана клетъчна смърт и вероятно туморогенезата [2]. Освен това, повишената експресия на TSPO в нервната система след травма и при дегенеративни промени [3, 4] води до предположението, че агонистите на TSPO, какъвто е и етифоксин, могат да повлияят регенеративните процеси. Невропротективните свойства на TSPO лиганди в ЦНС са установени в модели на токсично и травматично увреждане на мозъка [3, 5, 6, 7, 8].

**Цел** на настоящето проучване е да се изследва повлияването на процесите на обучение и памет от етифоксин при плъхове с модел на диазепам-индуцирана амнезия.

## Материал и методи

В изследването са използвани 30 бели мъжки плъхове порода Вистар със средно тегло 160 – 180 g, отглеждани при стандартни лабораторни условия и свободен достъп до храна и вода. Животните, разделени на 3 групи ( $n = 10$ ), ежедневно се третират интраперитонеално (i.p.) респективно с:

**1<sup>та</sup> група** (контрола) – физиологичен разтвор (0,1 ml/100 g);

**2<sup>та</sup> група** (с модел на увредена памет) – диазепам 2,5 mg/kg b.w.;

**3<sup>та</sup> група** – етифоксин 50 mg/kg b.w. и диазепам 2,5 mg/kg b.w.

Когнитивните функции на животните се изследват след едноседмично предтритиране с посочените вещества. Въвеждането на диазепам се извършва 30 минути след инжектирането на етифоксин. След 1 час паметовите функции на опитните животни се изследват с тест за активно, условно, двупосочко избягване с наказателно подкрепление в апарат shuttle box (Automatic Reflex Conditioner) (Ugo Basile, Italy). Обучителната сесия е с продължителност 5 последователни дни, през които се провеждат ежедневно по 30 тренировки със следните параметри: едновременно приложение на светлинен и звуков дразнител (670 Hz, 70 dB) в продължение на 6 секунди, последвани от 3 секунди електрическа стимулация

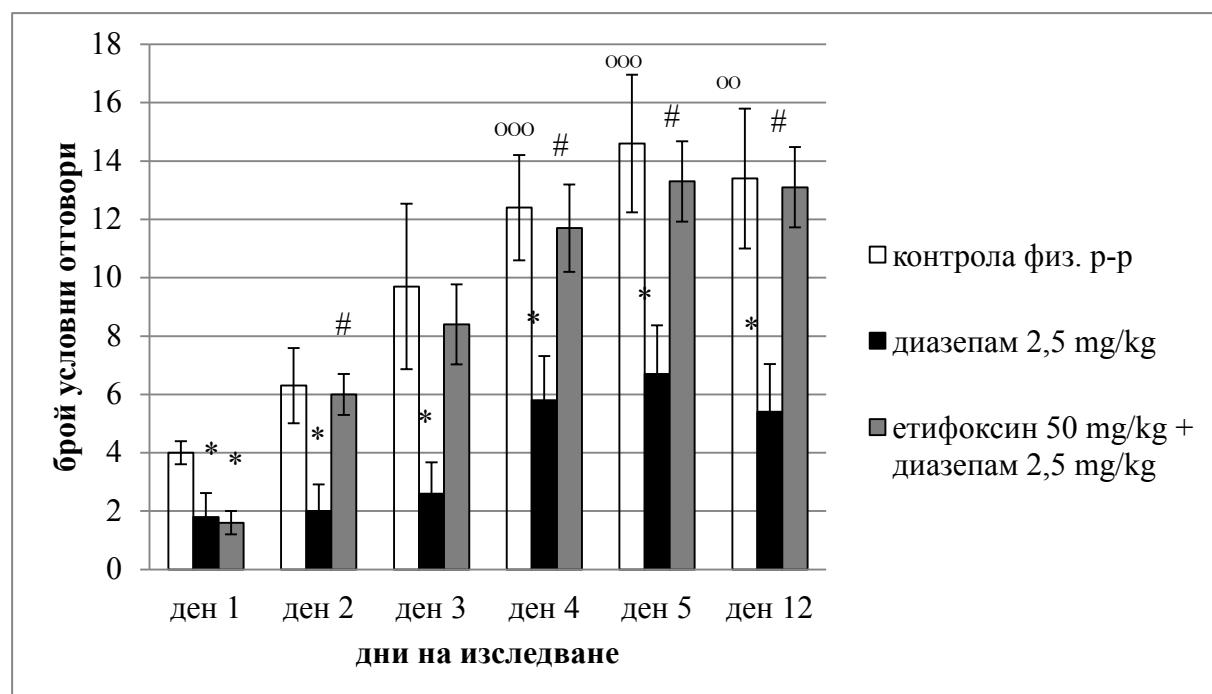
(0.4 mA) по решетъчния под на клетката. След всяка тренировка следва 12 секунди между тренировъчна пауза. Седем дни след тази обучителна сесия (на 12-тия ден) се провежда тестът за запаметяване. Автоматично се отчитат следните параметри: брой на условните отговори; брой на безусловните отговори и брой на междутренировъчните преминавания.

За обработка на данните е използвана статистическата програма SPSS 19.0. За всеки показател е изчислена средната аритметична стойност (mean) и средната ѝ грешка ( $\pm$  SEM) при степен на достоверност  $p \leq 0,05$ . След определяне на разпределението на получените резулта-

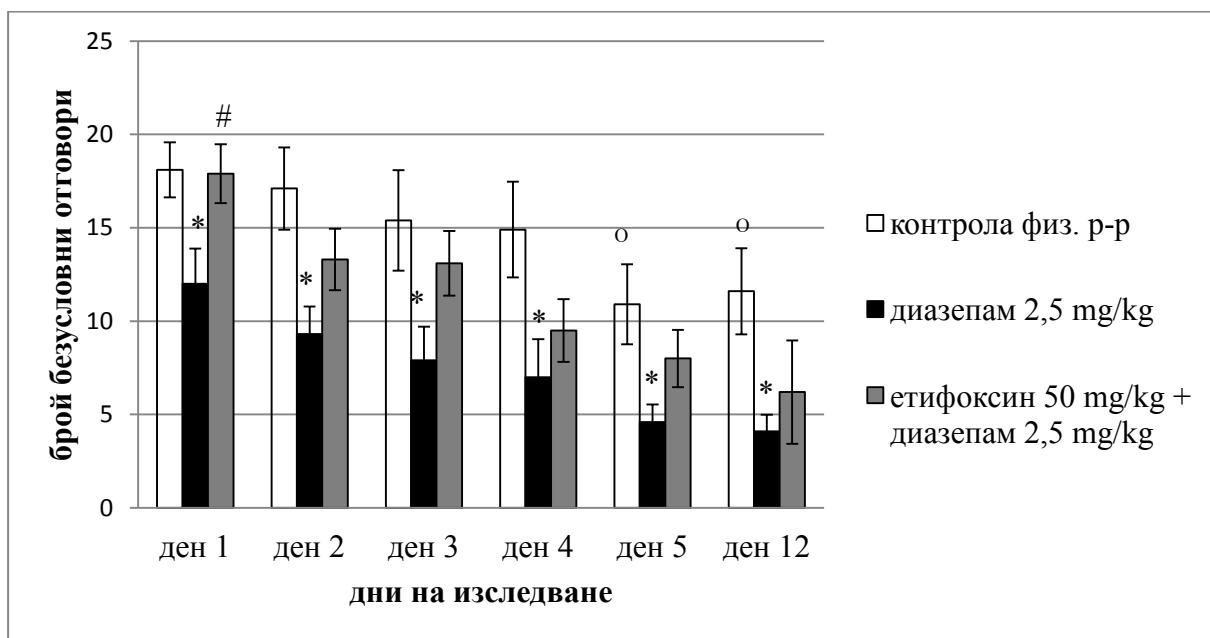
ти, са приложени вариационният анализ One-way ANOVA и Paired samples T test.

### Резултати

При плъховете третирани с диазепам и етифоксин се установява статистически значимо увеличение на броя условни отговори на 2-ри ( $p \leq 0,05$ ), 4-ти ( $p \leq 0,05$ ) и 5-ти ден от обучителната сесия ( $p \leq 0,05$ ) в сравнение с резултатите на животните с индуцирана амнезия за същия ден. На 12-тия ден при теста за рetenция на паметовите следи опитната група, получила етифоксин и диазепам, показва достоверно по-голям брой авойданси спрямо групата инжектирана само с диазепам ( $p \leq 0,05$ ) (фиг. 1).



**Фиг. 1.** Ефект на етифоксин върху броя на условните отговори при активно обучение (shuttle box) при плъхове с диазепам-индуктирана амнезия.  $^{**}p \leq 0,01$  спрямо контролата на първия ден;  $^{***}p \leq 0,001$  спрямо контролата на първия ден;  $*p \leq 0,05$  спрямо контролата за съответния ден;  $#p \leq 0,05$  спрямо групата с диазепам за съответния ден



**Фиг. 2.** Ефект на етифоксин върху броя на безусловните отговори при активно обучение (shuttle box) при плъхове с диазепам-индуцирана амнезия. ° $p \leq 0,05$  спрямо контролата на първия ден; \* $p \leq 0,05$  спрямо контролата за съответния ден; # $p \leq 0,05$  спрямо групата с диазепам за съответния ден

По време на петте дни обучение групата инжектирана с етифоксин и диазепам показва по-голям брой безусловни отговори в сравнение с животните третирани само с диазепам, като тази разлика е достоверна само на 1-вия ден от експеримента ( $p \leq 0,05$ ). При теста за рентенция на паметовите следи между тези групи се наблюдава същата тенденция,

но без да се достига статистическа достоверност (фиг. 2).

При съпоставяне на показателя брой междутреноръчни преминавания не се установява значима разлика между групата третирана с диазепам и етифоксин и тази с модел на увредена памет, сравнети по дни на експеримента (табл. 1).

**Табл. 1.** Ефект на етифоксин върху броя на междутреноръчните преминавания при активно обучение (shuttle box) при плъхове с диазепам-индуцирана амнезия

дни	контрола физ. р-р	диазепам 2,5 mg/kg	етифоксин 50 mg/kg + диазепам 2,5 mg/kg
1	$14,3 \pm 5,04$	$16,7 \pm 2,78$	$15,7 \pm 4,36$
2	$17,4 \pm 6,93$	$17,1 \pm 4,79$	$16,3 \pm 4,86$
3	$20,1 \pm 7,96$	$16,5 \pm 5,22$	$16,8 \pm 3,63$
4	$17,2 \pm 4,79$	$17,7 \pm 5,43$	$17,9 \pm 4,49$
5	$15,4 \pm 3,31$	$15,2 \pm 5,41$	$16,9 \pm 4,85$
12	$14,0 \pm 2,96$	$14,1 \pm 5,25$	$18,2 \pm 3,96$

## Обсъждане

Girard Ph. и съавт. установяват невропротективното действие на етифоксин в модел на мозъчен оток с ТЕТ при плъхове [9].

Невропротективните ефекти на етифоксин могат да се дължат от една страна на повишената пряко и косвено ГАМК-ергична невротрансмисия, а от друга – на повищения синтез на невростероиди. В подкрепа на първата теза е фактът, че сред стратегиите за постигане на невропрекция е и увеличаване на мозъчната концентрация на ГАМК [10, 11]. Намаляването на ГАМК-ергичната медиация води до повишаване на глутамат-ергичното предаване, което може да бъде причина за промени в интрацелуларния метаболизъм, водещи до повищена възбудимост и невронална увреда. Тези данни дават основание да се предположи, че невропротективните ефекти на етифоксин отчасти се дължат на намалението на невроналната възбудимост, предизвикана от освобождаване на възбудни аминокиселини, чрез действието му върху ГАМК-А рецептора.

От друга страна, тъй като за етифоксин е доказано, че като TSPO-лиганд повиши мозъчните и плазмени нива на ключови невростероиди при плъхове порода Вистар [12], може да се предположи, че пропротективните му ефекти са свързани и със стимулиране на невростероидната синтеза. В ЦНС невростероидите алопрегнанолон, прогненолон, прогестерон, дехидроепиандростерон и прогненолон сулфат проявяват невропротективни свойства чрез подобряване на миелинизацията и синаптичната функция [13, 14]. В обзора за невропротективни ефекти на невростероидите на Wojtal и съав. е посочено, че тези ефекти са мул-

тифакторни и включват и двата им механизма – геномен и негеномен [15]. Освен това за невроактивните стeroиди се смята, че се свързват и с микротубул-асоцииран протеин тип 2, чрез който ускоряват микротубулната полимеризация и по този начин регулират невроналната пластичност [16].

## Изводи

При модел на диазепам-индукцирана амнезия, приложението на етифоксин в доза 50 mg/kg b.w. (i.p.) възстановява активните избягвания и подобрява процесите на запаметяване и формиране на дълготрайни паметови следи при активно обучение.

## Библиография

1. Nothdurfter C, Rammes G, Baghai TC, Schüle C, Schumacher M, Papadopoulos V, Rupprecht R. Translocator Protein (18 kDa) as a Target for Novel Anxiolytics with a Favourable Side-Effect Profile. *Journal of Neuroendocrinology* 24. 2011;82–92.
2. Giatzakis C, Papadopoulos V. Differential utilization of the promoter of peripheral-type benzodiazepine receptor by steroidogenic versus nonsteroidogenic cell lines and the role of Sp1 and Sp3 in the regulation of basal activity. *Endocrinology*. 2004;145(3):1113-1123.
3. Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, Baghai TC, Fan J, Akula N et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:971-88.
4. Chen MK, Guilarte TR. Translocator protein 18 kDa (TSPO): molecular sensor of brain injury and repair. *Pharmacol Ther*. 2008;118:1–17.
5. Veiga S, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Ro5-4864, a peripheral benzodiazepine receptor ligand, reduces reactive gliosis and protects hippocampal hilar neurons from kainic acid excitotoxicity. *J Neurosci Res*. 2005;80:129-137.
6. Soustiel JF, Zaaroor M, Vlodavsky E, Veenman L, Weizman A, Gavish M. Neuroprotective effect of Ro5-4864 following brain injury. *Exp Neurol*. 2008;214:201–208.
7. Papadopoulos V, Lecanu L. Translocator protein (18 kDa) TSPO: an emerging therapeutic target in neurotrauma. *Exp Neurol*. 2009;219:53–57.
8. Ryu JK, Choi HB, McLarnon JG. Peripheral benzodiazepine receptor ligand PK11195 reduces

- microglial activation and neuronal death in quinolinic acid-injected rat striatum. *Neurobiol Dis.* 2005; 20:550–561.
9. Girard Ph, Pansart Y, Gillardin JM. Preventive and curative effects of etifoxine in a rat model of brain oedema. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2009;36:655–661.
10. Green AR, Hainsworth AH, Jackson DM. GABA potentiation: A logical pharmacological approach for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neuropharmacology.* 2000;39:1483–94.
11. Costa C, Leone G, Saulle E, Pisani F, Bernardi G, Calabresi P. Coactivation of GABA(A) and GABA(B) receptor results in neuroprotection during in vitro ischemia. *Stroke.* 2004;35:596–600.
12. Verleye M, Akwa Y, Liere Ph et al. The anxiolytic etifoxine activates the peripheral benzodiazepine receptor and increases the neurosteroid levels in rat brain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 2005;82:712-720.
13. Schumacher M, Akwa Y, Guennoun R, Robert F, Labombarda F, Desarnaud F, Robel P, De Nicola AF & Baulieu EE. Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: trophic and protective effects. *J Neurocytol.* 2000;29:307-26.
14. Schumacher M, Guennoun R, Mercier G, Desarnaud F, Lacor P, Benavides J, Ferzaz B, Robert F, Baulieu EE. Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001;37:343–359.
15. Wojtal K, Trojnar MK, Czuczwar SJ. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids. *Pharmacol Rep.* 2006;58:335-340.
16. Plassart-Schiess E, Baulieu EE. Neurosteroids: recent findings. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001; 37(1-3):133-40.

