ИЗВЕСТИЯ

на Съюза на учените - Варна

Серия "Медицина и екология"

1'2019, том 24

СЪДЪРЖАНИЕ

ПАВЛИНА БОЙКОВА, ДИАНА ГАНЧЕВА
Клиничен случай на пациентка с чернодробна цироза при неалкохолна мастна чернодробна болест и бременност. 5

ПАВЛИНА БОЙКОВА, ИРИНА ИВАНОВА, ИСКРЕН КОЦЕВ
Неинвазивни биомаркери за оценка на неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) 10

ДИАНА ГАНЧЕВА, РАДОСЛАВ ГЕОРГИЕВ, ИВАН КРАСНАЛИЕВ
Аденомиоматоза на жлъчния мехур, имитираща карцином – клиничен случай 16

ЙОАНА ДЯНКОВА, МИГЛЕНА ГЕОРГИЕВА, НИЯ РАШЕВА, КРАСИМИРА КОЛЕВА
Новости в диагностиката на целиакията в детска възраст 23

ИРИНА ХАЛВАДЖИЯН, КАМЕЛИЯ РАНКОВА, СОНЯ ГАЛЧЕВА, ЧАЙКА ПЕТРОВА, ВИОЛЕТА ЙОТОВА
Сравнителен анализ на практиките по отношение на диагностиката и лечението на ниския ръст, утвърдени в амбулаториите на лични лекари от Плевен и Варна 27

КАЛОЯН ЦОЧЕВ, ТАТЯНА ЧАЛЪКОВА, ЙОТО ЙОТОВ, ЯНА БОЧЕВА, НАТАЛИЯ УШЕВА, МИЛА БОЯДЖИЕВА, СОНЯ ГАЛЧЕВА, ВИОЛЕТА ЙОТОВА, ТАНЯ СТЕФАНОВА
Дизайн и особености на проучването на сърдечно-съдов и метаболитен риск при дългогодишен тип 1 захарен диабет 35

АННА ИЛИЕВА, ЗОРНИЦА ЗЛАТАРОВА
Сублиминален микропулсов лазер - нова възможност за лечение на централен серозен хориоретинит 42

РОСИЦА ЧАМОВА, МАРИЯ ПАНТЕЛЕЕВА, ЕЛИЯНА ИВАНОВА
Роля на витамин К за здравето на човека 48

МАРГАРИТА НИКОЛОВА, ЙОАНА ДЯНКОВА, ИВАН ХРИСТОВ, МИГЛЕНА ГЕОРГИЕВА
Белодробна колонизация с *Pseudomonas aeruginosa* при пациенти с муковисцидоза 54

МАРГАРИТА ВЕЛИКОВА, ЗЛАТИСЛАВ СТОЯНОВ
Алкохол и когнитивни функции на стареещия мозък 61

РАЯ ДИМИТРОВА, ГАЛИНА РАДКОВА, ЗЛАТИСЛАВ СТОЯНОВ, ПЕТЪР ПЕТРОВ
Първи резултати от приложението на ISAS и ABASI/ABUSI в проучване на несуицидно самонараняване сред варненски ученици 66

Главен редактор:
проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.

Зам. главни редактори:
проф. д-р Виолета Йотова, д.м.н.
проф. д-р Зорница Златарова, д.м.н.

Редакционна колегия и съвет:
проф. д-р Златислав Стоянов, д.м.н.
проф. д-р Ива Петкова, д.м.
проф. д-р Ива Стоева, д.м.
доц. д-р Христина Арнаутска, д.м.
гл. ас. д-р Оскан Тасинов, д.б.
гл. ас. д-р Сирма Ангелова, д.м.
д-р Йон Мотофеи, д.м.

Съюз на учените - Варна
гр. Варна 9000
ул. "Васил Друмев" № 73
тел: 052 / 552 277
www.su-varna.org

Езиков редактор: Йорданка Петева,
Издателска дейност,
Медицински университет - Варна
Предпечатна подготовка:
Емилия Йорданова,
Издателска дейност,
Медицински университет - Варна

Печат: Медицински университет
"Проф. д-р Параскев Стоянов" - Варна

Координатор на СУ-Варна:
Албена Вълчева
УМБАЛ "Св. Марина" - Варна
e-mail: su-varna@abv.bg

СИРМА АНГЕЛОВА
Гингивално здраве на деца със смесено и постоянно съзъбие
с диагностициран пиелонефрит 71

ХРИСТИАНА МАДЖОВА, СИМЕОН ЧОКАНОВ
Работа с наркозависими пациенти – значение, разпознаване
и мениджмънт 80

РАДОСТИНА ВАСИЛЕВА
Основни принципи и насоки за коректно цветоопределяне
в денталната медицина 85

ЗОРНИЦА ВЪЛЧЕВА, ХРИСТИНА АРНАУТСКА, МАРИО МИЛКОВ, ГЕРГАНА ИВАНОВА, ИЛИЯНА АТАНАСОВА
Определяне на основните причини за затруднено носово дишане
при деца във временно и смесено съзъбие 90

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ 95

JOURNAL
of the Union of Scientists - Varna
Medicine and Ecology Series
1'2019, vol. 24

CONTENTS

Editor-in-Chief:
Prof. Krasimir Ivanov, MD, PhD, DSc

Co-Editors-in-Chief:
Prof. Violeta Iotova, MD, PhD, DSc
Prof. Zornitsa Zlatarova, MD, PhD, DSc

Editorial Board and Council:
Prof. Zlatislav Stoyanov, MD, PhD, DSc
Prof. Iva Petkova, MD, PhD
Prof. Iva Stoeva, MD, PhD
Assoc. prof. Hristina Arnautska, MD, PhD
Ch. Assist. Oskan Tasinov, PhD
Ch. Assist. Sirma Angelova, MD, PhD
Dr. Ion Motofei, MD, PhD

Union of Scientists - Varna
Varna 9000
73 Vasil Drumev St
phone: 052 / 552 277
www.su-varna.org

Proofreader: Yordanka Peteva,
Varna Medical University Press,
Medical University of Varna
Layout Editor: Emilia Yordanova,
Varna Medical University Press,
Medical University of Varna

Print: Medical University
"Prof. Dr. Paraskev Stoyanov" - Varna

Coordinator of US-Varna:
Albena Valcheva
St. Marina University Hospital, Varna
e-mail: su-varna@abv.bg

PAVLINA BOYKOVA, DIANA GANCHEVA
A Clinical Case of a Patient with Liver Cirrhosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Pregnancy 5

PAVLINA BOYKOVA, IRINA IVANOVA, ISKREN KOTZEV
Non-Invasive Biomarkers for Assessment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 10

DIANA GANCHEVA, RADOSLAV GEORGIEV, IVAN KRASNALIEV
Gallbladder Adenomyomatosis Mimicking Carcinoma - a Clinical Case 16

YOANA DYANKOVA, MIGLENA GEORGIEVA, NIYA RASHEVA, KRASIMIRA KOLEVA
New Developments in the Diagnostics of Celiac Disease in Children 23

IRINA HALVADZHIYAN, KAMELIYA RANKOVA, SONYA GALCHEVA, CHAYKA PETROVA, VIOLETA IOTOVA
Comparative Analysis of the Practices of Diagnostics and Treatment of Short Stature, Established in the Outpatient Clinics of General Practitioners from Pleven and Varna 27

KALOYAN TSOCHEV, TATYANA CHALAKOVA, YOTO YOTOV, YANA BOCHEVA, NATALYA USHEVA, MILA BOYADZHIEVA, SONYA GALCHEVA, VIOLETA IOTOVA, TANYA STEFANOVA
Design and Specific Features of a Study of the Long-Term Cardiovascular and Metabolic Risk in Type 1 Diabetes Mellitus 35

ANNA ILIEVA, ZORNITSA ZLATAROVA
Subliminal Micropulse Laser - a New Opportunity for Treatment of Central Serous Chorioretinopathy. 42

ROSITSA CHAMOVA, MARIA PANTELEEVA, ELIYANA IVANOVA
The Role of Vitamin K in Human Health 48

MARGARITA NIKOLOVA, YOANA DYANKOVA, IVAN HRISTOV, MIGLENA GEORGIEVA
Bacterial Pulmonary Colonization with *Pseudomonas Aeruginosa* in Cystic Fibrosis Patients 54

MARGARITA VELIKOVA, ZLATISLAV STOYANOV
Alcohol and the Cognitive Functions of the Aging Brain 61

RAYA DIMITROVA, GALINA RADKOVA, ZLATISLAV STOYANOV, PETAR PETROV
First Results from the Application of ISAS and ABASI/ABUSI in a Study of Non-Suicidal Self-Injury in High School Students from Varna 66

SIRMA ANGELOVA
Gingival Health in Children with Mixed and Permanent Dentition with Diagnosed Pyelonephritis 71

CHRISTIANA MADJOVA, SIMEON CHOKANOV
Working with Addicted Patients - Meaning, Recognition and Management 80