#### Адрес за кореспонденция

Весела Кокова  
Медицински университет – Пловдив  
Фармацевтичен факултет  
Катедра „Фармакология и лекарствена токсикология“  
бул. „Васил Априлов“ 15А, Пловдив, България  
Тел. 602 099  
e-mail: vesela\_uk@abv.bg

# Ефекти на селективния 5HT1B/1D агонист золмитриптан и дихидроерготамин върху контрактилната активност на изолирана каротидна артерия от плъх

Кремена Сарачева<sup>1,2</sup>, Наталия Присадова<sup>3</sup>, Валери Славчев<sup>3</sup>

\*Дамянка Гетова, Атанас Кръстев<sup>3</sup> – научни ръководители

<sup>1</sup>Катедра по фармакология и клинична фармакология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

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

<sup>3</sup>Катедра по медицинска физика и биофизика, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Мигрената се определя като идиопатично, пароксизмално неврологично разстройство с умерени до тежки пристъпи на еднострочно, пулсиращо главоболие, изострено от физическа активност [1]. В последните години се разглежда предимно като болест на кръвносните съдове, съпътстващата неврологична симптоматика също се смята, че е резултат от съдови смущения [2]. Активирането на тригеминуса е резултат от черепна вазодилатация, медирана от освобождаване на вазоактивни невропептиди включително и калцитонин ген-свързан пептид (CGRP), които играят ключова роля в патофизиологията на мигрена [3]. Триптаните са специфични антимигренозни медикаменти, които се препоръчват при пациенти, при които традиционните аналгетики и нестероидни противовъзпалителни средства са неефективни. Терапевтичният ефект на триптаните се дължи на способността им селективно да активират серотонинергичните 5HT1B/1D/1F рецептори в тригемино-васкуларната система, което во-

ди до вазоконстрикция на мозъчните съдове, невронална инхибиция [4] и потискане на централната болка [3]. Активирайки 5HT1 рецепторите в мозъчните съдове, те повлияват и периферни кръвносни съдове [5]. Като други възможни антимигренозни ефекти на триптаните може да се добавят и модулацията на азотно-оксидните зависими сигнални пътища (в предвид ролята на азотния оксид като важен компонент в патофизиологията на мигрена), и натриево зависимата клетъчна метаболитна активност [6].

На базата на съдоразширяващата теория за мигрена и хипотезата, че вазоконстрикцията на мозъчните съдове може да сведе до минимум болката, първоначално разработен (1991) и впоследствие утвърден като златен стандарт е суматриптан. След откриването му, интензивни изследвания в тази област довеждат до създаването и на ново поколение триптани в това число и золмитриптан [5]. Дори и да не се различават значително като механизъм на действие от суматриптан, новите триптани притежават по-

добра фармакокинетика, орална бионаличност, а в някои случаи и по-дълъг плазмен полуживот (фроватриптан около 26 ч.).

Золмитриптан (2001) проявява висок афинитет към 5HT1B/1D рецепторите и умерен към 5HT1A. Метаболитът му N-дезметил е 2 до 6 пъти по-силен от изходното съединение, което допринася за цялостния ефект на препарата. Липофилна и бързо абсорбираща се орална форма, в сравнение със суматриптан, преминава хематоенцефалната бариера и е полуживот 2,5 – 3 часа [6]. Освен таблетна форма е разработена и интраназална, което е предимство по отношение на началото на действие до 2 минути след прилагане.

Ерготамин и дихидроерготамин (DHE) са първите специфични антимигренозни медикаменти, въведени в терапията, съответно през 1926 г. и 1945 г. Терапевтичната им ефективност е свързана с афинитета им към 5HT1B/1D рецепторите [7]. Клиничната употреба на ергоалкалоидите намалява след въвеждането на триптани в практиката, главно поради страничните им ефекти и повлияването на други рецептори: адренергични  $\alpha$  и  $\beta$ , допаминергични и серотонинергични [8]; ниска орална бионаличност, слабо подобреие след прилагане на назални форми и др. Интравенозното въвеждане на DHE е сравнително безопасно и ефективно в лечението на мигренозен пристъп [9].

## Цел

Целта на настоящето проучване е именно изясняване механизма и контрактилната активност на двата препарата върху изолирани периферни съдове (*a. carotis*).

## Материали и методи

За експерименталните изследвания са използвани спираловидно нарязани ГМ препарати от *a. carotis communis* с ширина 0.8 – 1.0 mm и дължина 15 mm, на мъжки плъхове порода Wistar с тегло от 220 грама – 280 грама.

Съкратителната активност на изолираните препарати (*a. carotis*) бе регистрирана изометрично: в единия край ГМ ивици бяха фиксираны към неподвижен стъклен държател, а в другия – към тензодетектори. Кребсовият разтвор (pH = 7.4), миещ гладкомускулните препарати, бе аериран с газова смес от 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub> при температура 36°C. Началното механично напрежение за препаратите, постигнато чрез обтягане, бе със стойност, отговаряща на сила на опън 10 mN. Спонтанната механична активност и лекарство-индуцираните отговори се отчитаха спрямо това ниво и бяха регистрирани чрез Swema tensodetector (Stockholm, Sweden) с усилвателно стъпало Microtechna amplifier (Prague, Czech Republic) и записани върху хартия с Linseis polygraph (Selb, Germany) рекордер. Активността на гладко-мускулните препарати беше периодично тествана чрез стимулация с  $1 \times 10^{-6}$  mol/L серотонин.

## Лекарства, разтвори и химикали

В хода на експеримента бяха използвани следните лекарствени средства и химикали: Serotonin hydrochloride 25 MG; Zolmitriptan 10MG; Dihydroergotamine 250MG; DMSO (закупени от Sigma Aldrich).

Разтворът на Кребс бе със следното съдържание (mM): NaCl 120; KCl 5.9; CaCl<sub>2</sub> 2.5; MgCl<sub>2</sub> 1.2; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2; Na-HCO<sub>3</sub> 15.4 и глюкоза 11.5 (Merck).

### Статистическа обработка

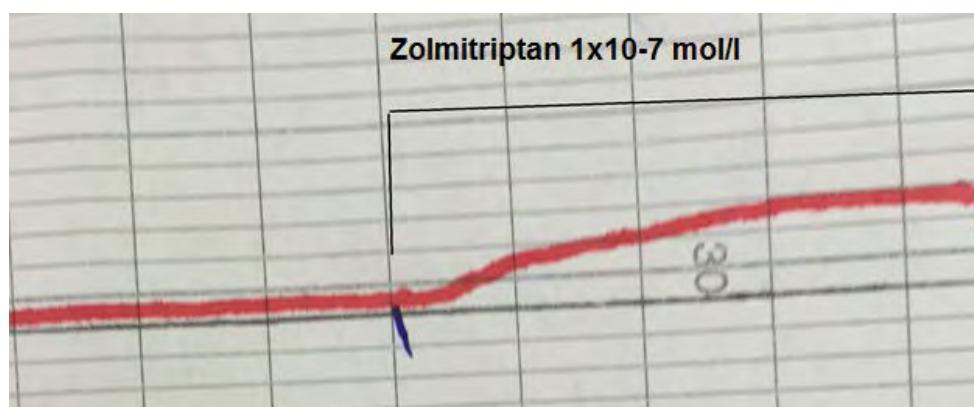
Получените резултати са обработени с помощта на специализирана програма STATISTICA. Чрез вариационен анализ са изчислени средна аритметична стойност на съответния показател (mean) и нейната грешка (SEM). Достоверността при сравняване е определена на база на t-теста на Стюдънт при степен на значимост 95% ( $P < 0.05$ ).

### Резултати

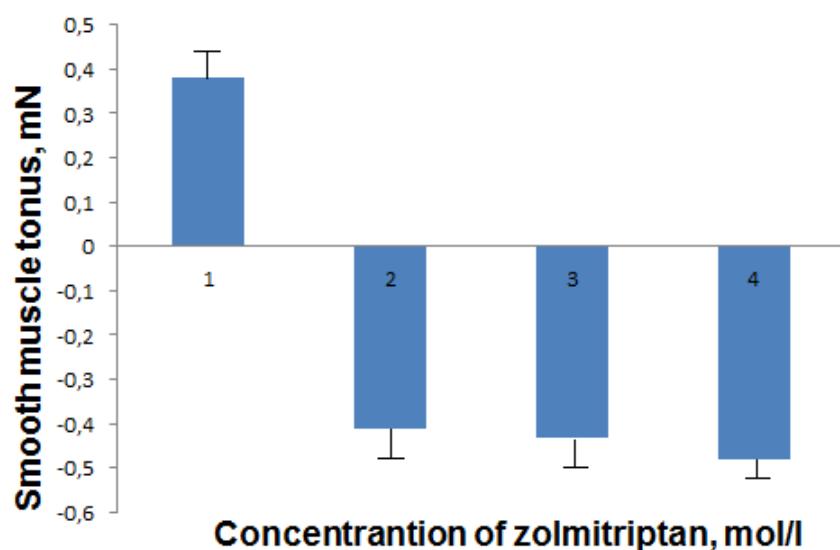
1. В концентрация  $1 \times 10^{-7}$  mol/l zolmitriptan предизвиква контрактилна реакция (фиг. 1) върху изолирана каротидна артерия, а в по-високите концентрации се наблюдава ГМ релаксация (фиг. 2).

2. В концентрация  $1 \times 10^{-6}$  mol/l dihydroergotamine предизвиква контрактилна реакция върху изолирана каротидна артерия.

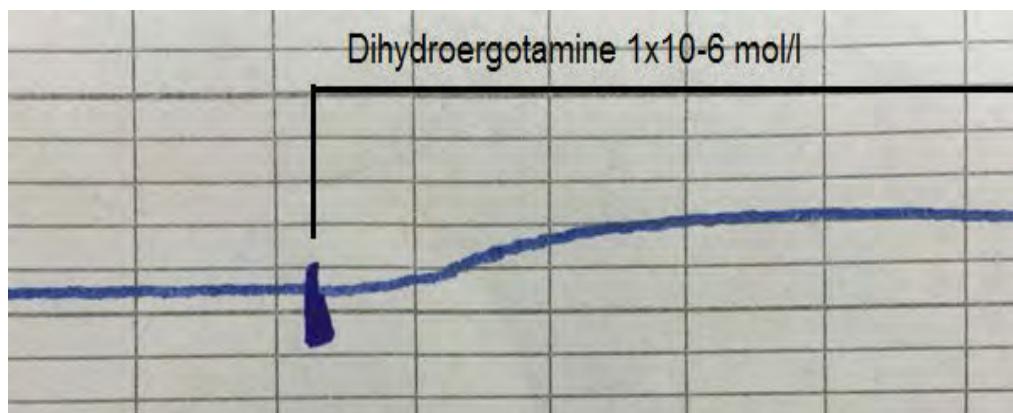
В по-високи концентрации dihydroergotamine предизвиква релаксация върху изолирана каротидна артерия (фиг. 4, 5).



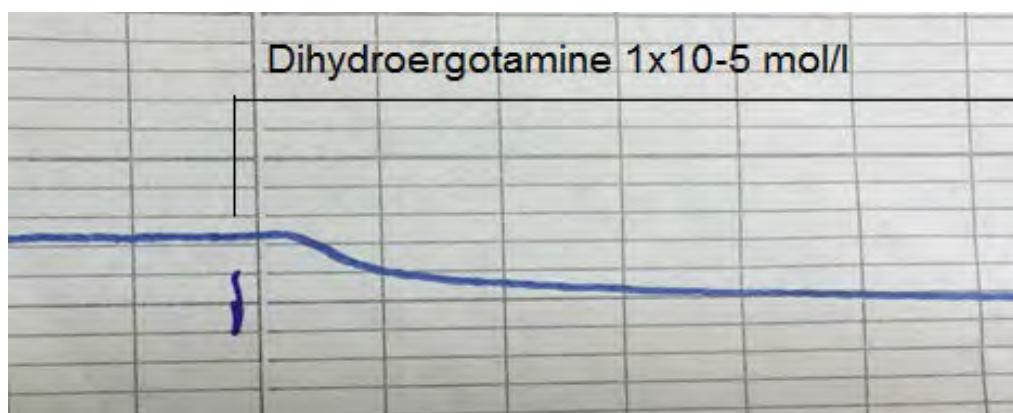
**Фиг. 1.** Изометрично-регистриран запис показващ промените в съкратителната активност под действие на zolmitriptan ( $n = 9$ )



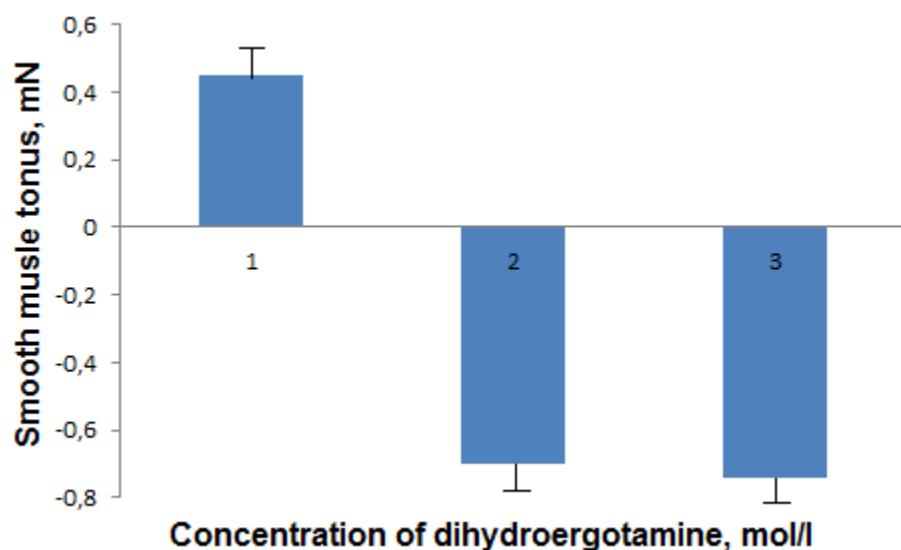
**Фиг. 2.** Промени в съкратителната активност на изолирани препарати от каротидна артерия, под действие на zolmitriptan в концентрации 1) –  $1 \times 10^{-7}$  mol/l и 2) –  $1 \times 10^{-6}$  mol/l, 3) –  $1 \times 10^{-5}$  mol/l, 4) –  $5 \times 10^{-5}$  mol/l ( $n = 9$ )



**Фиг. 3.** Изометрично-регистриран запис показващ промените в съкратителната активност под действие на dihydroergotamine ( $n = 9$ )



**Фиг. 4.** Изометрично-регистриран запис показващ промените в съкратителната активност под действие на dihydroergotamine ( $n = 9$ )



**Фиг. 5.** Промени в съкратителната активност на изолирани препарати от каротидна артерия, под действие на dihydroergotamine в концентрации 1) –  $1 \times 10^{-6}$  mol/l и 2) –  $1 \times 10^{-5}$  mol/l, 3) –  $5 \times 10^{-5}$  mol/l ( $n = 9$ )

## **Обсъждане**

В резултат на нашите изследвания получихме, че медикаментите предизивват контрактилно-релаксационен ефект върху изолирани препарати на каротидна артерия от плъх. Бяха установени противоположни по характер ефекти, контракция и релаксация, зависими от лекарствената концентрация. По-ниските концентрации ( $1 \times 10^{-7}$  и  $1 \times 10^{-6}$  mol/l) контрахират ГМ препарати, а по-високите ги релаксират. Получената контрактилна реакция е следствие от основното действие на лекарствените средства, а именно активирането на 5HT1B/D рецепторите [10]. Наблюдаваната от нас релаксационна реакция ( $1 \times 10^{-5}$  mol/l и  $5 \times 10^{-5}$  mol/l) е нетипична за триптаните и не може да се обясни с активирането на 5HT1B/D рецептори.