RADOSTINA VASILEVA
Basic Principles and Guidelines for Correct Color Determination in Dentistry 85

ZORNITSA VALCHEVA, HRISTINA ARNAUTSKA, MARIO MILKOV, GERGANA IVANOVA, ILIYANA ATANASOVA
Determining the Main Reasons for Difficult Nasal Breathing Among Children with Primary and Mixed Dentition 90

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА ПРИ НЕАЛКОХОЛНА МАСТНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ И БРЕМЕННОСТ

Павлина Бойкова, Диана Ганчева

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет - Варна

A CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH LIVER CIRRHOSIS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND PREGNANCY

Pavlina Boykova, Diana Gancheva

Clinic of Gastroenterology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение и цели: *Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е значим обществен здравен проблем, засягащ близо един милиард хора по цял свят. НАМЧБ е най-честата причина за чернодробно увреждане в световен мащаб и представлява чернодробна изява на метаболитния синдром. НАМЧБ се подразделя на две основни групи: неалкохолна стеатоза на черния дроб (НАСЧ) и неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ), прогресиращ до цироза. Съществуват малко литературни данни относно наличието на НАМЧБ при бременни и нейното влияние върху протичането на бременността. Предполага се повишена честота на поява на гестационен диабет, преждевременно раждане, ниско тегло на новороденото, преeклампсия, по-често родоразрешение с Цезарово сечение, по-често поява на интрахепатална холестаза на бременността. Липсват данни за протичане на бременността при пациентки с НАМЧБ и вече формирана цироза.*

Клиничен случай: *Представяме клиничен случай на 30-годишна жена, бременна в VIII лунарен месец, постъпила в клиниката по повод на тежест, чувство на подуване на корема, отоци по краката. Месец преди хоспитализацията проведени лабораторни изследвания и са установени: АСАТ–460 U/L, АЛАТ–980 U/L, ГГТ–28.3 U/L, общ билирубин – 20.2, Нв-138 г/л. Пациентката съобщава за два спонтанни аборта в миналото. След втория спонтанен аборт преди три години се установява поява на иктер и фебрилитет, което е причина за първата хоспитализация в клиниката. За първи път е поставена диагноза чернодробна цироза на фона на неалкохолен стеато-*

ABSTRACT

Introduction: *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a significant health problem in society and it affects around a billion people on a global scale. NAFLD is the most common reason for liver damage worldwide and is considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. NAFLD could be classified into two categories: non-alcoholic fatty liver (NAFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which can progress to liver cirrhosis. There is limited literature on the occurrence of NAFLD in pregnant women and its effect on pregnancy. It is presumed that there is an increase in the frequency of gestational diabetes, premature birth, low birth weight, preeclampsia, more frequent delivery with Caesarean section, and more frequent occurrence of intrahepatic cholestasis. There is no data on the course of pregnancy in patients with NAFLD and cirrhosis, which is already formed.*

Clinical case: *We present the clinical case of a 30-year-old woman, who is pregnant in the VIII lunar month and was brought to the hospital due to heaviness, feeling of bloating, and swelling in the legs. Laboratory examination conducted a month before hospitalization revealed that: AST - 460 U/L, ALT - 980 U/L, GGT - 28.3 U/L, total bilirubin – 20.2, Hb - 138 g/L. The patient informed that she had had two miscarriages in the past. After the second miscarriage three years ago, she was hospitalized for the first time due to icterus and fever. For the first time, she was diagnosed with: liver cirrhosis caused by non-alcoholic steatohepatitis, active, decompensated, child stage B; portal hypertension; metabolic syndrome; hypertension; obesity class III. Autoimmune and viral etiology of cirrhosis was excluded. Hepatoprotective treatment was conducted. Following the first hospitalization at the Endocrinology Clinic, the patient was diagnosed with: impaired*

зен хепатит, активна, декомпенсирана; стадий В по Чайлд; портална хипертония; ПХГ; метаболитен синдром; артериална хипертония; затлъстяване III степен. Изключена е автоимунна и вирусна етиология на цирозата. Проведено е хепатопротективно лечение. Следва първа хоспитализация в Ендокринологична клиника, където е приета диагнозата нарушена гликемия на гладно, намален глюкозен толеранс; метаболитен синдром; ХБ II ст., умерена степен, СФ; затлъстяване III ст.; дислипидемия; тиреоидит на Хашимото. Назначена е терапия с глюкобай, диетичен и хипокалориен режим и двигателен режим. Последната хоспитализация в Ендокринологична клиника е по време на настоящата бременност в VI лунарен месец. Започнато е лечение с инсулин. По време на последната хоспитализация в клиниката лабораторните изследвания са: АСАТ – 29 U/l, АЛАТ – 42 U/l, ГГТ – 20 U/l, АФ – 113 U/l, общ билирубин – 7.0 mctol/l, холестерол – 5.67 mmol/l, триглицериди – 3.42 mmol/l, Нв-138 г/л, Тр-200 10^9/л, Lew-6.58 10^9/л, ПИ-109%, ХЕ-1542 U/l, албумин-35 г/л, седимент в урина: белтък полож.(++)…отр.(-). При ехографското изследване има данни за циротична трансформация на черен дроб, умерен асцит, спленомегалия, бременност с жив плод. В ДД план е отхвърлено наличие на насложена инфекция с хепатотропни и нехепатотропни вируси. След консулт с кардиолог и ехокардиография е отхвърлено наличие на сърдечна недостатъчност. Проведено е лечение с хепатопротектори и диуретици, в резултат на което следва нормализиране на чернодробните показатели и лекостепенно редуциране на асцита. Пациентката е изписана и насочена за планово родоразрешение чрез секцио цезарея при достигане на зрялост на плода.

***Заключение:** Клиничният случай представя пациентка с подлежаща чернодробна цироза при НАМЧБ и бременност, развила в хода на бременността преходна хепатоцитолиза и декомпенсация на цирозата с поява на асцит, както и поява на захарен диабет при предшестващ нарушен глюкозен толеранс. НАМЧБ е заболяване, което засяга и млади пациенти в детеродна възраст. Наличието на напреднал стадий на НАМЧБ се свързва с множество усложнения по време на бременността, което налага проследяване и от гастроентеролог.*

Ключови думи: *неалкохолна мастна чернодробна болест, цироза, бременност*

fasting glycemia; decreased glucose tolerance; metabolic syndrome; hypertensive disease stage II, moderate degree; obesity class III; dyslipidemia; Hashimoto's thyroiditis. Glucobay therapy, diet, and hypocaloric and exercise regimen were prescribed. The last hospitalization at the Endocrinology Clinic was during the VI lunar month of the current pregnancy. Insulin treatment was started. The results of the laboratory tests conducted during the last hospitalization in the Clinic are shown in Table 1. Ultrasound examination showed cirrhotic transformation of the liver, moderate ascites, splenomegaly, and pregnancy with coexisting live fetus. The presence of acute infection with hepatotropic and non-hepatotropic viruses was excluded. After consulting with a cardiologist and an echocardiography, the presence of heart failure was rejected. Hepatoprotective treatment and diuretics were carried out, which resulted in normalization of liver parameters and a slight reduction of ascites. The patient was discharged and referred for planned delivery by Caesarean section when the fetus reaches maturity.

***Conclusion:** The clinical case presents a patient with underlying hepatic cirrhosis in NAFLD and pregnancy, who developed transient hepatocytolysis and decompensation of cirrhosis with ascites during pregnancy, as well as diabetes mellitus on the background of previous impaired glucose tolerance. NAFLD is a disease, which could affect young patients in childbearing age. The presence of an advanced stage of NAFLD is associated with many complications during pregnancy, which requires follow-up by a gastroenterologist.*

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease, cirrhosis, pregnancy*

ВЪВЕДЕНИЕ

Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е значим обществен здравен проблем, засягащ близо един милиард хора по цял свят. НАМЧБ е най-честата причина за чернодробно увреждане в световен мащаб и представлява чернодробна изява на метаболитния синдром. НАМЧБ се подразделя на две основни групи: неалкохолна стеатоза на черния дроб (НАСЧ) и неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ). НАСЧ се счита за непрогресивната форма на НАМЧБ, при която има минимална до липсваща прогресия до цироза и липса на чернодробно-свързана смъртност, докато НАСХ е прогресивната форма, водеща до развитие на фиброза, цироза, хепатоцелуларен карцином и повишена чернодробно-свързана смъртност. Съществуват малко литературни данни относно наличието на НАМЧБ при бременни и нейното влияние върху протичането на бременността. Предполага се повишена честота на поява на гестационен диабет, преждевременно раждане, ниско тегло на новороденото, прееклампсия, по-често родоразрешение с Цезарово сечение, по-честа поява на интрахепатална холестаза на бременността. Липсват данни за протичане на бременността при пациентки с НАМЧБ и вече формирана цироза.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 30-годишна жена, бременна в VIII лунарен месец, постъпила в клиниката по повод на тежест, чувство на подуване на корема, отоци по краката. Месец преди хоспитализацията са проведени лабораторни изследвания, показващи хепатоцитолиза (Табл. 1). Пациентката съобщава за два спонтанни аборта в миналото. След втория спонтанен аборт преди три години се регистрира поява на иктер и фебрилитет, което е причина за първата хоспитализация в клиниката. Тогава за първи път е поставена диагноза чернодробна цироза на фона на неалкохолен стеатозен хепатит, активна, декомпенсирана; стадий В по Чайлд; портална хипертония; ПХГ; метаболитен синдром; артериална хипертония; затлъстяване III степен. Изключена е автоимунна и вирусна етиология на цирозата, както и болест на Уилсън и хемохроматоза. Проведено е хепатопротективно лечение. Следва първа хоспитализация в Ендокринологична клиника, където е приета диагноза нарушена гликемия на гладно, намален глюкозен толеранс; метаболитен синдром; ХБ II степен, умерена степен, СФ; затлъстяване III степен; дислипидемия; тиреоидит на Хашимото. Назначена е терапия с глюкобай, диетичен, хипокалориен и двигателен

Таблица 1. Динамика на лабораторните изследвания

	Изследвания в VI лунарен месец 12.2018	**Предхоспитализационни изследвания М.02.2019**	**Изследвания след лечение М.03.2019**
HB g/L	128	138	125
Lew 10^9/L	5.39		6.58
Тр 10^9/L	280		200
АСАТ U/L	16	460	29
АЛАТ U/L	20	980	42
ГГТ U/L	14	28	20
АФ U/L	56		113
Общ билирубин μmol/L	9	20.2	7
ПИ%			109
ХЕ			1542
Серумен албумин			35
Белтък в урина	3+		2+

режим. Последната хоспитализация в Ендокринологична клиника е по време на настоящата бременност в VI лунарен месец. Започнато е лечение с инсулин.

Лабораторните изследвания при постъпването в клиниката след хепатопротективно лечение са отразени в Таблица 1. При ехографското изследване са налице данни за циротична транформация на черен дроб, умерен асцит, спленомегалия, бременност с жив плод. В ДД план е отхвърлено наличие на насложена инфекция с хепатотропни и нехепатотропни вируси. След консулт с кардиолог и ехокардиография е отхвърлено наличие на сърдечна недостатъчност. Проведено е лечение с хепатопротектори и диуретици, в резултат на което следва нормализиране на чернодробните показатели и лекостепенно редуциране на асцита (Табл. 1). Пациентката е изписана и е насочена за планово родоразрешение чрез секцио цезареа при достигане на зрялост на плода.

ОБСЪЖДАНЕ

НАМЧБ е най-честата причина за чернодробна болест в световен мащаб и представлява нарастващ здравен проблем, следващ увеличаващата се честота на пациентите с метаболитен синдром. НАМЧБ е заболяване, което засяга и млади пациенти в детеродна възраст. Съществуват малко литературни данни относно наличието на НАМЧБ при бременни и нейното влияние върху протичането на бременността. Няколко проучвания изследват честотата на НАМЧБ сред бременните жени и показват честота 17.6% в канадската популация, 18.4% в Корея и 18.2% в Южна Азия (3,4,5). При бременните жени с НАМЧБ е по-висока честотата на диабет по време на бременност, гестационен диабет, гестационна хипертония и прееклампсия, които са индикации за по-ранно родоразрешаване. Това предполага по-висока честота на преждевременно раждане при пациентки с НАМЧБ. Литературните данни по този въпрос са противоречиви. Съществуват публикации, посочващи връзка с преждевременно раждане преди 32-ра гестационна седмица, и други, неотчитащи такава връзка (5,6,7).

Шведско проучване съобщава за повишен риск от поява на гестационен диабет при жени с диагностицирана преди бременността НАМЧБ (7). Проспективно канадско проучване сред мултиетническа популация установява, че наличието на ултразвукови критерии за НАМЧБ в 11-14-та гестационна седмица се свързва с повишен риск от развитие на гестационен диабет според критериите на Международната асоциация за диабет и бременност (3). Корейско проучване показва значително повишаване на появата на гестационен диабет при жени с диагностицирана НАМЧБ в 10-14-та гестационна седмица, както и позитивна корелация с тежестта на стеатозата (4). Инсулиновата резистентност играе основна роля в развитието на чернодробната стеатоза (8). Съществува строга връзка между инсулиновата резистентност (резултираща в гестационен диабет и диабет на бременността) и повишения BMI сред пациентите с чернодробна стеатоза. Неясна остава връзката между НАМЧБ и Инсулиновата резистентност по време на бременност. Известно е че НАМЧБ и метаболитния синдром са асоциирани с хипертонична болест при небременни жени. Все още не е напълно ясно как НАМЧБ се отнася към гестационната хипертония и преeклампсията. Прееклампсията е инфламаторно състояние с баланс между вазоконстриктивни и вазодилататорни цитокини, клонящо към вазоконстрикция. Наличието на някои метаболитни фактори, като затлъстяване, инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, води до развитие на прееклампсия и отделяне на проинфламаторни цитокини (9).

Известно е, че нивото на АЛАТ се покачва често при подлежащ неалкохолен стеатозен хепатит при небременни. Известно е също така, че серумният АЛАТ по време на трети триместър на бременността е по-нисък отколкото при небременни жени. Проучване установява значимо покачване на средното ниво на АЛАТ, успоредно с по-

качване на степента на чернодробната стеатоза, дори и да остава в рамките на нормалното ниво (5).

Не е известно дали бременността повлиява прогресията на НАМЧБ. Имайки предвид, че НАМЧБ се свързва с диетичния режим и телесното тегло при небременни жени, възможно е степента на НАМЧБ да се променя в хода на бременността в следствие промяната на диетичните навици на бременните, появата на емезис гравидарум, покачването на тегло и потискането на метаболизма, които се наблюдават по време на бременност.

Спазването на диетичен режим и двигателната активност са доказаните методи за лечение на НАМЧБ (1,2). Следователно, промяната в начина на живот (диетичен режим и двигателна активност) при жени в детеродна възраст с подлежаща НАМЧБ може да забави хода на болестта и да подобри протичането на бъдеща последваща бременност. Наличието на бременност също така би могло да се използва за провеждане и на ехографски скрининг за наличие на чернодробна стеатоза, тъй като болшинството от бременните провеждат рутинен ехографски преглед в хода на бременността.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиничният случай представя пациентка с подлежаща чернодробна цироза при НАМЧБ и бременност, развила в хода на бременността преходна хепатоцитолиза и декомпенсация на цирозата с поява на асцит, както и поява на захарен диабет при предшестващ нарушен глюкозен толеранс. НАМЧБ е заболяване, което засяга и млади пациенти в детеродна възраст. Наличието на напреднал стадий на НАМЧБ се свързва с множество усложнения по време на бременността, което налага проследяване и от гастроентеролог.

ЛИТЕРАТУРА

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, Journal of Hepatology 2016

2. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases, HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 1, 2018

3. De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, Vlachou PA, Maguire JL, Nathens AB, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Early Pregnancy Predicts Dysglycemia in Mid-Pregnancy: Prospective Study. Am J Gastroenterol [Internet]. 2016. May 15

4. Lee SM, Kwak SH, Koo JN, Oh IH, Kwon JE, Kim BJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. Diabetologia [Internet]. 2018. November

5. Rasika Pradeep Herath, Shirom R. Siriwardana, Chanil D. Ekanayake, Vikum Abeysekara, Conceptualization, Sajith U. A., Himali P. Herath, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy complications among Sri Lankan women: A cross sectional analytical study. PLoS One. 2019. April

6. Mousa N, Abdel-Razik A, Shams M, Sheta T, Zakaria S, Shabana W, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy. Br J Biomed Sci [Internet]. 2018. October

7. Hagström H, Höijer J, Ludvigsson JF, Bottai M, Ekbom A, Hultcrantz R, et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int [Internet]. 2016. February

8. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. World J Gastroenterol [Internet]. 2014. September

9. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. Front Physiol [Internet]. 2018

Адрес за кореспонденция:
Павлина Бойкова
Клиника по гастроентерология
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. „Христо Смирненски“ №1
9000 Варна
e-mail: pavlina_gbv@abv.bg

НЕИНВАЗИВНИ БИОМАРКЕРИ ЗА ОЦЕНКА НА НЕАЛКОХОЛНАТА МАСТНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ (НАМЧБ)

Павлина Бойкова, Ирина Иванова, Искрен Коцев

Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет - Варна

NON-INVASIVE BIOMARKERS FOR ASSESSMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Pavlina Boykova, Irina Ivanova, Iskren Kotzev

Clinic of Gastroenterology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение и цели: *Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е значим обществен здравен проблем, засягащ близо един милиард хора по цял свят. Златен стандарт за поставяне на диагнозата НАМЧБ и за стадиране на фиброзата и определяне наличието на възпаление е чернодробната биопсия с хистологично изследване. Предвид инвазивността и възможните усложнения от биопсията са необходими неинвазивни биомаркери за стадиране и оценка на НАМЧБ. Използвахме комбиниран подход от образни изследвания и клинико-лабораторни биомаркери за стадиране на чернодробната стеатоза и фиброза и определяне наличието на НАМЧБ и доказване на прогресивната форма на болестта - неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ).*