От литературата е известно, че дихидроерготамин проявява афинитет и към други рецептори, като адренергични –  $\alpha$ ,  $\beta$  и допаминергични. Това ни дава основание за предполагаема хипотеза, чрез която изследвания лекарствен препарат реализира релаксация върху каротидната артерия. Един от предполагаемите клетъчни пътища е свързан с активирането на един от субтиповете алфа 1 рецептори и по-конкретно алфа-1D [11].

Според описаните в литературата данни активацията на алфа-1D рецепторите в каротидната артерия задейства следната вътреклетъчна пътечка: стимулиране на  $\alpha$ 1D – активиране на eNOS – повишена концентрация на NO – активиране на гуанилат циклазата – повишаване концентрацията на cGMP – активиране на PKG и релаксация [12]. Нашата вероятна хипотеза е, че в по-високи концентрации золмитриптан и дихидроерготамин повлияват активирането на алфа-

1D субтип рецептор и това води до реализирането на релаксация върху изолирана каротидна артерия от плъх, която не е свързана с основното действие на триптаните.

## **Изводи**

В заключение можем да кажем, че получените резултати се предпоставка за бъдещи по-конкретни изследвания и задълбочаване в нетипичните ефекти на двете лекарствени средства, които биха допълнили фармакологичния им профил, както и изясняването на специфичните клетъчни пътища, по които те реализират някои от посочените в литературата странични ефекти.

## **Библиография**

1. Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R. et al. Triptans and serious adverse vascular events: Data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database, *Cephalgia* 2014, 34(1):5–13.
2. Bölcseki H, Farkas B, Kocsis P et al. Recent Advancements in Anti-Migraine Drug Research: Focus on Attempts to Decrease Neuronal Hyperexcitability, *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2009, 4; 14-36.
3. Van den Broek. M. Vascular effects of antimigraine drugs. *Pharmacology of human in vitro models in migraine*, 2002.
4. Chan KY, Vermeersch S, De Hoon J et al. Potential mechanisms of prospective antimigraine drugs: A focus on vascular (side) effects, *Pharmacology & Therapeutics* 129 (2011): 332–351.
5. Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of action of the 5HT1b/1d receptor agonist, *Arch Neurol*. 2002; 59:1084-1088.
6. Arulmozhi DK, Veeranjaneyulu A, Bodhankar SL. Migraine: Current concepts and emerging therapies, *Vascular Pharmacology* 2005, 43: 176 – 187.
7. Roberto G, Raschi E, Piccinni C et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies, *Cephalalgia*. 2015 Feb;35(2):118-31.
8. Stovner LJ, Tronvik E, Hagen K. New drugs for migraine, *J Headache Pain* 2009, 10:395–406.
9. Monteith TS, Goadsby PJ. Acute Migraine Therapy: New Drugs and New Approaches, *Current Treatment Options in Neurology* 2011 Feb, 13, (1):

- 1-14.
10. Jähnichen S, Radtke OA, Pertz HH. Involvement of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in triptan-induced contractile responses in guinea-pig isolated iliac artery, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2004 Jul; 370(1):54-63.
11. Terrón JA, Falcón-Neri A. Pharmacological evidence for the 5-HT<sub>7</sub> receptor mediating smooth muscle relaxation in canine cerebral arteries, Br J Pharmacol. 1999 Jun; 127(3):609-616.
12. Segura V, Flacco N, Oliver E et al. Alpha<sub>1</sub>-adrenoceptors in the rat cerebral cortex: new insights into the characterization of alpha<sub>1L</sub>- and alpha<sub>1D</sub>-adrenoceptors, Eur J Pharmacol. 2010 Sep 1; 641(1):41-48.

# Букален път на въвеждане на лекарства: традиционната или предизвикателство?

Станислава Симеонова, Теменуга Вълканова, Бисера Пиличева

Катедра „Фармацевтични науки“, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Сред различните възможни пътища за въвеждане, прилагането на лекарствени вещества (ЛВ) в устната кухина е сред най-предпочитаните. През последните десетилетия оралната мукоза е обект на проучвания за постигане както на локален, така и на системен ефект. Букалната област се очертава като атрактивна таргетна зона, особено за преодоляване на ограниченията, свързани с пероралното приложение. Проблеми като “first pass” ефекта, както и разграждане на ЛВ в стомашно-чревния тракт могат да бъдат избегнати чрез въвеждане през букалната мукоза. Нещо повече, възможна е бърза проява на терапевтичния ефект и лесно отстраняване на лекарствената форма при необходимост от прекратяване на терапията, както и прилагане на ЛВ на пациенти в безсъзнание, и на такива, които са по-малко склонни да сътрудничат в провеждане на лечението (1). Напоследък се наблюдава сериозен интерес към мукоадхезията и възможността за оптимизиране действието на ЛВ чрез осигуряване на близък контакт на лекарство-доставящата система с мястото на приложение. Проведени са множество проучвания върху букалния път на въвеждане на ЛВ като са използвани биоадхезивни полимери. Правени са опити за разработване на различни лекарство-доставящи системи, включително таблетки, филми, дискове, ленти, гели

и др. като са използвани различни комбинации от полимери, вещества, повишаващи резорбцията и т.н (2).

## Букалната мукоза като резорбционна повърхност

Големият интерес през последните години към букалната мукоза като място за въвеждане на ЛВ е обусловен от редица фактори, но в основна степен е продуктувен от анатомо-физиологичните особености на мястото на приложение. Оромукозната област е съставена от четири региона – букална кухина, подезична област, небце и гингивална област, всяка от които в различна степен е била обект на проучване като място за въвеждане на ЛВ. С най-широко приложение от изброените е областта от вътрешната страна на бузата и гингивата, известна като букална мукоза. Изградена е от субмукоза, прилежаща базална мембрana и многослойен сквамозен епител (фиг. 1), чийто състав варира в различните области на устната кухина (3).

Наличието на некератинизиран епител в букалната област и липсата на сесамиди и ацилсерамиди обуславят бариерната роля на мукозата. Мукусът, който покрива епителните клетки, участва в механизмите на цитоадхезия, както и в процесите на мукоадхезия с лекарство-доставящите системи. Букалната област има голяма площ, повърхността е гладка и относително неподвижна, което я пра-

ви подходяща за оптимално задържане на лекарство-доставящите системи на мястото на приложение. Адхезията към букалната мукоза позволява не само близък контакт и възможност за подобряване на резорбцията, но също и постигане на удължено време на престой върху букалната мукоза. Тези особености позволяват букалния път да се възприема и като подходящ за постигането на удължено действие на ЛВ със системен ефект (1).



**Фиг. 1.** Напречен пререз на букална мукоза

Букалната мукоза, която е изградена от 40 – 50 слоя клетки, макар и да се отличава с проницаемост 4 – 4000 пъти по-висока от тази на кожата, се явява бариера, чието преодоляване е от водещо значение за постигането на оптимална бионаличност на ЛВ. В литературата са публикувани стойности за ефективния коефициент на проницаемост през букална мукоза за различни вещества, напр.  $2.2 \times 10^{-9}$  cm/s за декстран 4000 през заешка букална мукоза или  $1.5 \times 10^{-5}$  cm/s заベンзиламин и амфетамин. С този широк обхват ясно се демонстрира присъствието на бариера в устната кухина и се очертават насоки в оптимизирането на букалната резорбция чрез влиянието на

многобройни фактори (4). Пасивната дифузия на нейонизирани молекули през междуклетъчните пространства, обусловена от концентрационния градиент, е основният транспортен механизъм. Възможни са и други пътища като трансцептуларен транспорт, с помощта на молекули-преносители, активен транспорт, пино- или ендоцитоза. Съществена бариера за проникването на ЛВ през букалната мукоза е ензимното разграждане. Подход за преодоляване на този проблем е използването на полимери с инхибиращи ензимната активност свойства (5).

През последните две десетилетия се наблюдава сериозен интерес към явлението мукоадхезия като потенциален подход за оптимално въвеждане на ЛВ чрез задържане на лекарствената форма на приложеното място за продължителен период от време. Процесът на мукоадхезия, независимо от теорията, с която може да бъде обяснен, се изразява в преодоляване на естествените механизми на елиминиране на чужди материали – мукоцилиарният клирънс. Във фармацевтичната наука основен технологичен подход за подобряване на адхезивното поведение на лекарство-доставящите системи е използването на мукоадхезивни полимери. Съчетаването на оптимални адхезивни свойства на полимерите с биосъвместимост и биопоносимост е важно условие при разработването на надеждна и безопасна лекарствена форма за букално приложение (6).

### Букални лекарство-доставящи системи

Най-общо лекарство-доставящите системи за букално приложение могат да бъдат класифицирани в зависимост от консистенцията като твърди, полутвърди

и течни. От друга страна, твърдите букални системи, на база тяхната геометрия могат да бъдат категоризирани в три типа: тип I са еднослойни системи с разнопосочно освобождаване на ЛВ; при този тип е налице значителен риск от загуба на ЛВ вследствие на погълщане. При системи от тип II е налице непроницаем слой, отложен върху мукоадхезивен слой, съдържащ ЛВ, създавайки по този начин двуслойна структура с минимален риск от загуба на ЛВ в устната кухина. Тип III е система за еднопосочко освобождаване на ЛВ при минимални количествени загуби поради освобождаване единствено от повърхността, влизаща в контакт с букалната мукоза. Обикновено това се постига посредством обвиване на лекарствената форма от всички страни с изключение на тази, която се прикрепва към биологичната тъкан (7). При разработването на такива системи е от ключово значение оптимизирането на степента на набъбване на полимера с цел осигуряване на необходимия период за мукоадхезия, както и за контролирано или удължено освобождаване (8).

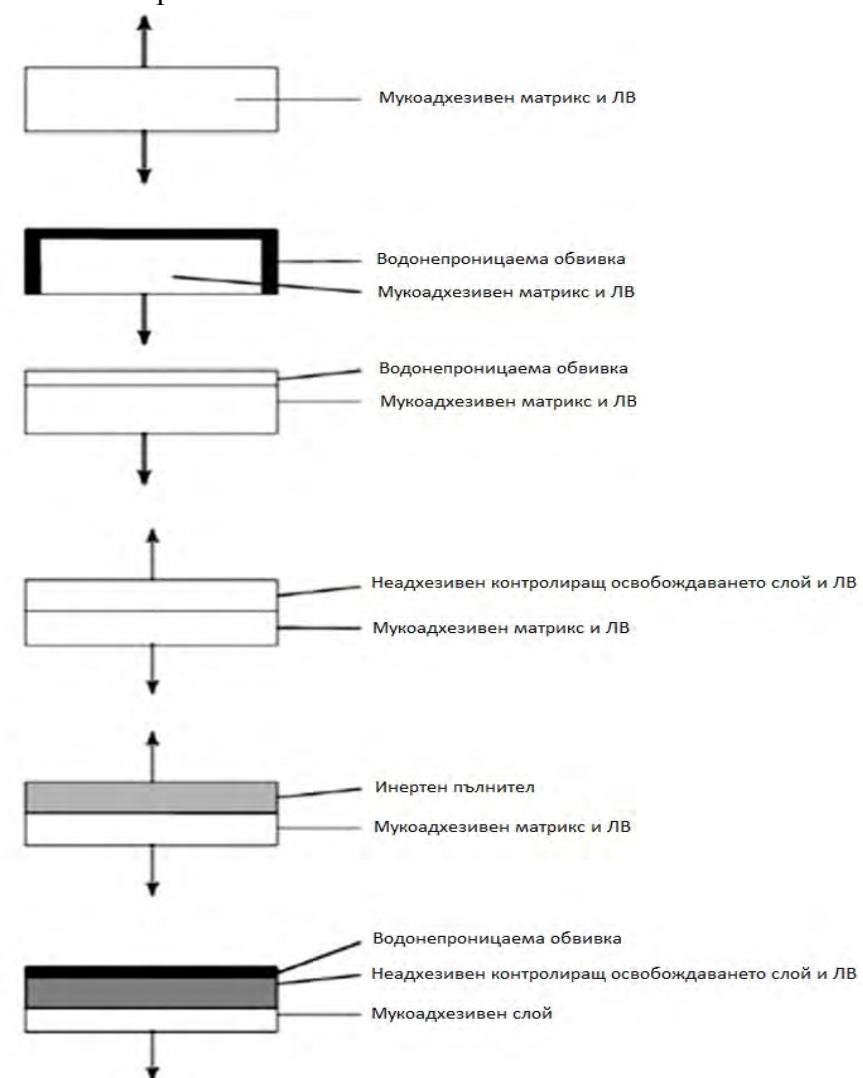
Сред лекарствените форми с твърда консистенция *таблетките* са най-задълбочено проучени за букално приложение. Получени обикновено чрез директно таблетиране, те са проектирани както за еднопосочко, така и за многопосочко освобождаване на ЛВ в слюнката. Основните недостатъци на таблетките се свеждат до пациентско неодобрение (лош вкус, дразнене, дискомфорт) и нехомогенно разпределение на ЛВ в слюнката при локална терапия (9, 10). *Мукоадхезивните микр- и наноносители* предлагат същите предимства като тези на таблетките, но физичните им свойства

позволяват постигане на по-добър контакт с подлежащата мукозна тъкан и оттук по-продължително задържане. Обикновено се въвеждат под формата на прах, с което се гарантира повишена стабилност на ЛВ, а малкият размер на частиците предполага понижен риск от дразнене и одобрение от пациентите. *Мукоадхезивните вафли* са композити, изградени обикновено от адхезивен повърхностен слой и сърцевина от antimикробни агенти, биоразградими полимери и такива, изграждащи матрикса на лекарство-доставящата система. *Мукоадхезивните таблетки за смучене* притежават потенциал за продължително освобождаване на ЛВ с подобрен комплайънс от страна на пациента. Прилагат се като носители на различни ЛВ с локално действие – антибактериални агенти, кортикоステроиди, антимикотици, локални анестетици. Времето на престой на тези лекарствени форми в устната кухина зависи от размера и типа им, от времето за разтваряне или разпадане, кое то е контролирано от пациента. Сред полутвърдите ЛФ за букално приложение интерес представляват *медицинските дъвки*. Използват се главно за локална терапия и в никотин-заместителното лечение (напр. Nicorette®). *Адхезивните гели*, друг аспект на ЛВ с полутвърда консистенция, за разлика от медицинските дъвки могат да се използват за въвеждане на ЛВ през букалната мукоза и да осигурят продължително действие. *Букалните пластири и филми*, обикновено изградени от непропускливи поддържащ слой, резервоарен слой, от който ЛВ се освобождава контролирано и мукоадхезивен повърхностен слой за прикрепване към мукозата. Предимствата на тази ЛФ са неоспорими – удобство за

пациента, възможност за прецизно и индивидуализирано дозиране, както и постигане на удължено освобождаване. Течните ЛФ са най-малко предпочитани поради бързото им отмиване от букалната мукоза и доставяне на неконтролирани количества ЛВ. Съвременно направление в букалните лекарство-доставящи системи е разработването на липофилни гели, букални спрейове и фосфолипидни везикули основани на употребата на кубични и ламеларни течно-кристални фази на глицерилmonoолеат като носители на вещества с пептидна природа за букално приложение. Разработена е нова

аерозолна формула за букално приложение на инсулин (Oralin, Generex Biotechnology). Създадени са фосфолипидни деформирани везикули, също за букално въвеждане на инсулин. Голям брой ЛВ са в различни фази на клинични проучвания на лекарство-доставящи системи за букално приложение (табл. 1).

Едва малка част обаче са достъпни на фармацевтичния пазар (табл. 2), което показва сериозните предизвикателства пред разработването на лекарство-доставяща система за букално приложение с ясна ефикасност и безопасност.