Материал и методи: *Изследвахме 60 пациента с наличие на метаболитен синдром и предполагаема НАМЧБ. Изключен бе прием на алкохол над 20 гр/ден и други причини за вторична стеатоза. Оценени бяха: антропометрични показатели (ръст, тегло, коремна обиколка), лабораторни изследвания на ПКК, чернодробни ензими, липиден профил, глюкоза. Изчислени бяха индиректните маркери за фиброза и стеатоза. Извършена бе абдоминална ехография, фиброскан еластография с М сонда (XL сонда само при 5%) и измерване на CAP (количествен параметър за оценка на стеатозата).*

Резултати: *Средната възраст на пациентите е 59 години, 59% са жени, 72% от пациентите са с диагностициран захарен диабет (ЗД). Средното тегло е 90.3 кг, среден BMI 32 кг/м² и средна коремна обиколка 112.8 см. Според изчисления Hepatic Steatosis Index (HSI) 4% от пациентите са без НАМЧБ (HSI<30), 4% попадат в сивата зона и 92% са с НАМЧБ (HSI>36). Ехографските дан-*

ABSTRACT

Background and Aim*: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a major public health problem afflicting approximately one billion individuals worldwide. Liver biopsy is considered the gold standard for assessment of liver disease severity in patients with NAFLD. It is invasive and is associated with adverse effects, and also has higher inter-observer variability. Liver biopsy is impractical because of large number of individuals who have NAFLD and is not appropriate for screening. Therefore, non-invasive biomarkers to assess disease severity in NAFLD are needed. We use a combined approach of non-invasive imaging modalities and clinical, biochemical, metabolic and lipid biomarkers to grade liver fat and liver fibrosis, to assess presence of NAFLD, and to detect the progressive form of NAFLD, termed non-alcoholic steatohepatitis.*

Methods: *We evaluated 60 patients with presence of metabolic syndrome and suspected NAFLD. Other liver diseases, alcohol consumption ≥20 g/day, and use of drugs associated with liver steatosis were excluded. Anthropometric variables (weight, BMI, waist circumference), liver function tests, full blood count, serum lipids, fasting glucose, abdominal ultrasonography, liver transient elastography (TE) with fibroscan M probe (XL probe only in 5%) and CAP (controlled attenuation parameter) were assessed. The cut-off values for CAP and TE were defined as previously published. Indirect markers for fibrosis and steatosis were calculated.*

Results: *The mean age was 59 years, 59% female. 72% patients had diagnosis of diabetes mellitus (DM). The median weight was 90.3 kg, median BMI 32 kg/m² and median waist circumference – 112.8 cm. According to the Hepatic Steatosis Index, 4% of the patients were without NAFLD (HSI below 30) and 92% showed HSI higher than 36. Abdominal ultrasonography findings of hepatic steatosis were: 6% with no evidence of ste-*

ни за чернодробна стеатоза са съответно: 6% без стеатоза, 15% от пациентите са с I степен стеатоза, 26% са с II степен стеатоза и 53% са с III степен стеатоза. 6% от пациентите са с CAP стойност под 215 db/m (предполагаема стеатоза в 33% от чернодробната тъкан). CAP стойности между 217 db/m и 252 db/m се установиха при 10% от пациентите (стеатоза 34%-66%), CAP стойност между 253 db/m и 296 db/m - при 25% (стеатоза над 67%) и 58% от пациентите имат CAP стойност над 297 db/m. Оценката на фиброзата според FIB 4 Index е съответно: FIB 4 <1.3 при 70%, FIB 4 със стойности 1.3÷2.67 при 22% от пациентите и значима фиброза с FIB 4 >2.67 се установи при 7.5% от пациентите. Данните от фиброскан еластографията показват значима фиброза ≥7.9 кРа при 34% от пациентите.

Заключение: *Наблюдава се значима корелация между лабораторните и образни данни (абдоминална ехография и CAP) по отношение оценяване на наличието на стеатоза. Комбинираният подход от неинвазивни биомаркери се препоръчва за диагностициране и стадиране на чернодробната стеатоза и фиброза и установяване наличието на прогресивната форма на болестта неалкохолен стеатозен хепатит.*

atosis, 15% with grade I, 26% with grade II, and 53 % with grade III. The share of patients with CAP value under 215 db/m was 6% (suggestive steatosis under 33%), with CAP value between 217 db/m and 252 db/m – 10% (steatosis 34%-66%), with CAP value between 253 db/m and 296 db/m – 25% (steatosis over 67%), and 58% of patients had CAP value over 297 db/m. A FIB-4 index below 1.3 was found in 70% of patients. Respectively, 22% had FIB-4 index between 1.3 and 2.67. The share of patients with significant fibrosis with higher FIB-4 was 7.5%. TE values ≥7.9 kPa were identified in 34% of patients.

Conclusion: *A combined approach of non-invasive biomarkers is better recommended for the diagnosis and grading of liver steatosis and for the detection of progressive forms of NAFLD.*

Ключови думи: *неалкохолна мастна чернодробна болест, неинвазивни маркери, фиброскан еластография*

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease, non-invasive markers, fibroscan elastography*

ВЪВЕДЕНИЕ И ЦЕЛИ

Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е значим обществен здравен проблем, засягаща близо един милиард хора по цял свят. Златен стандарт за поставяне на диагнозата НАМЧБ и за стадиране на фиброзата и определяне наличието на възпаление е чернодробната биопсия с хистологично изследване. Чернодробната биопсия е високорисково, инвазивно изследване, което не е подходящо за провеждане на скриниране, проследяване или изследване на големи групи от хора. Необходими са неинвазивни биомаркери за стадиране и оценка на НАМЧБ. Използвахме комбиниран подход, включващ образни изследвания - абдоминална ехография, фиброскан еластография (ФЕ) и фиброскан определяне на CAP (количествен параметър за оценка на стеатозата), както и клинико-лабораторни биомаркери за стадиране на чернодробната стеатоза и фиброза и определяне наличието на НАМЧБ и доказване на прогресивната форма на болестта - неалкохолен стеатозен хепатит .

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Изследвахме 60 пациента с наличие на метаболитен синдром и предполагаема НАМЧБ. Изключен бе прием на алкохол над 20 гр/ден и други причини за вторична стеатоза. Оценени бяха: антропометрични показатели (ръст, тегло, коремна обиколка), лабораторни изследвания на ПКК, чернодробни ензими, липиден профил, глюкоза. Изчислени бяха индиректните маркери за фиброза и стеатоза. Извършена бе абдоминална ехография, фиброскан еластография с М сонда (XL сонда само при 5%) и измерване на CAP. За гранични стойности

на ФЕ и CAP бяха приети последно публикуваните в световната литература.

РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст на пациентите е 59 години, 59% са жени, 72% от изследваните пациенти са с диагностициран захарен диабет (ЗД). Средното тегло е 90.3 кг, среден BMI 32 кг/м² и средна коремна обиколка 112.8 см. Според изчисления Hepatic Steatosis Index (HSI) 4% от пациентите са без НАМЧБ (HSI< 30), 4% попадат в сивата зона и 92% са с НАМЧБ (HSI> 36). Ехографските данни за чернодробна стеатоза са съответно: 6% без стеатоза, 15% от пациентите са с I степен стеатоза, 26% са с II степен стеатоза и 53% са с III степен стеатоза. 6% от пациентите са с CAP стойност под 215 db/m (предполагаема стеатоза в 33% от чернодробната тъкан), CAP стойности между 217 db/m и 252 db/m се установиха при 10% от пациентите (стеатоза 34%-66%), CAP стойност между 253 db/m и 296 db/m - при 25% (стеатоза над 67%) и 58% от пациентите имат CAP стойност над 297 db/m. Оценката на фиброзата според FIB 4 index е съответно: FIB 4 < 1.3 при 70%, FIB 4 със стойности 1.3÷2.67 при 22% от пациентите и значима фиброза с FIB 4 >2.67 се установи при 7.5% от пациентите. Данните от фиброскан еластографията показват значима фиброза ≥7.9 кРа при сравнително по-голям брой от пациентите - 34% .

ДИСКУСИЯ

Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е обществен здравен проблем с глобално значение, засягащ приблизително един милиард индивида по света. НАМЧБ се определя с наличие на чернодробна стеатоза в над 5% от хепатоцитите, установена чрез образни изследвания или хистологично изследване, при индивиди, употребяващи малко количество или никакъв алкохол, и при които е изключено наличие на вторична причина за стеатоза. НАМЧБ се подразделя на две основни групи: неалкохолна стеатоза на черния дроб (НАСЧ) и неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ). Счита се, че НАСЧ е непрогресивната форма на НАМЧБ, при която има минимална до липсваща прогресия до цироза и липса на чернодробно-свързана смъртност, докато НАСХ е прогресивната форма, водеща до развитие на фиброза, цироза, хепатоцелуларен карцином и повишена чернодробно-свързана смъртност (1,2,3). Неалкохолната мастна чернодробна болест е най-честата чернодробна увреда в Западните страни, засягаща 17-46% от възрастните (1,2). Наблюдаваните различия в съобщаваната честота от различните проучвания се дължи на различията в използвания диагностичен метод. Честотата на НАМЧБ е паралелна с честотата на разпространение на метаболитния синдром и неговите компоненти, които увеличават риска от развитие на по-напреднала болест (4). В световен мащаб се наблюдава нарастване на честотата на метаболитния синдром, както и епидемия от затлъстяване, което предполага тенденция за увеличаване на честотата и на НАМЧБ. НАМЧБ се открива и при 7% от хората с нормално телесно тегло (слаби), по-често при жени в млада възраст, и при пациенти с нормални чернодробни ензими. Въпреки това, чернодробната болест при тях може да е напреднала (5).

Захарен диабет тип 2 (ЗДт2) е рисков фактор за НАМЧБ. Наблюдава се много висока честота на НАМЧБ при пациенти със ЗДт2. Проучвания предполагат, че една трета до две трети от диабетиците имат НАМЧБ (6). ЗДт2 и НАМЧБ могат да се изявят едновременно, което поставя въпроса за честотата на НАМЧБ при ЗДт2, както и обратното - честотата на ЗДт2 при пациенти с НАМЧБ (7). Сходни са данните и от нашето проучване, което показва честота 72% на ЗДт2 при изследваните пациенти с НАМЧБ. Остава отворен и въпросът за необходимостта от скрининг при пациенти със ЗДт2 за НАМЧБ и обратно. Проучвания показват, че НАМЧБ се установява при 50% от пациентите с дислипидемия (8). Литературни данни посочват два пъти по-висока честота на НАМЧБ при мъже, както и нарастване на честотата и тежестта на болестта с напредване на възрастта (9).

Според нашите данни 59% са жени, спрямо 41% мъже.

Златен стандарт за поставяне на диагнозата НАСХ и определяне степента на фиброзата при пациентите с НАМЧБ е хистологичното изследване. Всеизвестно е обаче, че чернодробната биопсия има своите недостатъци и ограничения предвид цената, възможността за т.нар. sampling error и свързаните с процедурата възможни усложнения, водещи до морбидност и смъртност (2). Също така чернодробната биопсия не е подходяща за изследване на голяма група от хора и за провеждане на скрининг. Затова през последното десетилетие се изследват и използват все повече неинвазивни биомаркери, които да определят пациентите с неалкохолен стеатозен хепатит и напреднала фиброза. Целта на неинвазивните маркери е: в първичната помощ да оценят риска от НАМЧБ сред пациенти с повишен метаболитен риск; във вторична и третична помощ да определят пациентите с лоша прогноза или с тежък НАСХ; да мониторират прогресията на болестта; да мониторират отговора на лечение. Постигането на тези цели може да намали нуждата от биопсия.

Повишеното натрупване на мазнини в чернодробния паренхим - стеатозата се установява чрез образни методи – ултрасонография (УЗ), компютърна томография (КТ) и магнитно-резонансно изследване (МРИ). Метод на първи избор е ехографията. Проспективно проучване при пациенти с НАМЧБ, сравняващо резултатите от хистологичното изследване с резулататите от УЗ, МРИ и КТ, показва че УЗ долавянето на стеатоза е 100% при над 33% мастно съдържание в чернодробния паренхим, а при КТ има 93% чувствителност за стеатоза над 33%, но нито един от образните методи не дава информация за наличието на НАСХ (10). Нов обещаващ неинвазивен метод за количествена оценка на стеатозата е определяне на "Controlled Attenuation Parameter" (CAP). Този софтуер е наличен в еластографите на Echosens и измерва намаляването на интензивността на ехото от ултразвуковите сигнали в черния дроб (наличен в M и XL сондата). Проучване степенува стеатозата хистологично съответно на: S0 - ≤10%, S1 – 11% до 33%, S2 – 34% до 66%, S3 - ≥67% и корелира тези резултати с CAP. Авторите определят cut-off на чувствителност 90% за всички степени на стеатоза: S1 – над 215 dB/m, S2 – над 252 dB/m, S3 - над 296 dB/m (11,12). Посоченото проучване посочва, че CAP е по-информативен от Steatotest, FLI или Hepatic Steatosis Index (11). Най-добре валидираните стеатозни скорове според последния гайдлайн на EASL-EASD-EASO са Fatty Liver Index (FLI), SteatoTest и NAFLD Liver Fat Score (1). Тези скорове са валидирани за общата популация и за пациенти с III степен на затлъстяване. Те вариабилно предсказват метаболитните, чернодробни и кардиоваскуларни последствия и заболеваемост. Всички тези скорове са свързани с инсулиновата резистентност и доказват наличието, но не и тежестта на стеатозата.

Определянето на CAP при FibroScan(®), позволява оценяване едновременно на стеатозата и фиброзата чрез еластографското изследване, като по този начин се разширява спектърът на неинвазивните техники за оценка на хроничните чернодробни болести. Фиброзата е най-важният прогностичен фактор при НАМЧБ и корелира с чернодробните усложнения и смъртност при НАМЧБ (13). Много серумни маркери се оказват с приемлива диагностична точност според AUROC > 0.8. От тях NFS – NAFLD Fibrosis Score и FIB – 4 калкулаторът са валидирани в етнически различни популации на пациенти с НАМЧБ със съвместими резултати (1,2). Негативната им предсказваща стойност за изключване на напреднала фиброза е по-висока, отколкото позитивната предсказваща стойност. Фиброскан ТЕ има висока точност за оценяване на напредналата фиброза и цироза. Цирозата се разграничава по-добре с F4, отколкото напредналата фиброза с F3. При ТЕ честотата на фалшиво положителните резултати е по-висока от тази на фалшиво негативните, а негативната й предсказваща стойност е по-висока от позитивната (14),

следователно неинвазивните тестове със сигурност могат да се използват като първа линия рискова стратификация за изключване на напреднала болест (1). Проучване сравнява резултатите от еластография и чернодробна биопсия при 120 пациенти с НАМЧБ. Авторите предлагат следния cut-off за диагностициране на F3 – 6.6 кРа (5.3 – 8.9 кРа), за F4 – 14.4 кРа (12.1 – 24.3 кРа). За оптимален cut-off за напреднала фиброза е предложена стойност от 9.9 кРа и се приема, че 100% от пациентите с чернодробна плътност под 7.9 кРа нямат напреднала фиброза (15).

Предполага се, че комбинацията от еластография и серумни маркери има предимства по отношение диагностика и мониториране, сравнено с всеки метод поотделно. Необходими са допълнителни проучвания в тази област. Тъй като наличието на напреднала фиброза при НАМЧБ е най-важният предиктор на чернодробно-зависимата заболеваемост и смъртност, е необходима ефективна неинвазивна стратификация на риска с оглед откриване на високорискови пациенти – тези с напреднала фиброза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Наблюдава се значима корелация между лабораторните и образни данни (абдоминална ехография и CAP) по отношение оценяване наличието на стеатоза. ТЕ изследването е по-чувствително в сравнение със серумните скорове по отношение диагностициране на напреднала фиброза. Комбинираният подход от неинвазивни биомаркери се препоръчва за диагностициране и стадиране на чернодробната стеатоза и фиброза и установяване наличието на прогресивната форма на болестта неалкохолен стеатозен хепатит.

ЛИТЕРАТУРА

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, Journal of Hepatology 2016, vol.64;
2. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases, HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 1, 2018
3. Stefano Bellentani, MD, PhD; Gioconda Saccoccio, MD; Flora Masutti, MD; Lory S. Crocè, MD; Giovanni Brandi, at al, Prevalence of and Risk Factors for Hepatic Steatosis in Northern Italy, Annals of Internal Medicine, 18 January 2000 Vol: 132, Issue 2
4. Vernon G1, Baranova A, Younossi ZM; Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults, Aliment Pharmacol Ther, august 2011
5. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, at al; Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes, Hepatology, Volume48, Issue3, September 2008
6. Nathalie C. Leite Gil F. Salles Antonio L. E. Araujo Cristiane A. Villela-Nogueira Claudia R. L. Cardoso; Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus; Liver International, december 2008
7. Barbara Fruci, Stefania Giuliano, Angela Mazza, Roberta Malaguarnera, and Antonino Belfiore, Nonalcoholic Fatty Liver: A Possible New Target for Type 2 Diabetes Prevention and Treatment; Int J Mol Sci. 2013 Nov;
8. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G.; Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients.; Digestive diseases and sciences, 2000 Oct
9. Koehler EM1, Schouten JN, Hansen BE, van Rooij FJ, Hofman A, Stricker BH at al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study Journal of Hepatology, December 2012
10. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology; 2002;

11. de Lédinghen V1, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B., Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography., Liver international, 2012;

12. De Ledinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2016;

13. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology 2015

14. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. Hepatology 2008; 1.

15. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010;

16. Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2016

17. R.Loomba, Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Racant advances in clinical application and future research directions, J of Hepatology, 2018, vol 68

18. Eduardo Vilar-Gomez, Naga Chalasani, Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers, J of Hepatology, 2018, vol 68

Адрес за кореспонденция:
Павлина Бойкова
Клиника по гастроентерология
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. „Христо Смирненски“ №1
9000 Варна
e-mail: pavlina_gbv@abv.bg

АДЕНОМИОМАТОЗА НА ЖЛЪЧНИЯ МЕХУР, ИМИТИРАЩА КАРЦИНОМ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Диана Ганчева[1,2], Радослав Георгиев[3], Иван Красналиев[4]

[1]Клиника по хепатогастроентерология, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет - Варна
[2]Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна
[3]Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет - Варна
[4]Клиника по обща и клинична патология[3], УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет - Варна

GALLBLADDER ADENOMYOMATOSIS MIMICKING CARCINOMA - A CLINICAL CASE

Diana Gancheva[1,2], Radoslav Georgiev[3], Ivan Krasnaliev[4]

[1]Clinic of Hepatogastroenterology, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna
[2]Department of Physiology and Pathophysiology[1], Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[3]Clinic of Imaging Diagnostics, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna
[4]Clinic of General and Clinical Pathology, St. Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Аденомиоматозата на жлъчния мехур е хиперпластна холецистоза на жлъчния мехур. Това е относително честа и доброкачествена причина за дифузно или огнищно задебеляване на стената му.

Представяме случай на 48-годишна пациентка с оплаквания от 3 – 4 години от епигастрална болка, подуване на корема, появяващи се след нахранване, с временен ефект от приложение на спазмолитици или антисекретори. Налице е редукция на телесно тегло. Всички лабораторни показатели са нормални. Ехографското изследване установява дифузно задебелена, разслоена стена на жлъчния мехур и паренхимна маса в лумена. Поради клинично подозрение за акалкулозен холецистит бе проведено антибактериално лечение, което не доведе до облекчаване на симптомите. Не се промени и ехографската картина. Магнитно-резонансната томография показва образ

ABSTRACT

Gallbladder adenomyomatosis is hyperplastic cholecystosis of the gallbladder. This is a relatively common and benign cause for diffuse or focal wall thickening. We present a case of a 48-year-old woman with complaints from 3 - 4 years of epigastric pain, abdominal swelling, occurring after eating, with a temporary effect after antispasmodics or antisecretors. There was a reduction in body weight. All laboratory tests were normal. An ultrasound examination revealed a diffusely thickened, stratified gallbladder wall and parenchymal mass in the lumen. Due to clinical suspicion of acalculous cholecystitis, antibacterial treatment was performed, which did not lead to relief of symptoms. The ultrasound picture also did not change. Magnetic resonance imaging showed an image of gallbladder adenomyomatosis. Given the differential diagnostic possibility of gallbladder cancer, a planned cholecystectomy was performed, which, together with histological examination, con-

на аденомиоматоза на жлъчния мехур. Предвид диференциално диагностичната възможност за карцином на жлъчния мехур, е извършена планова холецистектомия и хистологичното изследване потвърждава бенигнения характер на заболяването. След операцията оплакванията на пациентката напълно изчезват.

Аденомиоматозата на жлъчния мехур е доброкачествено и дегенеративно състояние, характеризиращо се с пролиферация на мукозата и задебеляване на мускулния слой. Предвид възможния премалигнен характер, холецистектомията остава първи избор на лечение за пациентите с клинично изявена аденомиоматоза на жлъчния мехур.

Ключови думи: *аденомиоматоза на жлъчния мехур, карцином на жлъчния мехур, диагноза*

firmed the benign nature of the disease. After the surgery, the patient's complaints completely disappeared. Gallbladder adenomyomatosis is a benign and degenerative condition characterized by mucosal proliferation and thickening of the muscle layer. Given the possible premalignant character, cholecystectomy remains the treatment of choice for patients with clinically manifested gallbladder adenomyomatosis.

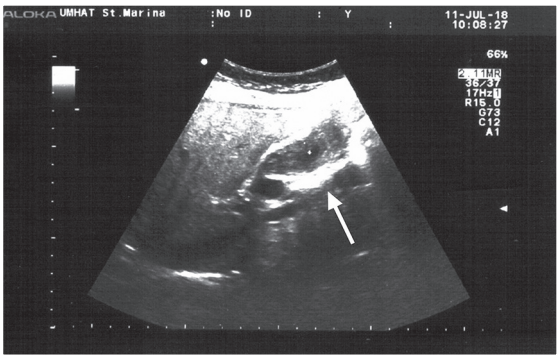
Keywords: *gallbladder adenomyomatosis, gallbladder carcinoma, diagnosis*

ВЪВЕДЕНИЕ

Аденомиоматозата на жлъчния мехур (АЖМ) е хиперпластна холецистоза на жлъчния мехур. Това е относително често и доброкачествена причина за дифузно или огнищно задебеляване на стената му. Характеризира се с наличие на малки кистични пространства, изпълнени с жлъчка – т.нар. синуси на Rokitansky-Aschoff (RASinus). Разпознаването на RAS е от решаващо значение за диагнозата. Магнитният резонанс е техника за уточняване на диагнозата при неясни случаи. Холецистектомия се предприема при симптомни пациенти.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

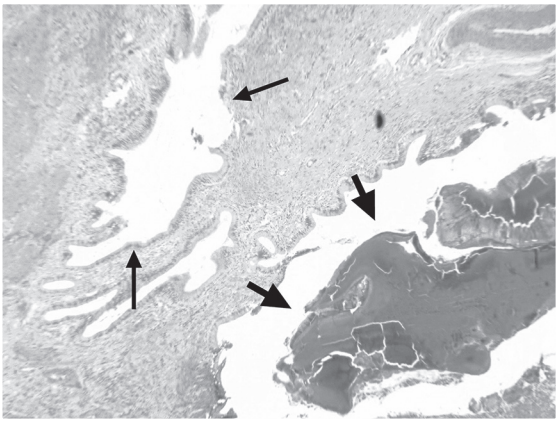
Представяме пациентка на 48 г. с оплаквания от болка в епигастриума с опасващ характер, появяваща се няколко часа след нахранване, подуване на корема. Оплакванията са с давност от 3 – 4 години. Приемала е спазмолитици и инхибитори на протонната помпа, с временен ефект. Не съобщава за гадене и повръщане, със запазен апетит, но е ограничила приема на храна поради болката. Налице е редукция на тегло с около 3 кг за последните 6 месеца. Всички лабораторни показатели са нормални. Ехографското изследване установява силно задебелена до 1 см стена на жлъчния мехур, почти липсващ лумен, който изглежда контрахиран, изпълнен с паренхимна маса, с хиперехогенни зони – суспектни дребни конкременти; фиксирана чревна бримка към фундуса (Фиг. 1).



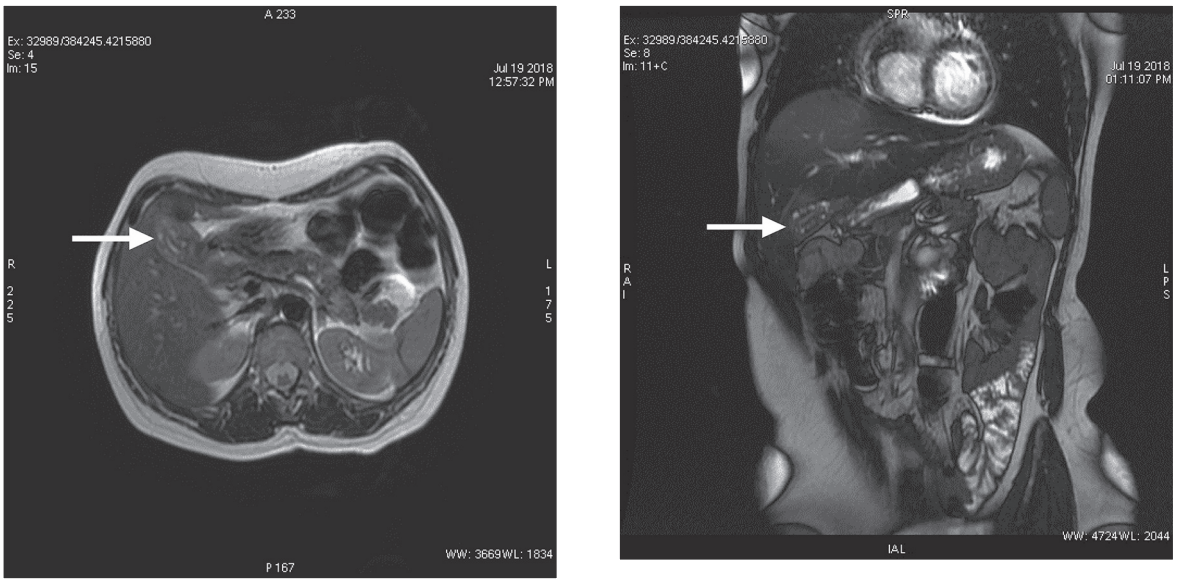
Фиг. 1. Ехографски образ – задебелена стена на жлъчния мехур