**Фиг. 2.** Принципно устройство на различни твърди лекарство-доставящи системи за букално приложение. Стрелките указват посоката на освобождаване на включеното лекарствено вещество

**Табл. 1.** Лекарствени вещества, проучвани в различни лекарство-доставящи системи за букално приложение

Лекарствено вещество	Полимер	Лекарство-доставяща система	Източник
Atenolol	HPMC	Мукоадхезивни таблетки	Shirzand et al.(9)
Repaglinide	Carbopol, HPC	Мукоадхезивни таблетки	Biswal et al.(10)
Domperidone	HPMC	Мукоадхезивни таблетки	Pandey et al. (11)
Ivabradine	HPMC	Мукоадхезивен филм	Lodhi et al.(12)
Enalapril	HPMC	Мукоадхезивен филм	Semalty et al.(13)
Nitrendipine	CMC	Мукоадхезивен филм	Nappinnai et al.(14)
Glipizide	Carbopol 934P	Мукоадхезивен филм	Semalty et al.(15)
Simvastatin	PVP	Мукоадхезивен филм	Maghraby et al.(16)

**Табл. 2.** Лекарствени продукти за букално приложение, налични на световния аптечен пазар

Лекарствено вещество	Търговско наименование	Лекарство-доставяща система	Производител
Insulin	Oralgen, Oralin	Букален спрей	Generex Biotechnology
Testosterone	Straint	Букални таблетки	Columbia Laboratories Inc.
Desmopressin	Desmopressin	Букални таблетки	Columbia Laboratories Inc.
Pilocarpine	Piolobuc	Букални таблетки	Cytokine Pharma Sciences Inc.
Nicotine	Nicorette	Мукоадхезивни таблетки	Leo Pharmaceuticals
Buprenorphine	Subutex	Букални таблетки	Reckitt Benckiser
Prochlorperazine	Tementil	Букални таблетки	Rhone-Poulenc Rorer

### Библиография

- Hao J, Heng PWS. Buccal delivery systems. Drug Dev Ind Pharm. 2003;29:821-832.
- Silvia R, Giuseppina S. Buccal drug delivery: A challenge already won?. Drug Discov Today Technol. 2005;2:59-65.
- Kurosaki Y, Kimura T. Regional variation in oral mucosal drug permeability. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2000;17: 467-508.
- Veuille F, Kalia YN, Jacques J, Deshusses, Buri P. Factors and strategies for improving buccal absorption of peptides. Eur J Pharm Biopharm. 2001;51: 93-109.
- Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2005;57(11):1666-91.
- Lee JW, Park JH, Robinson JR. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. J Pharm Sci. 2000;89: 850-866.
- Madhavi BR, Murthy V, Rani AP, Kumar GD. Buccal Film Drug Delivery System-An Innovative and Emerging Technology. J Mol Pharm Org Process Res. 2013;1(3): 107.
- Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery- a promising option for orally less effective drug. J Control Release. 2006; 114: 15-40.
- Shirsand SB, Suresh S, Keshavshetti GG, Swamy PV, Reddy PV. Formulation and optimization of mucoadhesive bilayer buccal tablets of atenolol using simplex design method. Int J Pharm Investig. 2012; 2(1): 34-41.
- Biswal B, Karna N, Bhavsar B. Formulation and Evaluation of repaglinide buccal tablet: ex vivo bioadhesion study and ex vivo permeability study. J Appl Pharm Sci. 2014;4(5):096-103.
- Pandey S, Hingawe N, Das U, Patil A. Mucoadhesive buccal tablets of domperidone: formulation, evaluation and effects of process variables. J Pharm Inv. 2014;44:103-110.
- Lodhi M, Dubey A, Narayan R, Prabhu P, Priya S. Formulation and evaluation of buccal film of Ivabradine hydrochloride for the treatment of stable angina pectoris. Int J Pharm Investig. 2013; 3(1): 47-53.
- Semalty M, Semalty A, Kumar G. Formulation and characterization of mucoadhesive buccal films of glipizide. Ind J Pharm Sci. 2008;70(1):43-48.
- Nappinnai M, Chandanbala R, Balaijirajan R. Formulation and Evaluation of Nitrendipine Buccal Films. Indian J Pharm Sci. 2008;70(5): 631-635.
- Semalty A, Semalty M, Nautiyal U. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Enalapril Maleate. Indian J Pharm Sci. 2010; 72(5): 571-575.
- Maghraby G, Abdelzaher M. Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. J Appl Pharm Sci. 2015;5(4):070-077.

# Сравнение на методите на екстракция на биологично активни вещества от корени на брей (*Tamus communis L.*)

Мартина Савова<sup>1</sup>, Марияна Аргирова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра „Химични науки”, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

*Tamus communis L.* (сем. Dioscoreaceae), или брей както е познато в България, е многогодишно увивно тревисто растение с месесто, грудесто коренище. Стъблата му достигат до 3 – 4 м дължина. Листата са с дълги дръжки, с дълбока сърцевидна основа, на върха заострени, целокрайни, отгоре тъмнозелени, лъскави. Цветовете са бледозеленикови, еднополови, разположени в пазвите на по-горните стъблови листа. Плодът е ярко-червен, сочен, ягодовиден, с 3 – 5 семена. Цъфти през май – юли. Растението е разпространено из храсталаци и гори, предимно в по-топлите части на България до 1000 м надморска височина.



Фиг. 1. Брей

Използва се предимно коренището, което се изкопава през есента. В народната медицина се използва алкохолен екстракт, приготвян в продължение на 20 дни. Прилага се локално като противовъзпалително и обезболяващо средство при ставен ревматизъм, ишиас и други възпалителни процеси. Прилага се и при хемороиди. Може да се приема и вътрешно при запек, но много внимателно, тъй като малко по-голяма доза предизвика повръщане и диария. Народната медицина препоръчва билката и при контузии на лицето – допринася за бързото разнасяне на подкожните кръвоизливи. Трябва да се употребява предпазливо, защото наложението корен може да предизвика изгаряния по кожата.

Резултати от анализи на химичния състав на корените сочат присъствието на гликозиди, стероли, хистамин и хидрокси-/алкокси-заместени фенетрени и дихидрофенентрени, като последните са идентифицирани само в няколко растителни семейства. Има данни за изолирани конкретни съединения, които притежават цитотоксично действие. Освен това при някои хидрокси-/алкокси-заместени фенетрени и дихидрофенентрени имат противовирусен и антитуморен ефект и действат като мускулни релаксанти [1].

Растението се счита за отровно поради съдържанието на diosgenin (стериоиден сапогенин), за който е доказано, че има антибактериална активност срещу *E. coli* и *Proteus* [2].

### Цели задачи

Да се проучи влиянието на метода на екстракция върху състава и свойствата на алкохолни екстракти от сухи корени от брей. За тази цел бе проведена екстракция по различни методи (при стайна температура на тъмно, кипене в метанол, чрез микровълнови импулси и в ултразвукова вана). Съставът на получените екстракти бе изследван чрез тънкослойна хроматография. Определени бяха радикал-свързващ капацитет и общото съдържание на полифеноли.

### Материал и методи

1. Екстракция. При всеки метод бяха използвани 10 g сухи смлени корени от брей и 100 mL 70% MeOH.

При първия екстракт (Е1) методът беше **мацерация** – претеглените и смесени с метанол корени бяха оставени на стайна температура на тъмно в продължение на 15 дни.

При втория екстракт (Е2) дрогата беше смесена с метанол в облодънна колба, снабдена с обратен хладник. Сместа беше загрявана при кипене в продължение на 12 часа.

Третият екстракт (Е3) – сместа брей и метанол бе подложена на микровълнови импулси в микровълнов реактор (750 W). Използвани бяха 10 цикъла, всеки от които с продължителност 40 s.

Четвъртият екстракт (Е4) бе получен чрез екстракция в ултразвукова вана (Bandelin Sonorex, Baudelin electronic, Berlin, Germany 38 kHz/480 W) при тем-

пература 45°C. Приложени бяха 10 цикъла, като всеки цикъл продължаваше 15 min.

След проведената екстракция всяка смес бе филtrувана за отстраняване на твърдите остатъци и получените екстракти (Е1, Е2, Е3, Е4) бяха подложени на изпарение с ротационен вакуумизпарател при 30°C за отстраняване на разтворителя до получаване на сух остатък. След претегляне получените екстракти от биологичноактивни вещества бяха разтворени в определено количество 96% EtOH до получаване на разтвори с крайна концентрация 100 mg/mL.

### 2. Анализи

#### a. Радикал-свързващи свойства

Използван бе метода, описан от Serrep и колеги [3]. Поради наличие на несдвоен електрон в молекулата на 1,1-дифенил-2-пикрилхидразил (DPPH) в електронния му спектър се наблюдава абсорбционен максимум при 517 nm. След като този електрон се сдвои при наличие на водороден донор (антиоксидант, свързващ свободни радикали) абсорбцията намалява пропорционално на броя сдвоени електрони. Антирадикалните свойства бяха определени чрез измерване абсорбцията на всяка проба при 517 nm и сравняването ѝ със стандартна права, представляваща зависимостта между абсорбцията при 517 nm и концентрацията на Trolox (0 – 50 nmol) – водоразтворим аналог на витамин E. Резултатите бяха представени като Trolox еквиваленти – nmol Trolox, имащи същия радикалсвързващ капацитет както 1 mg екстракт. Всеки екстракт бе анализиран трикратно.

#### b. Полифенолно съдържание

Приложен бе спектрофотометричен

метод, описан от Anesini и колеги [4], който използва реактива на Folin–Ciocalteu. Количество полифеноли, съдържащи се в анализираните пробы, бе определено чрез стандартната права от разтвори на галова киселина (0 – 50  $\mu\text{g/mL}$ ) и бе изразено в еквиваленти галова киселина (GAE, gallic acid equivalents). Всеки екстракт бе анализиран трикратно.

### с. Тънкослойна хроматография

Използвани бяха плаки Kieselgel G (Merck, Germany) с флуоресцентен индикатор, поглъщащ при 254 nm с размер  $5 \times 20$  см. Екстракти бяха нанасени върху плаките с помощта на тънка капиллярка под формата на черта. Хроматографията бе проведена с подвижна фаза 100 mL  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COOH}$  (9:1) и съединенията, съдържащи ароматно ядро бяха визуализирани чрез обльчване с UV лампа.

## Резултати и обсъждане

### 1. Добив на сухо вещество

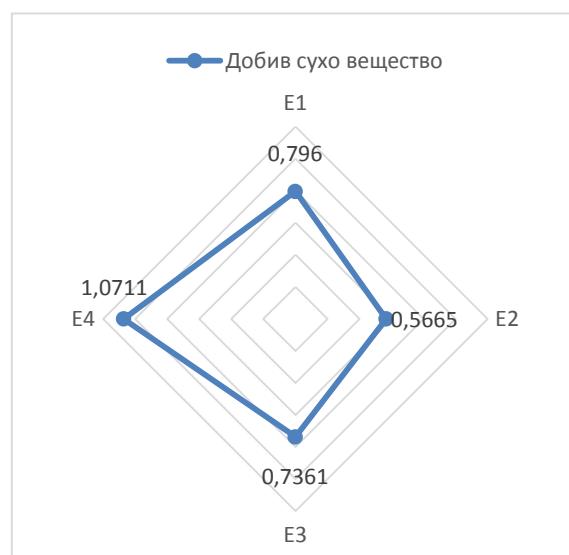
От получените данни за количеството сух остатък след вакуум дестилацията (g) може да обобщим, че при ултразвуковата екстракция (E4) се получава най-висок добив, а същевременно този метод е най-лесен за изпълнение и отнема сравнително малко време, в сравнение с познатия метод за екстракция в народната медицина – мацерация в продължение на 20 дни. Получената информация би спестила време при извличане на биологичноактивни вещества от растението при бъдещи проучвания.

### 2. Радикалсвързыващ капацитет, определен чрез DPPH метода

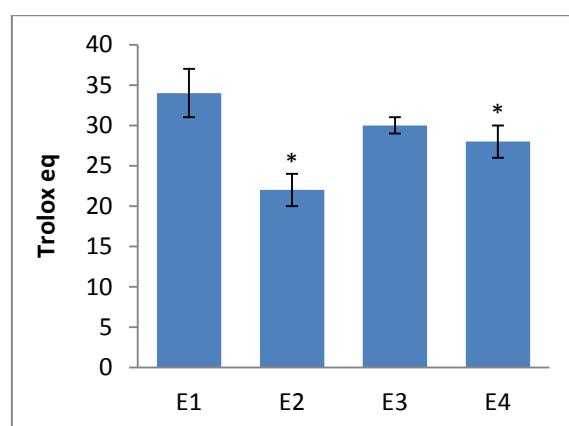
Получените резултати за радикалсвързыващите свойства на екстрактите, из-

разени в тролокс еквиваленти показаха, че те варират между 22 и 34 (Фиг. 3), като разликите в радикалсвързыващия капацитет между някои екстракти са статистически значими.

Най-висок резултат е получен при E1, а най-нисък – при E2. Очевидно високата температура понижава радикалсвързыващата активност.

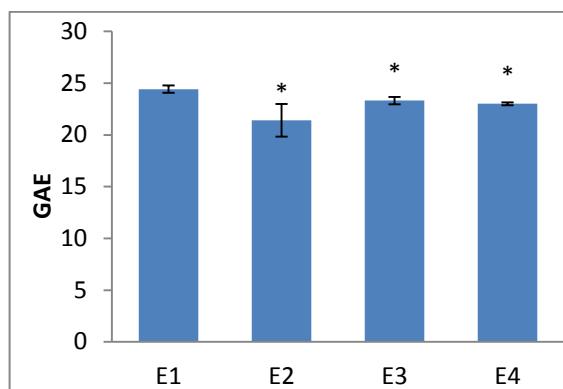


**Фиг. 2.** Добив на сухо вещество при различните екстракции



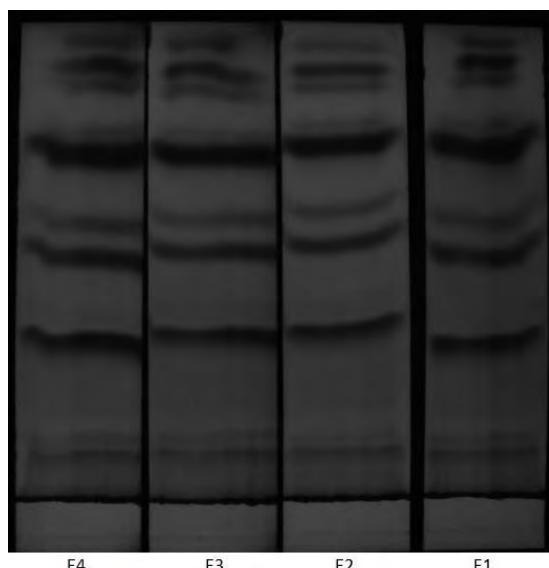
**Фиг. 3.** Радикалсвързыващ капацитет (в тролокс еквиваленти) на екстракти от корени на брей, получени по различни методи. Показано е стандартното отклонение (SD) от три измервания. Със \* са означени стойностите, които показват статистически значима разлика в съравнение с E1 ( $p < 0,05$ )

3. Полифенолното съдържание на екстрактите варира между 21 и 24 еквиваленти галова киселина, като отново E1 показва най-висок резултат. Разликата за полифенолното съдържание на E1 в сравнение с екстрактите E2, E3 и E4 е статистически значима.