Поради клиничното подозрение за холецистит, бе проведено антибактериално лечение с ципрофлоксацин за 7 дни, което не доведе до облекчаване на симптомите. Не се промени и ехографската находка. Пациентката бе хоспитализирана в клиниката за допълнителни изследвания. Ехографското изследване отново установи променен жлъчен мехур със силно задебелена стена - 12-15 мм, разслоена, наподобяваща паренхимна формация, с доло-

вими на цветния Доплер сигнали в стената. Инфундибулумът бе свободен от паренхимната маса; наличие на фиброзна тъкан в ложето на мехура. Магнитно-резонансната томография показа изразено задебелена стена на жлъчния мехур с наличие на множествени малки интрамурални хиперинтенсни на Т2 нодули – дилатирани синуси на Rokitansky-Aschoff – промените са като при аденомиоматоза на жлъчния мехур. Инфундибулумът е незасегнат от промените (Фиг. 2. а, б). Извършена е и фиброгастроскопия – данни за хроничен гастрит, дуоденогастрален рефлукс.



Фиг. 3. Хистоморфологична картина – синуси на Rokitansky-Aschoff (тънки стрелки), жлъчни кристали (дебела стрелка)



Фиг. 2. а, б. Магнитно резонансна томография – хиперинтенсни нодули в стената на жлъчния мехур – синуси на Rokitansky-Aschoff

Предвид диференциално диагностичната възможност за карцином на жлъчния мехур, бе извършена планова лапароскопска холецистектомия. Установява се жлъчен мехур с хронични възпалителни изменения. Хистоморфологичното изследване потвърждава бенигнения характер на заболяването. Налице е кръглоклетъчен инфилтрат и фиброзиране на стената на жлъчния мехур, синуси на Rokitansky-Aschoff, инкрустация на жлъчен пигмент (Фиг. 3).

След операцията оплакванията на пациентката напълно изчезват.

ОБСЪЖДАНЕ

Терминът „хиперпластична холецистоза“ е въведен през 1960 г. от Jutras, след по-ранната работа на Albot, за да дефинира група дегенеративни заболявания на жлъчния мехур (3,6). Тези състояния включват три аномалии на неговата функция, демонстрирани чрез холецистография: хиперконцентрация, свръхвъзбудимост и хиперекскреция. Освен това отбелязаните анатомични промени са повтарящи се - жлъчният мехур показва имбибиране с холестерол и пролиферация на всички елементи на стената. Поради това терминът хиперпластична холецистоза е приложен към тези случаи. Преобладаването на един или друг

от интрамуралните елементи е използвано, за да се направи проста подкласификация на: холестеролоза – дифузна и полипоидна; аденомиоматоза – локализирана, сегментна, пръстеновидна и генерализирана; невроматоза; липоматоза; фиброматоза и хиалинокалциноза. От тези бенигнени невъзпалителни състояния най-чести са аденомиоматозата и холестеролозата на жлъчния мехур, последната наричана още ягодов жлъчен мехур (4).

Аденомиоматозата представлява невъзпалително заболяване на жлъчния мехур. Характеризира се с ексцесивна епителна пролиферация, инвагинация на мукозата в мускулния слой, който също е хиперпластичен. Резултатът е задебеляване на жлъчната стена. Тези патогномонични епителни дивертикулоподобни нагъвания могат да бъдат разклонени и да приличат на крипти или тръбовидни канали, или на сакулоподобни дивертикули. Познати са като синуси на Rokitansky-Aschoff (RAS). Поради това аденомиоматозата се определя като пролиферативно и дегенеративно състояние на жлъчния мехур (2,7,9). Съдържанието на RAS се състои от жлъчка, която може да претърпи прогресивна дехидратация с времето, водеща до преципитиране на холестеролови кристали. Освен това тези кристали могат да индуцират хронична възпалителна реакция, водеща до развитие интрамурални калцификати.

АЖМ се среща в около 9% от холецистектомиите и до 33%-40% (2,7,10,14) от всички бенигнени жлъчни заболявания (разликата е в зависимост от образните изследвания или хирургичните данни). Има разминаване в литературата относно разпространението на аденомиоматозата при мъже и жени. Някои автори посочват, че АЖМ е по-разпространена сред жените (както е в нашия случай) – съотношение жени:мъже 3:1 (7,14). Други приемат сходно разпространение за двата пола. Състоянието най-често се диагностицира при жени на средна възраст около 50- 60 години. Не е известна расова предразположеност.

Аденомиоматозата засяга жлъчния мехур в четири основни форми (2,10,15,17):

1. *Локализирана* – най-честият вид; характеризира се с огнищно задебеляване, обикновено обхващащо фундуса. Незасегнатата жлъчна стена изглежда тънка и цялостната форма на жлъчния мехур се запазва.
2. *Сегментна* – засяга по-голяма част от стената, обикновено фундуса и дисталната част на тялото. Засегната част изглежда контрахирана, докато незасегната остава с нормална форма. Такъв е и нашият случай.
3. *Ануларна* (пръстеновидна) – характеризира се с пръстеновидно задебеляване на стената на жлъчния мехур, обикновено в средата на тялото. Мехурът изглежда контрахиран само в този сегмент, което променя морфологията му и той изглежда като „пясъчен часовник“. В някои случаи епителната пролиферация е особено забележима и разделя жлъчния мехур на две части. Като следствие от това, в изолираната фундусна част могат да се натрупат жлъчна утайка (слъдж) и конкременти. Според някои автори тази форма трябва да се счита за подтип на сегментната.
4. *Дифузна* – засяга целия орган, който изглежда контрахиран, дори след гладуване.

Етиологията и патогенезата на АЖМ не са напълно изяснени (1,2,10,11,14). Жлъчните камъни и хроничното възпаление са възможни прекурсори, поради което се разглежда като хиперпластна възпалителна лезия. Абнормна неврогенна функция, невромускулна хиперактивност могат да предизвикат жлезиста пролиферация и хиперплазия на гладката мускулатура. Стеснение на дисталния холедох при възпаление, както и усиления мотилитет на стената, водят до повишено вътрелуменно налягане, което може да улесни инвагинацията на мукозния епител в гладкомускулния слой, образувайки дивертикулите, познати като синуси на Rokitansky-Aschof.

Известно е, че жените са по-предразположени от мъжете към жлъчни заболявания, включително холелитиаза, аденомиоматоза и дори карцином на жлъчния мехур. Това е свързано с ролята на естрогена. Естрогенът може не само да увеличи скорост-лимитиращия ензим в холестероловия синтез и да повиши активността на HMG Co-A редуктазата, но също да повиши холестерола в жлъчния мехур, който потиска контрактилитета на органа. Освен това естрогенът индуцира растежа на холестеролови кристали и утаяване на камъни и по този начин може дори да доведе до карцином (14).

Някои изследователи считат, че АЖМ е свързана с инсуфициенция на зародиша на жлъчния мехур в ембрионалния период (14). Основание за това дават описаните случаи на болестта при деца (17).

Обсъжда се и генетична предиспозиция, но няма достатъчно доказателства, които да потвърдят, че аденомиоматозата е предракова лезия от гледна точка на гените (14).

Някои автори предлагат връзка между аденомиоматозата и холецистоцеле. Други автори докладват случай с АЖМ при малформация на панкреатобилиарната връзка, като се смята, че се развива от хроничната стимулация в резултат на рефлукса на панкреасен сок. Има съобщение, което отбелязва, че хетеротопичен панкреас в жлъчния мехур е свързан със сегментна аденомиоматоза, показвайки, че ектопична панкреасна тъкан в жлъчния мехур може да бъде рисков фактор за развитие на карцином. Друг автор предлага синдромът на Mirizzi да е резултат от хронично възпаление, предизвикано от аденомиоматоза на жлъчния мехур (14).

Клиничната картина е нетипична. При повечето пациенти АЖМ е безсимптомна. В някои случаи се проявява с дискомфорт, непоносимост към мазна храна, гадене, повръщане или интермитентна болка в десен горен коремен квадрант (1,7,15), подобно на холелитиаза с или без холецистит. Възможно е симптомите на АЖМ да са в резултат на съпътстващата литиаза и възпаление. Описан е случай на АЖМ, проявяващ се само с висока температура (11). Около 70% от симптомните пациенти се представят с жлъчни камъни. При останалите 30% пациенти с оплаквания, но без конкременти, симптомите са същите, както при калкулозен холицистит (15). При нашата пациентка клиничната картина наподобяваше холецистит, но ехографското изследване не установи литиаза.