**Фиг. 4.** Полифенолно съдържание на всеки от получените екстракти, изразено в еквиваленти галова киселина (GAE). Показано е SD от три измервания. Със \* са показани стойностите, които показват статистически значими разлики по отношение на E1 ( $p < 0.05$ )

#### 4. Хроматографски профили



**Фиг. 5.** Хроматографски профили на екстракти от корени на брей, получени по различни методи

#### Изводи

По отношение на количеството екстрагиран материал най-висок добив се получава при ултразвукова екстракция. Сравнението между радикалсървращащите свойства, показва, че те са най-добре запазени при мацерация. Съдържанието на полифеноли е най-високо при проведената екстракция при стайна температура. След получените резултати може да обобщим, че въпреки улеснението на ултразвуковата екстракция биологично важните свойства на екстрактите най-добре се запазват при мацерацията.

#### Библиография

1. Kovács A, Forgo P, Zupkó I, Réthy B, Falkay G, Szabó P, Hohmann J. Phenanthrenes and a dihydrophenanthrene from *Tamus communis* and their cytotoxic activity. *Phytochemistry*. 2007, 68 (5), 687-691.
2. Al-Khateeb E, Ohan AA, Al-Ani H. Cytotoxicity studies of *Tamus communis* root and berries extracts on human HEp-2 and AMN-3 carcinoma cells. *Hygeia: Journal for Drug and Medicines*. 2012, 4 (2), 1-5.
3. Serpen A, Capuano E, Fogliano V, Gökmén V. A new procedure to measure the antioxidant activity of insoluble food components. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007, 55 (19), 7676-7681.
4. Anesini C, Ferraro GE, Filip R. Total polyphenol content and antioxidant capacity of commercially available tea (*Camellia sinensis*) in Argentina. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008, 56 (19), 9225-9229.

Снимка:

<http://www.istrianet.org/istria/flora/images/tamus-communis-tafel135.jpg>

Информация за приложението на дрогата:  
<http://www.zdrava.bg/bilki/brey/>

# Пилотно проучване на отношението на потребителите към някои Омега ненаситени мастни киселини в хранителни добавки

Божидарка Хаджиеева<sup>1</sup>, Данка Обрешкова<sup>2</sup>, Милен Димитров<sup>2</sup>, Валентина Петкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински колеж, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

## Въведение

Според Европейското законодателство хранителните добавки са „всяко вещество, което обикновено не се консумира като храна само по себе си и не се използва като характерна съставка на храната или не притежава хранителна стойност, и чието целенасочено влагане в храни е с технологична цел, като по този начин става съставна част на тези храни“. (Член 1 (2) от Директива 89/107 / ЕИО)

Хранителните добавки съгласно българското законодателство (Наредба № 47 от 28 декември 2004 г. за изискванията към добавките към храните, издадена от Министерството на здравеопазването (МЗ) в сила от 01.08.2005 г. Обн. ДВ. бр.5 от 14 Януари 2005 г.)

С тази наредба се определят изискванията към хранителните добавки.

По смисъла на тази наредба:

1. „Хранителни вещества“ са:
  - а) витамини; б) минерали.
2. „Субстанции с хранителен или физиологичен ефект“ са провитамини, белтък, аминокиселини, пептиди, незаменими мастни киселини, рибени и растителни масла, въглехидрати, хранителни влакнини, метаболити, пробиотици и пребиотици, пчелни продукти, хранителни концентрати, ензими, части и екстракти от растения, органични и неорга-

нични биоактивни субстанции, самостоятелно или в комбинация.“

Изследвания върху еволюционните аспекти на диетата показват, че основните промени са настъпили в нашата диета, особено при вида и размера на есенциални мастни киселини и антиоксиданти в съдържанието на храните. Благоприятни ефекти върху здравето оказва навлизането на Омега-3 ненаситените мастни киселини, ейкозапентаенова киселина (EPA) и докозахексаенова киселината (DHA), които са описани за първи път в Гренландия в диетата на ескимосите, които консумират голямо количество морски дарове, като въз основа на тяхната диета е отчетен нисък процент на коронарна болест на сърцето, астма, захарен диабет тип 1 и множествена склероза. [1-3]

Омега-3 ненаситените мастните киселини (НМК) са от съществено значение за нормалния растеж и развитие на организма и играят важна роля в профилактиката и лечението на заболяванията на коронарната артерия, хипертония, артрит и други възпалителни и автоимунни заболявания и рак [4].

Омега-3 НМК се считат главно като сърдечно-съдови протектори, допринасят за имунната регулация, притежават противоревматичен и кожноВитализиращ ефект, както и незаменима

роля при изграждането на детския мозък и поддържането на познавателните функции и доброто настроение при възрастните. [5]

Диети с ниско съдържание на мазнини при децата или диети, в които растителните масла заменят животинските мазнини, като резултат имат неуспех да се развиват, изостават в растежа и имат когнитивни увреждания, податливост към инфекции и поведенчески проблеми. [6]

### **Цел**

Социален анализ на отношението на потребителите към Омега-3 ненаситени мастни киселини в хранителни добавки.

### **Материал и методи**

Проведено е пилотно анкетно проучване на отношението на потребителите към Омега НМК. Анкетата е по стандартна методика за оценка качеството на живот на пациента (FCQ – Food Choice Questionnaire), адаптирана за оценка на хранителни добавки, съдържащи Омега НМК.

### **Резултати и обсъждане**

Въпросите, които са включени в анкетата по отношение на 10 фактора: здраве; настроение; удобство; органолептични характеристики; съдържание; цена; контрола на теглото; предишно познаване на продукта; етични аспекти; орално здраве (този фактор не е оценяван в настоящото проучване тъй като няма литературни данни за ефекта на Омега НМК върху оралното здраве и хигиена) целят да оценят до каква степен потребителите могат да оценят основни моменти по отношение на: Терапевтичното приложение на Омега НМК; Информация, която е нужно да се знае преди приемането на

продукта; Характеристики на продукта; Желание за приложение на продукта; Икономическа възможност за закупване и нагласа за приложение на продукта.

*Анкетата е създадена за събиране на информация относно*

✓ Социо-демографската характеристика на субектите (възраст, пол, образование, професия)

✓ Максимум 42 въпроса върху 10-те фактора.

✓ Участниците оценяват всеки параметър в нумерологична скала от 1 до 4 (1 се определя мнение „изобщо не е важно“, 2 – „маловажно“, 3 – „средно важно“, 4 – „много важно“).

### *Стандартизация на проучването*

Анкетата Food Choice Questionnaire (FCQ) се разпредели сред участниците, като тя беше адаптирана да оцени широк диапазон от предпоставки, свързани с избора на потребителите да използват хранителни добавки, съдържащи Омега НМК. Въпросите са групирани по фактори, което води до разбъркване на номерата им, които могат да се открият в началото на въпросите. От участниците се изисква да отговорят на въпросите, които се задават.

Резултатите бяха обработени чрез статистическа програма. При оригиналната FCQ е прилаган факторен анализ с вариабилна ротация, като тук тя също е приложена за групиране на въпросите по фактори, като се изключват последните 4 въпроса, т.е. анкетата включва 36 въпроса.

Респондентите бяха групирани по пол, възраст, ниво на образование и приходи. С цел осигуряване репрезентативността на извадката по отношение на пол и възраст беше използвана квотна извадка, формирана от статистически единици по точно определените признания. Бяха

включени потребители от двата най-големи български градове София и Пловдив, като според автоматично създадения списък на българските градове, подредени по брой на населението според данните на ЕСГРАОН от 15 март 2015 г. за жителите с настоящ адрес в съответния град жителите на гр. София са 1.293.599, а на гр. Пловдив – 382.737, като съотношени-

ето Пловдив/София е 0,29.

Съответно за получаването на извадка от 200 респонденти в проучването бяха включени 45 жители на град Пловдив и 155 на град София.

В следващите таблици с N е отбелязан номера на отговорилите, а с % процента на отговорите. Процентът е изчислен на база на общия брой отговори.

**Табл. 1.** Социо-демографска характеристика на респондентите

		София		Пловдив	
		N	%	N	%
<b>Пол</b>	<b>мъже</b>	70	45,2	22	48,8
	<b>жени</b>	85	54,8	23	51,2
<b>Възраст</b>	<b>&lt; 21</b>	23	15,0	7	15,0
	<b>21 – 30 г.</b>	31	20,0	9	20,0
	<b>31 – 40 г.</b>	39	25,0	9	20,0
	<b>41 – 50 г.</b>	39	25,0	7	15,0
	<b>51 – 60 г.</b>	0	0	11	25,0
	<b>&gt; 60 г.</b>	23	15,0	2	5,0
<b>Професия</b>	<b>работници</b>	23	15,0	7	15,0
	<b>социални работници</b>	23	15,0	11	25,0
	<b>собствен бизнес</b>	16	10,0	11	25,0
	<b>продавачи</b>	0	0	5	10,0
	<b>ученици/студенти</b>	39	25,0	0	0
	<b>учители</b>	8	5,0	2	5,0
	<b>без квалификация</b>	46	30,0	9	20,0
<b>Образование</b>	<b>основно</b>	46	30,0	11	25,0
	<b>средно</b>	39	25,0	16	35,0
	<b>висше</b>	70	45,0	18	40,0
<b>Хронични заболявания</b>	<b>да</b>	116	75,0	29	65,0
	<b>не</b>	39	25,0	16	35,0
<b>Участие в подобно проучване</b>	<b>не</b>	155	100,0	45	100,0
	<b>да</b>	0	0	0	0

Относно респондентите за това проучване, всичките 200 участника са на възраст от 16 до 75 г. Средната възраст на участниците е 38,8 г. за респондентите от град София и 32,7 г. за респондентите от град Пловдив. Образоването и професията на всички участници е твърде разнообразна, но медицински предс-

тавители не са взели участие в това проучване. 70% от респондентите от София са със средно и висше образование, като при респондентите от Пловдив този процент е даже по-висок – 75%. (*Таблица 1*). Социо-демографският анализ на попадналите в извадката респонденти показва, че напълно покриват критериите, залег-

нали при стартиране на проучването, което от своя страна ще гарантира достоверността на получените резултати.

При статистическата обработка на получените данни от анкетното проучване посредством анкетата FCQ получените резултати са високи с резултати на

Crombach алфа над 0,70 за повечето фактори. След прилагането на независим t-test за сравнение на разликите между отговорите на респондентите от двата града, както и между двата пола се получиха следните корелации:

**Табл. 2.** Сравнение между респондентите от градовете Пловдив и София

Фактор	София		Пловдив		Sig p-value
	mean	SD	mean	SD	
Здраве	2,61	0,71	2,77	0,70	
Настроение	2,39	0,77	1,94	0,68	0,001
Удобство	2,85	0,71	2,51	0,69	0,007
Органолептични характеристики	3,0	0,63	2,82	0,59	0,032
Съдържание	2,29	0,83	2,36	0,79	
Цена	2,56	0,85	2,56	0,69	
Контрол на теглото	2,4	0,88	2,21	0,83	
Познаване на продукта	2,24	0,76	2,08	0,58	
Етични аспекти	1,89	0,75	1,95	0,61	0,001

Резултатите от проведено сравнително проучване показваха статистически достоверна разлика по отношение на четири от деветте проучени фактори, съответно настроение, удобства, органолептични характеристики и етични аспекти между респондентите от двата най-големи български градове. Софиянци оценяват по-високо ролята на приема на Омега ненаситени мастни киселини за подобряване на тяхното настроение, както и оценяват удобството при приема на този тип хранителни добавки. По-високо оценени от тях са и органолептичните характеристики на хранителните добавки, съдържащи Омега НМК. Почти сравними са етичните аспекти при приема на тези хранителни добавки по отношение на петте елемента на деветия фактор. Другите фактори не показват ста-

тистически значима разлика, т.е. са съизмерими.

### Изводи

Проведеното анкетно проучване на отношението на потребителите към Омега-3 ненаситените мастни киселини в градовете София и Пловдив показва, че съществува статистически значима разлика по отношение на използването им.

➤ Най-значима разлика е отчетена по отношение на органолептичните характеристики на хранителните добавки

➤ Отчетена е разлика в отговорите между двата пола относно влиянието на продукта върху поддържането на оптимална телесна маса.

Тези резултати трябва да се вземат предвид при разработването и пускането на пазара на нови хранителни добавки,

съдържащи Омега ненаситени мастни киселини.

### **Библиография**

1. Коцева М, Лекарствени продукти, хранителни добавки и хомеопатични средства, <https://homeostaza.bg/blog/drugsandsupplements/>
2. Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr.* 24:597-615; 2004
3. Kromann N, Green A: Epidemiological studies in the Upernivik district, Greenland: incidence of some chronic diseases 1950–1974, *Acta Med Scand* 208: 401–40; 1980
4. Glomset JA. Role of docosahexaenoic acid in neuronal plasma membranes. *Sci STKE.* 2006 Feb 7; 2006(321):pe6
5. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Richardson AJ. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One.* Jun 2; 8(6):e66697; 2013
6. Theodoratou E, McNeill G, Cetnarskyj R, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Porteous M, Dunlop M, Campbell H. Dietary fatty acids and colorectal cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 2007 Jul 15;166(2):181-95

# Prohibited Substances for Professional Athletes in Sport: Review of World Anti Doping Code

---

*Stanislava Ivanova<sup>1</sup>, Kalin Ivanov<sup>1</sup>, Plamen Stoyanov<sup>1</sup>, Stoyan Papanov<sup>1</sup>, Gergina Peteva<sup>2</sup>, Stefka Ivanova<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Department Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>3</sup>Department Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University Sofia

## Introduction

We can find doping dates in the early 1900s – illegal drugging of racehorses. In 1904 in the Olympics doping use was reported for first time. Up until the 1920s, mixtures of heroin, cocaine, and caffeine were not uncommonly used by higher level athletes. [13] In the 1950s, the Soviet Olympic team began experimenting with testosterone supplementation to increase strength and power.[14] The first actual drug testing of athletes occurred at the 1966 European Championships, and 2 years later the IOC implemented their first drug tests at both the Summer and Winter Olympics.[15] Anabolic steroids became even more prevalent during the 1970s, and after a method of detection was found, they were added to the IOC's prohibited substances list in 1976. This resulted in a marked increase in the number of doping-related disqualifications in the late 1970s,[15] notably in strength-related sports, such as throwing events and weightlifting.

The World Anti-Doping Code is an internationally accepted recourse for fight against doping in sport.

The World Anti-Doping Code (Code) is based on five points: The Prohibited List, Testing and investigations, Laboratories, Therapeutic Use Exemptions (TUEs) – International Standard for Therapeutic Use

Exemptions (ISTUE), Protection of Privacy and Personal Information.

The Prohibited List identifies the substances and methods prohibited in- and out-of-competition, and in particular sports. The purpose of the International Standard for Testing and Investigations (ISTI) is to plan for effective testing and to maintain the integrity and identity of samples, from notifying the athlete to transporting samples for analysis. Athletes may have illnesses or conditions that require them to take particular medications. If the medication an athlete is required to take to treat an illness or condition happens to fall under the Prohibited List, a Therapeutic Use Exemption (TUE) may give that athlete the authorization to take the needed medicine. The purpose of the International Standard for Therapeutic Use Exemptions (ISTUE) is to ensure that the process of granting TUEs is harmonized across sports and countries. The purpose of the International Standard for the Protection of Privacy and Personal Information (ISPPPI) is to ensure that all relevant parties involved in anti-doping in sport adhere to a set of minimum privacy protections when collecting and using athlete personal information, such as information relating to whereabouts, doping controls and Therapeutic Use Exemptions.

## **Prohibited substances**

The prohibited substances in sport are classified in some categories.

**I. Substances prohibited at all the time**  
(in and out of competition) CLASS S0:  
Non-approved substances. As non-approved substances WADA classify any pharmacological substance which is not addressed by any of the subsequent sections of the List and with no current approval by any governmental regulatory health authority for human therapeutic use (drugs under pre-clinical or clinical development or discontinued, designer drugs, substances approved only for veterinary use) is prohibited at all times.

1. Class S1 – anabolic agents:

1.1. Endogenous AAS: 1-androstenediol, 1-androstanedione, 1-testosterone, 4-hydroxytestosterone, 19-norandrostenedione, bolandiol, bolasterone, boldenone, boldione, calusterone, clostebol, danazol, dehydrochlormethyltestosterone, desoxymethyltestosterone drostanolone, ethylestrenol, fluoxymesterone, formebolone, furazabol, gestrinone, mestanolone, mesterolone, metandienone.

1.2. Endogenous AAS when administered exogenously: androstenediol, androstanedione, dihydrotestosterone, prasterone testosterone and their metabolites and isomers.

1.3. Other Anabolic Agents.

2. Class S2. Peptide hormones, growth factors, related substances and mimetics.

2.1. Erythropoietin-Receptor agonists:  
2.1.1. Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) including e.g. darbepoietin (dEPO); erythropoietins (EPO); EPO-Fc; EPO-mimetic peptides (EMP), e.g. CNTO 530 and peginesatide; and methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (CERA); 2.1.2. Non-erythropoietic EPO-Receptor agonists,

e.g. ARA-290, asialo EPO and carbamylated EPO;

2.2. Hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizers, e.g. cobalt and FG-4592; and HIF activators, e.g. argon, xenon;

2.3. Chorionic Gonadotrophin (CG) and Luteinizing Hormone (LH) and their releasing factors, e.g. buserelin, gonadorelin and triptorelin, in males;

2.4. Corticotrophins and their releasing factors, e.g corticorelin;

2.5. Growth Hormone (GH) and its releasing factors including Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) and its analogues, e.g. CJC-1295, sermorelin and tesamorelin; Growth Hormone Secretagogues (GHS), e.g. ghrelin and ghrelin mimetics, e.g. anamorelin and ipamorelin; and GH-Releasing Peptides (GHRPs), e.g. alexamorelin, GHRP-6, hexarelin and pralmorelin (GHRP-2). Additional prohibited growth factors: Fibroblast Growth Factors (FGFs); Hepatocyte Growth Factor (HGF); Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) and its analogues; Mechano Growth Factors (MGFs); Platelet-Derived Growth Factor (PDGF); Vascular-Endothelial Growth Factor (VEGF) and any other growth factor affecting muscle, tendon or ligament protein synthesis/degradation, vascularisation, energy utilization, regenerative capacity or fibre type switching.

3. Class S3 – all beta-2 agonists, including all optical isomers, e.g. d- and l- where relevant, are prohibited. Except: Inhaled salbutamol (maximum 1600 micrograms over 24 hours); Inhaled formoterol (maximum delivered dose 54 micrograms over 24 hours); and Inhaled salmeterol in accordance with the manufacturers recommended therapeutic regimen.

The presence in urine of salbutamol in excess of 1000 ng/mL or formoterol in

excess of 40 ng/mL is presumed not to be an intended therapeutic use of the substance and will be considered as an *Adverse Analytical Finding* (AAF) unless the Athlete proves, through a controlled pharmacokinetic study, that the abnormal result was the consequence of the use of the therapeutic inhaled dose up to the maximum indicated above.

4. Class S4. Hormone and metabolic modulators:

4.1. Aromatase inhibitors including, but not limited to: aminoglutethimide; anastrozole; androsta-1,4,6-triene-3,17-dione (androstatrienedione); 4-androstene-3,6,17 tri-one (6-oxo); exemestane; formestane; letrozole and testolactone.

4.2. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) including, but not limited to: raloxifene; tamoxifen and toremifene.

4.3. Other anti-estrogenic substances including, but not limited to: clomiphene; cyclofenil and fulvestrant.

4.4. Agents modifying myostatin function(s) including, but not limited, to: myostatin inhibitors.

5. Class S5. Diuretics and masking agents: The following diuretics and masking agents are prohibited, as are other substances with a similar chemical structure or similar biological effect(s).

6. Class S6. Stimulants: all stimulants, including all optical isomers e.g. *d*- and *l*- where relevant, are prohibited. Stimulants include non-specific and specific.

6.1. Non-specific stimulants: adrafinil, amfepramone, amphetamine, amfetaminil, amiphenazole, benfluorex, benzylpiperazine, bromantan, clobenzorex, cocaine, cpropamide, crotetamide, fencamine, fenetylline, enfluramine, enproporex, fonturacetam, furfenorex, mefenorex, mephentermine, mesocarb, metamfetamine (*d*-),

modafinil, norfenfluramine, phenidmetrazine, p-methylamphetamine, phentermine, prenylamine, prolintane.

6.2. Specific stimulants: Including, but not limited to: benzphetamine, cathine, cathinone and its analogues, dimethylamphetamine, ephedrine, epinephrine(adrenaline), etamivan, etilamfetamine, etilefrine, famprofazone, fenbutrazate, fencamfamin, heptaminol, hydroxyamphetamine (parahydroxyamphetamine), isometheptene, levmetamphetamine, meclofenoxate, methylenedioxymethamphetamine, methylephedrine, methylhexanamine (dimethylpentylamine)

7. Class S7. Narcotics: buprenorphine, dextromoramide, diamorphine (heroin), fentanyl and its derivatives, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, pethidine.

8. Class S8. Cannabinoids: natural, e.g. cannabis, hashish and marijuana, or synthetic Δ9-tetrahydrocannabinol (THC). Cannabimimetics.

9. Class S9. Glucocorticoids: all glucocorticoids are prohibited when administered by oral, intravenous, intramuscular or rectal routes.

## **II. Substances prohibited in particular sports**

In this category are summarised prohibited substances in some sports.

P1. Alcohol (ethanol) is prohibited In-Competition only, in the following sports. Detection will be conducted by analysis of breath and/or blood. The doping violation threshold is equivalent to a blood alcohol concentration of 0.10 g/L.

Air Sports (FAI), Archery (WA), Automobile (FIA), Motorcycling (FIM), Powerboating (UIM)

P2. Beta-blockers are prohibited In-Competition only, in the following sports, and also prohibited Out-of-Competition where indicated.

Archery (WA), Automobile (FIA), Billiards (all disciplines) (WCBS), Darts (WDF), Golf (IGF), Shooting (ISSF, IPC), Skiing/Snowboarding (FIS) in ski jumping, freestyle aerials/halfpipe and snowboard halfpipe/big air, Underwater sports (CMAS) in constant-weight apnoea with or without fins, dynamic apnoea with and without fins, free immersion apnoea, Jump Blue apnoea, spearfishing, static apnoea, target shooting and variable weight apnoea.

Also prohibited Out-of-Competition including, but not limited to: Acebutolol; alprenolol; atenolol; betaxolol; bisoprolol; bunolol; carteolol; carvedilol; celiprolol; esmolol; labetalol; levobunolol; metipranolol; metoprolol; nadolol; oxprenolol; pindolol; propranolol; sotalol and timolol.

### ***Doping in professional sport***

A high incidence of positive cases for cannabinoids, in analyses for doping control in sports, has been observed since the International Olympic Committee (IOC) included them in the 1989 list of prohibited drugs under the title of classes of prohibited substances in certain circumstances. Where the rules of sports federations so provide, tests are conducted for marijuana, hashish or any other cannabis product exposure by means of urinalysis of 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid (carboxy-THC) the main metabolite of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Concentrations >15 ng/mL (cut-off value) in confirmatory analytical procedures are considered doping. Cannabis is an illicit drug in several countries and has received much attention in the media for its potential therapeutic uses and the efforts to legalise

its use.[11] In 2004, WADA assumed responsibility for establishing the list of prohibited substances and methods in sport (the Prohibited List). In the first Prohibited List, published under the auspices of WADA that same year, prohibition of cannabinoids was extended to all sports in-competition. [2] Since the World Anti-Doping Agency (WADA) was conceived in 1999 by the sport movement and governments of the world to fight against doping in sport in all its forms, the prohibition of cannabis in sport has been one of the controversial issues debated by the scientific and political anti-doping authorities. Prior to 2004 and the establishment of the World Anti-Doping Code (Code) by WADA, cannabinoids were prohibited only in certain sports.[3] Cannabis contains over 400 different chemical compounds, including at least 61 cannabinoids.[5] The main psychoactive substance in cannabis is  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. There are two cannabinoid receptors CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. CB<sub>1</sub> receptors are primarily located in the CNS. The CB<sub>2</sub> cannabinoid receptor, primarily located in the periphery, has a critical role in immunomodulation.[6] CB<sub>1</sub> receptor density in the cerebellum (involved in motor control and movement) and prefrontal cortex (involved in decision making and executive function) is high.[4] The behavioural and subjective effects of cannabis are highly dose-dependent and include euphoria, enhancement of sensory perception, sedation, relaxation, altered perceptions of time, lack of concentration, impairment of learning/ memory, mood changes, panic reaction, paranoia and impaired psychomotor activity.[7,8] The use of cannabis has a negative influences on coordination, movement and time

estimation, cannabis can impair essential technical skills.[2] The abuse with cannabis include: tachycardia, conjunctival injection, dry mouth and throat, increased appetite, vasodilatation, bronchodilatation, increased sleep and analgesia. This spectrum of behavioral effects is unique and define the drug as a stimulant, sedative, tranquilizer or hallucinogen.[9,10]

In precision sports most abused drugs are beta blockers. In a double-blind cross-over study of 33 marksmen (standard pistol, 25 m) the adrenergic beta 1-receptor blocker, metoprolol, was compared to placebo. Metoprolol obviously improved the pistol shooting performance compared with placebo. Shooting improved by 13.4% of possible improvement (i.e., 600 points minus actual points obtained) as an average ( $SE = 4\%$ ,  $2P$  less than 0.002). The most skilled athletes demonstrated the clearest metoprolol improvement. The shooting improvement is an effect of metoprolol on hand tremor. Emotional increase of heart rate and systolic blood pressure seem to be a beta 1-receptor phenomenon.[12]

Diuretics are drugs that increase the rate of urine flow and sodium excretion to adjust the volume and composition of body fluids. There are several major categories of this drug class and the compounds vary greatly in structure, physicochemical properties, effects on urinary composition and renal haemodynamics, and site and mechanism of action. Diuretics are often abused by athletes to excrete water for rapid weight loss and to mask the presence of other banned substances. The use of diuretics is banned both in competition and out of competition and diuretics are routinely screened for by anti-doping laboratories. The most effective use of diuretics in sport doping is before an anti-

doping test. Diuretics increase urine volume and dilute any doping agents as well as their metabolites present in the urine and make their detection more problematic by conventional anti-doping analysis. For this reason, diuretics are classified as masking agents on the WADA Prohibited List (class S5: ‘Diuretics and other masking agents’). The abuse with diuretics is widespread among athletes who want to lose weight quickly. Diuretics allow an athlete to transiently reduce body weight, which is a clear advantage in wrestling, boxing, judo and weight-lifting as well as in general sports where weight categories are involved and among athletes who want to maintain a low body weight, such as female gymnasts and ballet dancers. The diuretics most abused by athletes like furosemide, hydrochlorothiazide and triamterene have a short half-life and are therefore undetectable in urine if samples are not collected within 24 – 48 h after the last administration. [16]

Many cases of anabolic steroid abuse are reported among professional athletes. Androgenic-anabolic steroids (AAS) are synthetic derivatives of the male hormone testosterone. They can exert strong effects on the human body that may be beneficial for athletic performance. [17] Anabolic steroid abuse is associated with a wide range of adverse side effects like gynaecomastia in men, reduced sperm production, testicular atrophy, male-pattern baldness, cardiovascular side effects [18], neuropsychiatric side effects [19, 20, 21, 22], liver dysfunction [18, 23, 24, 25], masculinization of female athletes, endocrine problems. Even that for the past 50 years anabolic-androgenic steroids have been used by many male and female athletes for improving their performance and their body shape

the proportion benefit – risk shows that any kind of abuse with AAS drugs is extremely dangerous. Stimulants include amphetamine, D-methamphetamine, methylphenidate, ephedrine, pseudoephedrine, caffeine, dimethylamylamine, cocaine, fenfluramine, pemoline, selegiline, sibutramine, strychnine, and modafinil. Research has shown stimulants to improve endurance, increase anaerobic performance, decrease feelings of fatigue, improve reaction time, increase alertness, and cause weight loss. [14, 26] WADA bans stimulants as a class but it does allow use of caffeine. Energy beverages now often include a variety of stimulants and other additives including not only caffeine, but also the amino acids taurine and L-carnitine, glucuronolactone, ginkgo biloba, ginseng, and others. [14, 27]

Recombinant human growth hormone (rhGH) has been on the list of forbidden substances since availability of its recombinant form improved in the early 1990s. Although its effectiveness in enhancing physical performance is still unproved, the compound is likely used for its potential anabolic effect on the muscle growth, and also in combination with other products (androgens, erythropoietin, etc.). The degree of similarity between the endogenous and the recombinant forms, the pulsatile secretion and marked interindividual variability makes detection of doping difficult.[29] Human growth hormone (hGH) is a hormone that is naturally produced by the body. It is synthesized and secreted by cells in the anterior pituitary gland located at the base of the brain. Its secretion into the circulation follows a pulsatile pattern resulting in widely fluctuating blood levels that are influenced by multiple factors such as age, gender, sleep, physical activity, diet, stress, fever, steroids and the environment. Some

of the effects attributed to hGH, which may explain the attraction for its use as a doping agent, especially in power and endurance sports, include the reduction of body fat (lipolysis), the increase in muscle mass and strength (anabolic effect), as well as its tissue-repairing effects (recovery) on the musculo-skeletal system. Commonly reported side effects for hGH abuse are: diabetes in prone individuals; worsening of cardiovascular diseases; muscle, joint and bone pain; hypertension and cardiac deficiency; abnormal growth of organs; accelerated osteoarthritis. [28] GH has been considered as an ergogenic drug since the late 1980s. Since that time, official and non-official sources have reported that misuse in sport has steadily increased. The attractiveness of the product is based on popular knowledge that it is efficient, hard to detect, and without major side effects if well dosed. GH misusers primarily try to benefit from the known anabolic action of the drug, to increase their muscle mass and power. The frequency of use and the dosage are hard to evaluate, but underground information suggests that the athletes misusing hGH take 10 – 25 IU/day three to four times a week to increase their lean body mass. [29] The effectiveness of rhGH in the improvement of sport performance is still under debate among users. The positive effects described in hGH deficient adults are not that clear among athletes. Although many of these underground reports indicate some positive effect on muscle mass, it is difficult to differentiate benefits obtained when hGH is taken in combination with anabolic steroids or even if the hGH used was a less effective product. The use of hGH as an anabolic agent still seems to be widespread. [29]

## Conclusion

Doping in sport is a serious and difficult problem, risking an athlete's health and reputation of sport. This review examines the most used drugs in doping among professional athletes, the effects of different classes of substances used for doping, side effects of doping and the role of WADA. These substances are often used in combination with other licit or illicit drugs and this renders almost unpredictable all the possible adverse effects. The athletes should be made aware that long-term treatment with doping agents might destroy their professional career and increase the risk serious health consequences.

## References

1. World antidoping Code, 2015
2. Marilyn A. Huestis, Irene Mazzoni, Olivier Rabin, Cannabis in Sport Anti-Doping Perspective, Sports Med. 2011 Nov 1; 41(11): 949–966.
3. International Olympic Committee. Prohibited classes of substances and prohibited methods. 2003 Olympic Movement Anti-Doping Code: appendix A. Lausanne: International Olympic Committee.
4. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. Neuroscience. 1997;77(2):299–318.
5. Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG. Constituents of Cannabis sativa L: XVII A review of the natural constituents. J Nat Prod. 1980;43:169–234.
6. Cabral GA, Griffin-Thomas L. Emerging role of the can-nabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. Expert Rev Mol Med. 2009 Jan 20;11:e3.
7. Huestis MA, Smith ML. Human cannabinoid pharmacokinetics and interpretation of cannabinoid concentrations in biological fluids and tissues. In: El-Sohly MA, editor. Marijuana and the cannabinoids. Totowa (NJ): Humana Press; 2006. pp. 205–236.
8. Moreira FA, Lutz B. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. Addict Biol. 2008;13:196–212.
9. This spectrum of behavioural effects is unique, preventing classification of the drug as a stimulant, sedative, tranquilizer or hallucinogen. Subjective and physiological effects of cannabis appear after the first puff of a THC-containing product.
10. Huestis MA, Sampson A, Holicky B, et al. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. Clin Pharmacol Ther. 1992;52:31–41.
11. Campos DR1, Yonamine M, de Moraes Moreau RL., Marijuana as doping in sports, Sports Med. 2003;33(6):395-9.
12. P. Kruse, J. Ladefoged, U. Nielsen, P. E. Paulev, J. P. Sorensen, beta-Blockade used in precision sports: effect on pistol shooting performance, Journal of Applied Physiology Published 1 August 1986 Vol. 61 no. 2, 417-420 DOI:
13. Baron DA, Reardon CL, Baron SH. Doping in sport. In: Baron DA, Reardon CL, Baron SH, editors. Clinical Sports Psychiatry: An International Perspective. Oxford, UK: Wiley; 2013.
14. Claudia L Reardon and Shane Creado, Drug abuse in athletes, Subst Abuse Rehabil,v.5; 2014, PMC4140700.
15. International Olympic Committee Factsheet: the fight against doping and promotion of athletes' health.2013. Available from: [www.olympic.org/Documents/Reference\\_document\\_s\\_Factsheets/Fight\\_against\\_doping.pdf](http://www.olympic.org/Documents/Reference_document_s_Factsheets/Fight_against_doping.pdf).
16. Amy B Cadwallader, Xavier De La Torre, Alessandra Tieri and Francesco Botrè, The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis, British Journal of Pharmacology, Volume 161, Issue 1, 1–16, 2010
17. Fred Hartgens, Harm Kuipers, Effects of Androgenic-Anabolic Steroids in Athletes, Sports Medicine, July 2004, Volume 34, Issue 8, pp 513-554
18. Kam P, Yarrow M. Anabolic steroid abuse: physiological and anaesthetic considerations; Anaesthesia; 2005, 60, pages 685–692
19. Thiblin I, Petersson A. "Pharmacoepidemiology of anabolic androgenic steroids: a review". 2005. Fundam Clin Pharmacol 19 (1): 27–44.
20. Beaver KM, Vaughn MG, Delisi M, Wright JP (December 2008). "Anabolic-Androgenic Steroid Use and Involvement in Violent Behavior in a Nationally Representative Sample of Young Adult Males in the United States". Am J Public Health 98 (12): 2185–7.doi:10.2105/AJPH.2008.137018. PMC 2636528. PMID 18923108
21. Bahrke MS, Yesalis CE, Wright JE (1996). "Psychological and behavioural effects of endogenous testosterone and anabolic-androgenic steroids. An update". Sports medicine (Auckland, N.Z.) 22 (6): 367–90.
22. Thomas, Pagonis, Nikiforos, Angelopoulos, George, Koukoulis, Christos, Hadjichristodoulou, Psychiatric side effects induced by supraphysiological doses of combinations of anabolic steroids correlate to the severity of abuse, European PsychiatryV-olume 21, Issue 8, December 2006, 551–562.
23. Graham S, Kennedy M. Recent developments in the toxicology of anabolic steroids. Drug Safety 1990; 5:458–76.
24. Silver MD. Use of ergogenic aids by athletes. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 9: 61-70 (2001)
25. Dickerman RD, Pertusi RM, Zachariah NY. An-

- bolic steroid induced hepatotoxicity: is it overstated? Clinical Journal of Sports Medicine 1999; 9: 34–9.
26. Eichner ER. Stimulants in sports. Curr Sports Med Rep. 2008;7:244–245.
27. Higgins P, Tuttle TD, Higgins CL. Energy beverages: content and safety. Mayo Clin Proc. 2010;85:1033–1041
28. [www.wada-ama.org/en/questions-answers/human-growth-hormone-hgh-testing](http://www.wada-ama.org/en/questions-answers/human-growth-hormone-hgh-testing)
29. M Saugy, N Robinson, C Saudan, N Baume, L Avois, P Mangin, Human growth hormone doping in sport, Br J Sports Med 2006;40(Suppl I):i35–i39. doi: 10.1136/bjsm.2006.027573

# Historical Review of Doping in Sport

---

*Kalin Ivanov<sup>1</sup>, Stanislava Ivanova<sup>1</sup>, Plamen Stoyanov<sup>1</sup>, Stoyan Papanov<sup>1</sup>,  
Ekaterina Pencheva<sup>2</sup>, Stefan Ivanov<sup>2</sup>, Stefka Ivanova<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Department Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv

<sup>3</sup>Department Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University Sofia

## Introduction

Since ancient times natural products, bland chemicals and animal extracts have been used as doping in the attempt to enhance performances. Even at the ancient Olympic Games, athletes were reported to have taken stimulants. In the Olympic Games of 668 BC, Charmis, the winner of the 200-meter sprint, was accused of using dried figs. Roman gladiators and medieval knights also used stimulants so they would be able to fight even after injury. According to ancient reports found in the Norwegian Mythology, the use of strengthening substances was already common among the Berserkers. They were reported to take Bufotenin, which can be extracted from toad's skin as well as psychoactive mushrooms. With the development of pharmacy in the 19th century, competitive athletes began to experiment with mixtures of drugs to improve strength and overcome fatigue and to enhance their performance. This practice was not illegal. In the ancient Games, many of the athletes tried to improve their performance by studying the techniques of their sport and by experimenting with their diet. Charmis, the Spartan winner of the stade race in the Olympic Games of 668BC, purportedly used dried figs. The use of stimulants also dates to ancient times. The Greeks drank various brandy and wine concoctions and

ate hallucinogenic mushrooms and sesame seeds to enhance performance. The gladiators in the Roman Colosseum used unspecified stimulants to overcome fatigue and injury. [1] Nowadays doping is a serious problem in professional sport. The fight against doping begins in 20th century when in 1928 the International Association of Athletics Federation (IAAF) become the first international sporting federation to prohibit doping by athletes.

## Discussion

Nowadays the use of doping substances is not only illegal but also a social and health issue. [2] There are variable evidences for the performance-enhancing effects and side effects of the various substances that are used for doping. [14] The real fight against doping in sports begins when the Danish cyclist – Knud Enemark Jensen dies during the Rome Olympic Games in 1960. The International Olympic Committee (IOC) established a Medical Commission which had the task of designing a strategy to combat the misuse of drugs in Olympic Sport.[3] The problem with doping reminds the public again in 1967 – the British cyclist Tommy Simpson, dies during the 13th stage of the Tour de France. The Union Cycliste Internationale (UCI) began to develop a set of rules in 1967.[4] This incidences led drug testing at the 1968 Summer Olympics in Mexico and Winter

Olympics in France. In 1972 was reported the first full-scale drug testing of Olympic athletes for narcotics and stimulants (Munich Olympic Games) – the urine samples were tested by gas chromatography (GC). Seven positive cases were reported.[3, 6]

In 1960s begins the era of androgenic anabolic steroids (AAS) [7, 8]. In 1970s abuse with androgenic anabolic steroids was reported in many countries [9, 10]. Anabolic steroid abuse can be associated with a wide range of adverse side effects. Steroid abuse disrupts the normal production of hormones in the body.[15] The long-term consequences are side effects on the cardiovascular system, mental health, endocrine system. Infertility, growth defects, feminization and masculinization are very often irreversible side effects. The proportion benefit – risk shows that any kind of abuse with AAS drugs is extremely dangerous.[15] In 1974 International Association of Athletics Federation was the first sport institution who bans the use of AAS and testing was instituted at the European Athletic Championships in Rome the same year – no positive cases were identified. At the Olympic Games of Montreal in 1976, the IOC had prohibited AAS and conducted testing for them for the first time – eight athletes tested positive. [3] Some International Sport Federations and National Sports Federations followed suit, but progress was modest until the world's best male sprinter was found doped with anabolic steroids at the Olympic Games in Seoul in 1988 – **Ben Johnson lost his gold medal after positive drug test.** Later In 1993 Johnson is banned for life after a second positive test. Lyle Martin Alzado was a professional American football defensive end of the National Football

League. He was one of the first major US athletes to admit to using AAS. In 1992 Alzado dies of brain cancer. Before his death Alzado asserted that his steroid abuse directly led to his fatal illness.

Growth hormone was first isolated from the human pituitary gland in the 1950s but its anabolic effects were soon recognised and athletes had begun to abuse it by the early 1980s. A number of high profile athletes have admitted using growth hormone.[2] In both males and females athletes, growth hormone is associated with significantly decreased fat mass, increased lean body mass, and improved sprint capacity. Sprint capacity improvement was even greater when growth hormone and testosterone were coadministered to males.[14] Nowadays Growth hormone is included in Prohibit list of WADA as Class S2. Some athletes abuse with other growth factors include insulin. Athletes are exposing themselves to dangerous risk by taking high doses of Growth hormone and insulin. The effects of excess Growth hormone are exemplified by acromegaly. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) may mediate and cause some of these changes, but in addition, IGF-I may lead to profound hypoglycaemia, as indeed can insulin. Although GH is on the World Anti-doping Agency list of banned substances, the detection of abuse with GH is challenging. [17] In 1989, recombinant human EPO (rHuEPO) has been used by athletes. In the late 1980s, there were a number of unexplained deaths amongst young, healthy, elite male European cyclists. The prevailing hypothesis is that they had overdosed on rHuEPO. [3, 11]

Many athletes abuse with stimulants include amphetamine, D-methamphetamine, methylphenidate, ephedrine, pseudoephed-

rine, caffeine, dimethylamylamine, cocaine, fenfluramine, pemoline, selegiline, sibutramine, strychnine, and modafinil for improving endurance, increasing anaerobic performance, decreasing feelings of fatigue, improving reaction time and weight loss.[18]

In 1998, drug tests show up at the home of Irish swimmer Michelle Smith and her husband Erik de Bruin, a former discus thrower serving a four year ban for a failed drug test. Smith won three gold and one bronze medal at the 1996 Atlanta Olympic Games. The lab in Barcelona discovers that Smith's urine sample contains a lethal level of alcohol. the international swimming federation, states that Smith's bulky sweater enabled her to hide her actions from the testers as she poured whiskey into the urine sample to mask the presence of performance enhancing drugs. She is suspended from the sport for four years but allowed to keep her Olympic medals. [12]

In 1999 public authorities around the world joined the Olympic Movement in a unique partnership by creating WADA – the ‘World Anti-Doping Agency’.[3] The World Anti-Doping Agency (WADA) was established in 1999 as an international independent agency composed and funded equally by the sport movement and governments of the world. Its key activities include scientific research, education, development of anti-doping capacities, and monitoring of the World Anti Doping Code. [5] Since 2004, and as mandated by World Anti-Doping Code, WADA has published an annual List of Prohibited Substances and Methods. The List, which forms one of the five International Standards, identifies the substances and methods prohibited in- and out-of-competition, and in particular sports. The substances and methods on the List are

classified by different categories.[5]

The specific substances used to illegally enhance performance have continued to evolve. The “advances” in doping strategies have been driven, in part, by improved drug testing detection methods. To avoid detection have been developed ever more complicated doping techniques. [14, 16] In 2002 Don H. Catlin, one of the founders of modern drug-testing in sport, found the first designer steroid. He identifies norbolethone in an athlete's urine sample. The discovery is a breakthrough in drug testing because designer steroids have rarely been detected until this point. The performance-enhancing benefits of steroids have created the demand for undetectable steroids. The designer steroids are manufactured to closely resemble existing known compounds, but with sufficient chemical diversity to ensure that their detection by the WADA accredited laboratories is more difficult. A worrying feature of the use of these compounds is that no data is available to evaluate either the efficacy or the safety of these substances. Methods for the detection of these new compounds are being developed using emerging techniques such as gas chromatography or liquid chromatography attached to a variety of mass spectrometry instruments.[13]

On September 16, 2015 WADA made a decision to add Meldonium in the Prohibited List. This decision came into effect on 1 January 2016. WADA had spent many time and resources in monitoring the drug before adding it to the banned list. Meldonium is Class S4 in WADA Prohibited List, because it increases blood flow, which improves exercise capacity in athletes. Meldonium is registered as a medicine for treating ischaemia. It is manufactured in Latvia and only distributed in Baltic

countries, Russia and Moldova. It is not approved by the Food and Drug Administration in the United States and is not authorised in the rest of Europe. WADA has registered 172 positive tests for Meldonium since the drug was prohibited. The Russian tennis player Maria Sharapova gave positive results for Meldonium during the Australian Open in January 2016. This dramatic change for Sharapova's career immediately brought Meldonium to the world's attention. Sharapova said she has been taking the drug for 10 years for medical purpose. Medical experts were sceptical about Sharapova's motivation for using a drug which is not licensed in the United States, where she has lived since the age of seven.[19] Sharapova's penalties could range from a multiyear ban to a minimal sanction with no suspension if officials believe she made an honest mistake. WADA President Craig Reedie told The Associated Press that any athlete found guilty of using meldonium would normally face a one-year suspension.[20] This mistake would cost many future consequences in Sharapova's career and sport reputation.

## Conclusion

The use of stimulants dates since ancient times. The first performance enhancing stimulants were from plant or animal origin. With the development of pharmaceutical industry resources for doping also evolve. Doping helps athletes to achieve better results, but the abuse with doping has extremely dangerous consequences on health – reversible or very often irreversible. According historical resources and WADA the doping in professional sport has pandemic proportions. This is a global problem and a challenge of modern scientist. International sport federations

have for the past half century attempted to stop the spread of this problem by educational programs, testing and supportive medical treatment.

## References

1. Charles E. Yesalis, Michael S. Bahrke. History of Doping in Sport, USA International Sports Studies, vol. 24, no. 1, 2002
2. Richard I.G. Holt, Joulietta Erotokritou-Mulligan, Peter H. Sönksen, The history of doping and growth hormone abuse in sport, Growth hormone and IGF research, 2009,vol.19.,Issue 4, 320-326
3. Catlin D, Fitch K, Ljungqvist A, Medicine and science in the fight against doping in sport, Journal of Internal Medicine,2008, volume 264, Issue 2, pages 99–114
4. Dirix A. Medical Guide of the IOC Medical Commission. Lausanne: International Olympic Committee 1992; 53–90.
5. [www.wada-ama.org/en](http://www.wada-ama.org/en)
6. Dirix A. Medical Guide of the IOC Medical Commission. Lausanne: International Olympic Committee 1992; 53–90.
7. Berendonk B. Doping Dokumente. Berlin: Springer-Verlag, 1991.
8. Franke WW, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. Clin Chem 1997; 43: 1262–79.
9. Yesalis CE, Courson SP, Wright J. History of anabolic steroid use. In: YesalisCE, ed. Anabolic Steroids in Sport and Exercise. Champaign, IL: Human Kinetics, 1993; 36–40.
10. Ljungqvist A. The use of anabolic steroids in top Swedish athletes. Br J Sports Med 1975; 9: 82.
11. Catlin DH, Hatton CK, Lasne F. Abuse of recombinant erythropoietins by athletes. In: MolineuxG, FooteMA, ElliottSG, eds. Erythropoietins and Erythropoiesis. Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser Verlag, 2006; 205–27.
12. <http://sportsanddrugs.procon.org/view.timeline.php?timelineID=000017>, reached march 2016
13. Kazlauskas R, Designer steroids, Handb Exp Pharmacol. 2010;(195):155-85
14. Claudia L Reardon, Shane Creado, Drug abuse in athletes, Subst Abuse Rehabil. 2014; 5: 95–105.
15. Ivanova S, Ivanov K, Pankova S, Peikova L, Consequences of anabolic steroid abuse, Pharmacia, vol. 61, No. 4/2014
16. Teale P, Scarth J, Judson S. Impact of the emergence of designer drugs upon sports doping testing. Bioanalysis. 2012;4:71–88.
17. Holt R, Sönksen P, Growth hormone, IGF-I and insulin and their abuse in sport, Br J Pharmacol.

- 2008 Jun; 154(3): 542–556.
18. Eichner ER. Stimulants in sports. Curr Sports Med Rep. 2008;7:244–245.
19. [www.telegraph.co.uk/tennis/2016/03/08/maria-sharapova-clouds-gather-over-tennis-star/](http://www.telegraph.co.uk/tennis/2016/03/08/maria-sharapova-clouds-gather-over-tennis-star/), reached March 2016
- March 2016
20. [www.tennis.com/pro-game/2016/03/sharapova-says-she-failed-drug-test-penalty-unknown/57819/#.VzV\\_EYSLTIU](http://www.tennis.com/pro-game/2016/03/sharapova-says-she-failed-drug-test-penalty-unknown/57819/#.VzV_EYSLTIU), reached March 2016

# Допуснати грешки при първична тазобедрена артропластика

Станислав Карамитев

Катедра по ортопедия и травматология, Медицинки факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Тазобедреното ендопротезиране е една сравнително успешна ортопедична инервенция, чиято основна цел е отстраняване на болката и възстановяване функцията на засегнатата тазобедрена става (1). За да бъде постигнато това е необходимо доста разширени и задълбочени теоретични и практични знания и умения, който неимоверно са свързани с продължителна крива на обучение (2). В противен случай се стига до допускане на сериозни грешки, които опорочават операцията и довеждат до значителна неудовлетвореност от страна на пациента, дошъл при ортопеда с надежда за помощ.

## Цел

Нашата цел бе да анализираме, за десет годишен период, най-често допусканите грешки в нашата клиника при първичното ендопротезиране на тазобедрената става (януари 2005 – декември 2014 год.)

## Материал и методи

На щателен анализ бяха подложени архивите на нашата клиника, свързани с първичното ендопротезиране на тазобедрената става (TNA), за период (януари 2005 – декември 2014 год.). Общ брой първично извършените TNA е 2091.

Най-честа причина за ендопротезиране бе дислоцирана субкапитална фрак-

тура на бедрената шийка, на второ място – остеоартроза на ставата (идеопатична коксартроза, диспазична, посттравматична), следвани от асептична некроза на бедрената глава и Пипкин фрактури. Регистрирахме няколко случаи на ендопротезиране в резултат дебриколаж на металната остеосинтеза, приложена първично за лечение на фрактурирана бедрена шийка. С оглед по-голяма прегледност, наличния материалът бе разделен на две групи. Първата група включваше пациентите подложени на първично циментно ендопротезиране (общ брой 1984), а втората – тези подложени на безциментно ендопротезиране (107). Поради незначителния си брой – хиbridните първични ендопротезни замествания бяха изключени.

Групата на циментните артропластики беше подразделена на еднополюсни, тип моноблок протези (443), еднополюсни би-артикуларни (360) и двуполюсни ендопротезирания (1181). Групата на първичните безциментни артропластики бе подразделена на ендопротези със стандартни стебла (49) и такива с къси анатомични модулни стебла (58).

## Резултати

Направена бе оценка на наличните рентгенографии, съпътстващи документацията на болният. Проследяване на резултатите показва, че най-висок е процентът на усложненията при групата с ци-

ментни моноблок стебла тип Остин-Мур и Томпсън (фиг. 1 – 2). Бяха оценени основен високият процент на септично и асептично разхлабване, персистира и медиалната пропротузия на моноблок главата в малкия таз. При групата на ендопротезите с би-артикуларна глава отчетохме няколко случая на дебриколаж на главата и луксация.



**Фиг. 1.** 82 г. Фрактура коли феморис



**Фиг. 2.** Малко костен цимент – отлепване

При групата на циментните двуполюсни артропластики основен проблем е малпозицията на ацетабуларната капсула. Това довежда до ранна луксация и разхлабване на компонентата (фиг. 3 –

10). В тази група следват ранното асептично или септично разхлабване на стеблото, поради неправилна оценка на бедрения канал, избор на неподходящ размер стебло, неговото не неточно инсервиране, както и неадекватна техника на циментиране.



**Фиг. 3.** Голяма антеверзия на капсулата



**Фиг. 4.** 1 мес. – луксация



**Фиг. 5.** Реоперация



**Фиг. 6.** Малка антеверзия



**Фиг. 7.** 8-ми ден луксация



**Фиг. 8.** Реоперация



**Фиг. 9.** Голяма инклинация на капсулата



**Фиг. 10.** Голяма инклинация

Анализирайки групата на безциментните артропластики със стандартни стебла отчетохме един случай на износване на полиестиленовата вложка и асептично разхлабване наacetабуларния шел. При групата с къси анатомични модулни стебла отчетохме един случай на малпозиция наacetабуларния шел довел до ранна луксация на ендопротезата. (фиг. 11 – 15)



**Фиг. 11.** ♀ 57 год. ОА ТБС



**Фиг. 12.** Малпозиция



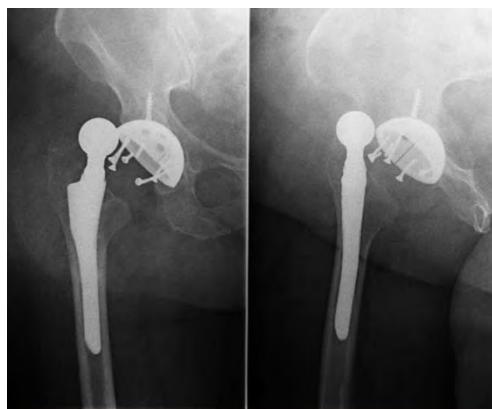
**Фиг. 15.** Реоперация



**Фиг. 13.** Реоперация



**Фиг. 16.** ♀ 63 год. ятрогенна фисура



**Фиг. 14.** 1 год. луксация ТБС + дебриколаж



**Фиг. 17.** ♀ 55 год. ятрогенна фисура на калкара

## **Дискусия**

Анализът на 10-годишния опит на нашата клиника показва, че основните неудачи, грешки и последващи усложнения след първична артропластика са при пациентите с употребата на моноблок циментни стебла тип Остин-Мур и Томпсън, особено при пациентите под 80-годишна възраст (3, 4, 5). В групата с би-артикуларни глави регистрирахме няколкото случая на дебриколаж на би-артикуларната бедрена глава и луксация, което ни кара да предпочтаме фабрично капсулованите би-артикуларни глави. При циментните двуполюсни артропластики основно допускани грешни са свързани с малпозиция на ацетабуларната капсула (антеверзия и инклинация), което довежда до ранна ревизия. С особено внимание трябва да се подхожда при импактиране компонентите на протезите с механично закрепване. Усърдието коства ятогенно предизвикана фрактура на ацетабулума, но по-честа е тази на проксималното бедро.

## **Изводи**

В резултат на проведеното изследване установихме, че опита на хирурга при извършване на артропластика на тазобедрената става е от голямо значение. Но

също така за постигане на добри ранни и дългосрочни резултати значение има:

- отчитане и спазване на показанията при използване на съответен модел и дизайн ендопротеза
- добро владение на оперативната техника
- добро предоперативно планиране, използвайки създадените темплейти от всеки производител на ендопротези.

## **Библиография**

1. Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME, Morrey BF. Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A(2):171-7.
2. Caton J, Prudhon JL. Over 25 years survival after Charnley's total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2011 Feb;35(2):185-8.
3. Clayer M, Bruckner J. The outcome of Austin-Moore hemiarthroplasty for fracture of the femoral neck. *Am J Orthop.* 1997;26:681-4.
4. Weinrauch P. Intra-operative error during Austin Moore Hemiarthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2006;14:249-52.
5. Cossey A, Goodwin M. Failure of Austin Moore hemiarthroplasty: Total hip replacement as a treatment strategy. *Injury.* 2002;33:19-21.

### **Адрес за кореспонденция**

Д-р Станислав Карамитев, дм  
Клиника по ортопедия и травматология  
УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД  
Пловдив 4002 бул. „Пещерско шосе“ 66  
тел. +359888811879  
E-mail: dokstanly@yahoo.com

# Поведение при синдром на карпалния канал

---

Станислав Карамитев

Катедра по ортопедия и травматология, Медицинки факултет, Медицински университет – Пловдив

## Въведение

Синдрома на карпалния канал е страдание, резултат от компресия на н. medianus в карпалния канал. Описан е за първи път 1865 г. от Sir James Paget, а в 1893 г. Schultze обогатява познанието за това заболяване. В 1913 г. Marie и Fox разкриват ролята на lig. carpi transversum за притискането на нерва. През 1933 г. Learmonth за първи път го лекувал оперативно чрез прерязване на карпалния лигамент. През 50-те години на 20-ти век оперативното третиране на този вид компресия се налага като метод на избор за лечение. През 1986 година съобщават за неблагоприятна прогноза при опит за заместване на оперативното лечение с консервативно. През последните 10 – 15 години се прилагат по малки оперативни разрези с цел намаляване болезнените постоперативни ръбци и ограничената следоперативна трудоспособност (1-4).

## Цел

Целта на настоящето съобщение е да покажем нашето поведение при диагностиката и последващото хирургично лечение на това толкова значимо заболяване.

## Материал и методи

За период от четири години (2011 – 2015) в Клиниката по Ортопедия и травматология на УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив са оперирани 53 ръце на 51 болни със синдром на карпалния канал (СКК). По наше наблюдение то е най-чест при хора в средна и напреднала

възраст. Възрастовата граница бе от 15 до 78 години, средно около 50 години. Заболяването засяга по-често женски пол. Наблюдавали сме го при 15 мъже или 29,4%, докато жените са 36 или 70,6%. Най възрастният пациент бе мъж на 78 години, а най-младият – момче на 15 години. При един мъж и една жена имаше предшестващо счупване на радиуса на типично място, не лекувано адекватно. Най-вече е била засегната доминантната ръка – при 43 болни или 84,3%. В 39,2% от случаите или 20 болни като първопричина се посочва упражняване на професии, свързани с многократни движения на усилена флексия на пръстиите и китката или понесена предшестваща травма в областта на дланта, довели до фиброзни изменения, стесняващи карпалния канал и предизвикващи компресионна увреда на нерва. Всички болни са били предварително изследвани с тестовете на Phalen – лактите са свити, опрени на равна повърхност, предмишниците вертикалizирани. При това положение ръцете се отпускат в палмарна флексия за 60 секунди. Болните започват да усещат изтръпвания в първите 3 – 4 пръста на засегната ръка или в някой от тях (фиг. 1).

Теста на Tinel – нежна перкусия върху срединния нерв на ниво на гривнената став. Парестезии дистално по хода на н. medianus е положителен отговор за страданието (фиг. 2) и теста на и Durcan – директна компресия на н. меди-

анус с двата палеца на ниво карпален канал най-малко за 30 секунди – тестът е положителен при поява на изтръпвания в първите 3 – 4 пръста или само в някой от тях (фиг. 3).



**Фиг. 1.** Тест на Phalen



**Фиг. 2.** Тест на Tinel



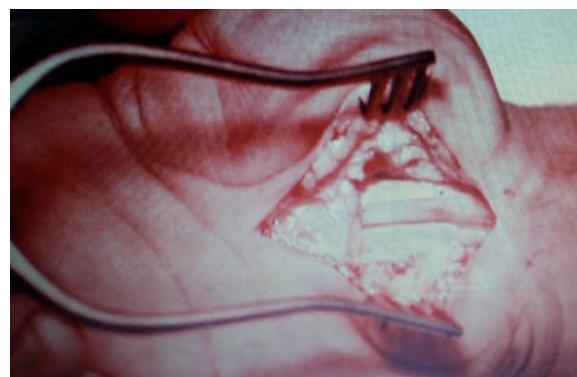
**Фиг. 3.** Тест на Durcan

Електрофизиологично изследване предоперативно е извършено при всички пациенти. Откритата оперативната интервенция при всички болни е извършена преди да настъпи атрофия на тенарната мускулатура при средно изразени се-

тивни смущения без двигателни разстройства. Използван е в повечето случаи малък палмарен оперативен разрез щадящ от евентуална увреда клончетата на н. медианус и предотвратяващ болезнени постоперативни ръбци (фиг. 4, 5).



**Фиг. 4.** Оперативен достъп



**Фиг. 5.** Декомпресия на н.медианус

## Резултати

В клиниката по Ортопедия и травматология на УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив сме оперирали 53 ръце на 51 болни със синдром на карпалния канал. Всички те са били предварително изследвани с тестовете на Tinel, Phalen и Durcan. Следоперативно отчетохме изчезване на субективните оплаквания, най-често в първите 24 – 72 часа от операцията. Възстановяването настъпи постепенно в продължение на 2 – 3 месеца. Не сме имали интраоперативни и не сме наблюдавали значими следоперативни усложнения.

## **Дискусия**

Сред специализираната медицинска аудитория синдрома на карпалния канал въпреки широката си известност продължава да предизвиква интерес поради голямата му честота от една страна и от друга – грешките при диагностиката и лечението. Нерядко заболяването се неглижира и поставянето на правилна диагноза закъснява. Недоброто наместване на счупването на дисталния радиус също е важна причина за възникване на заболяването, както и упражняване на професия свързана с натоварване на горните крайници. Всички наши болни са били клинично тествани по Tinel, Phalen и Durcan (5, 6, 7). На всички пациенти предоперативно задължително бе извършено електрофизиологично изследване. Използваната оперативна техника в повечето случаи бе с малък палмарен оперативен достъп, който щади от евентуална увреда клончетата на н. medianus и предотвратява болезнените постоперативни ръбци (8).

## **Изводи**

Синдрома на карпалния канал е едно социално значимо заболяване, чиято честота значително се повишава, като се има в предвид забързаното ежедневие на

хората. От голямо значение заболяването да бъде точно и правилно диагностицирано, както и след това третирано единствено от опитни хирурзи на ръка с необходимия хирургичен инструментариум.

## **Библиография**

1. Матев, Б. Усложнения след оперативно лечение на синдрома на карпалния канал. Международен конгрес по хирургия на ръката, Варна 1994год. 10,36, сб. резюмета
2. Матев, Б. Диагностика и оперативно лечение на синдрома на карпалния канал, сп. Орт. и Травм. 2001, 2, ст.66-68
3. Матев Ив. Декомпресия на n. medianus при карпалния синдром. Бойчева оперативна орт. и травм. Том.1, 264
4. Grisostomi E. et al. Nostra esperienza del trattamento chirurgico nella syndrome del tunnel carpale mediante una limitata incisione palmare: Min Ortop. Traum, 1996, 47:51-55(1-2)
5. Stewat JD, Eisen A. Tinel's sign and the carpal tunnel syndrome. British Med J, 1978; 2:1125-1126
6. Phelen GS. Spontaneous compression of the median nerve at the wrist. J. AM Med. Assn, 145, 1951, 1128-1133
7. Durcan JA. A new diagnostic test for carpal tunnel syndrome J. Bone Joint Surg, 1991, 73 A,535-538
8. Peimer, Clayton A. Surgery of the Hand and Upper Extremity, vol.1, 1996, pp1307-1321

## **Адрес за кореспонденция**

Д-р Станислав Карамитев, дм  
Клиника по ортопедия и травматология  
УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД  
Пловдив 4002 бул. „Пещерско шосе“ 66  
тел: +359888811879  
E-mail: dokstanly@yahoo.com



**Медицински университет - Пловдив**  
**бул. Васил Априлов 15А**  
**[www.meduniversity-plovdiv.bg](http://www.meduniversity-plovdiv.bg)**  
**[www.asclepius.bg](http://www.asclepius.bg)**