Хистоморфологията показва наличие на синуси на Rokitansky-Aschoff. Вижда се задебеляване на субсерозата и наличие на нервни влакна в нея. Често се наблюдава хипертрофия на гладката мускулатура на стената. Повърхностният епител понякога показва реактивни промени, имащи папиларен изглед и/или метаплазия. Възможна е и съпътстваща възпалителна инфилтрация, както и жлъчни кристали в RAS, каквато е и морфологичната находка в нашия случай.

Диагнозата на АЖМ се поставя с образни методи. Абдоминалното ултразвуково (УЗ) изследване е първият метод за откриване и характеризиране на АЖМ. Ултразвуковите диагностични критерии включват дифузно или сегментно задебеляване на стената, което е отличителен белег на АЖХ, отговарящо на епителната хипертрофия и мускулна хиперплазия (2,13,15). Не се установява перивезикална течност. Друг сонографски отличителен белег са малки анехогенни кистични пространства (1-10 мм), представящи пълните с жлъчка RAS в задебелената стена, които са патогномонични за АЖМ. В случаите на много малки дивертикули, които не се изобразяват, задебелената стена може да се сгреши с холецистит или карцином на жлъчния мехур, каквото бе и нашето предположение. Понякога УЗ не може да разграничи сегментния тип АЖМ и карцинома (4). Когато холестеролови кристали изпълват RAS, те изглеждат като ехогенни петна, в съчетание с реверберационни артефакти. Последните са последствие на съвместно съществуване на различ-

ни акустични импедансни среди, т.е. прозрачна жлъчка и холестеринови кристали в RAS, изглеждащи като хиперехогенни артефакти тип *„опашка на комета“* или *V*-образен артефакт (8,12,15,16). Пълните с калцификати RAS изглеждат като ехогенни петна, асоциирани с акустична дорзална сянка. Друг УЗ критерий са блестящи артефакти на цветния Доплер, които се дължат на взаимодействието на ултразвуковия лъч с груб акустичен интерфейс, съставен от произволно разположени силноотразяващи среди (холестеролови кристали или калцификати) – изглеждат като бързо сменящи се червени и сини сигнали на цветния Доплер, каквато картина наблюдавахме и в нашия случай. Диагностична дилема може да възникне при липса на характерния за АЖМ ехографски белег „опашка на комета“. Контрастно усиленият ултразвук (КУУЗ) е от полза, когато RAS не са ясно видими с конвенционалния УЗ – RAS изглеждат аваскуларни при КУУЗ (2).

Друг метод за диагностика е компютърната томография (КТ). Образът е подобен на ехографската картина. Неудобството на КТ е необходимостта от контрастно вещество.

Магнитно-резонансната томография (МРТ) е най-точната диагностична техника за АЖМ и играе важна роля в разграничаването на АЖМ от малигнени лезии при неясни случаи. На Т2-МРТ RAS изглеждат като множество силно интенсни кръгли петна в стената на жлъчния мехур, създаващи образ на „перлена огърлица“ (4,7,8,10,14,16). В нашия случай МРТ показа типичен образ на АЖМ. Въпреки че КТ и МРТ корелират добре с познатите хистологични промени, не могат винаги с категоричност да изключат съпътстващ карцином (2,15).

Въпреки че АЖМ първоначално е описана като невъзпалително и изключително бенигнено състояние, в литературата са съобщени редица случаи за нейния възможен малигнен характер. Дисплазията, карцинома *in situ* и инвазивния карцином могат да възникнат от епитела на аденомиоматозната хиперплазия. Някои изследователи поставят въпроса за връзката между карцинома на жлъчния мехур и АЖМ, като остава неясно и дискутабилно дали АЖМ е премалигнена лезия. Въпреки това, повечето автори смятат, че причината за развитието на карцином в аденомиоматозна хиперплазия е наличието на камъни, хронично възпаление и метапластични промени, а не самата аденомиоматозна хиперплазия. По този начин аденоматозната хиперплазия не се счита за премалигнена лезия от някои автори. В редица наблюдения се посочва силна връзка между карцинома на жлъчния мехур и сегментния тип АЖМ (5,11,12,14,15).

Няма общоприети насоки за поведение при АЖМ. АЖМ не може да се разглежда като преканцерозна лезия, базирайки се на наличните данни. Това е бенигнена епителна пролиферация, докато наличието на камъни и холецистит, вторични за АЖМ, могат да доведат до диспластични промени и карцином. За безсимптомните форми се препоръчва консервативно лечение и УЗ наблюдение два пъти годишно. Холецистектомията трябва да бъде запазена за пациентите с клинично изявено заболяване, както и за случаите с неубедителни образни находки. Хирургичният вариант може да се обмисли при пациенти със сегментен тип АЖМ, предвид по-високата му връзка с карцинома на жлъчния мехур и при пациенти с дифузен тип, предвид възможните трудности в идентифициране на неопластични фокуси в задебелената стена на жлъчния мехур (2,10,11,12,14,15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аденомиоматозата на жлъчния мехур е бенигнено дегенеративно състояние на жлъчния мехур, характеризиращо се с пролиферация на мукозата и задебеляване на мускулния слой и на цялата стена. Диагностицира се случайно при УЗ изследване или по повод на клинично изявена симптоматика на холелитиаза или холецистит. Трябва да се има предвид в диференциалната диагноза на задебелената жлъчна стена и разграничаването ѝ от карци-

нома на жлъчния мехур. Предвид възможния премалигнен характер на сегментния и дифузния тип аденамеоматоза на жлъчния мехур, холецистектомията остава първи избор на лечение за пациентите с изявена симптоматика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Augusti A, Gregori M, Salviato T, Codrich D, Barbi E. Adenomyomatosis of the Gallbladder as a Cause of Recurrent Abdominal Pain. J Pediatr. 202, 2018, 328-328.e1. https://doi.org10.1016/j.jpeds.2018.05.020.
2. Bonatti M, Vezzali N, Lombardo F, Ferro F, Zamboni G, Tauber M, et al. Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings, tricks and pitfalls.Insights Imaging. 8, 2017,243-253. DOI:10.1007/s13244-017-0544-7.
3. Colosimo C, Vecchioli A, Colagrande C. Hyperplastic Cholecystosis: Study by Ceruletide-Assisted Cholecystograpy. Gastrointest Radiol.8, 1983,255-259.
4. Dogra VS. Adenomyomatosis Imaging. emedicine.medscape.com. Updated: Mar 18,2018.
5. Howe L, Kowdley GC, Cunningham SC. Gallbladder adenomyomatosis: not always benign. HPB. 19, 2017, 557-557. http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2016.12.006.
6. Jelaso D, Burdick CO, Brown RK. Hyperplastic Cholecystosis – Segmental Adenomyomatosis Type. Report of Two Cases. Arch Surg. 95, 1967, N 1, 70-73. DOI:10.1001/archsurg.1067.0133013007214.
7. Joshi JK, Kirk L. Adenomyomatosis. Updated Dec 16, 2018. NCBI Bookshelf. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Jan, 2019.
8. Klimas B, Zegel H. Adenomyomatosis. SonoWorld.com. 01/2010.
9. Kyriacou E, Bouchier IAD. Adenomyomatosis of the gallbladder. International hepatology Communications. 5,1996, 104-111.
10. Lewin M, Rode A, Sebagh M, Mabrut J-Y. Gallbladder adenomyomatosis: Diagnosis and management. J Visc Surg. 154, 2017, N5, 345-353.
11. Lin S-H, Chang F-Y, Yang Y-S, Jin J-S, Chen T-W. Rare gallbladder adenomyomatosis presenting as atypical cholecystitis: case report. BMC Gastroenterology. 2011, 11:106. Doi:10.1186/1471-230X-11-106.
12. Mahajan A, Sripathi S. Gallbladder Adenomyomatosis Mimicking Carcinoma: A Diagnostic Dilema. JGO. 2 2016, N5, 341-345.
13. Oh SH, Han HY, Kim HJ. Comet tail artifact on ultrasonography: is it a reliable finding of benign gallbladder diseases? Ultrasonography. 38,2019, N3,221-230. https://doi.org/10.14366/usg.18029.
14. Pang L, Zhang Y, Wang Y, Kong J. Pathogenesis of gallbladder adenomyomatosis and its relationship with early-stage gallbladder carcinoma: an overview. Braz J Med Biol Res. 51, 2018, N 6, e7411. http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20187411.
15. Tiwari P, Tiwari M. Symptomatic Diffuse Adenomyomatosis of the Gallbladder – Report of a Rare Case. Sch J App Med Sci. 1,2013, N6, 901-905.
16. Yassin AS, Chang D, Tofano M, Kael A, Fatakhova K. A Cause of Atypical Radiological Findings of Gallbladder Adenomyomatosis. Am J Gastroenterol. 113, 2018, pS1601.
17. Zarate YA, Bosanko KA, Jarasvaraparn C,Vengoechea J, McDonough EM. Description of the First Case of Adenomyomatosis of the Gallbladder in an Infant. Case Reports in Pediatrics. 2014, Article ID 248369, 3pp. http://dx.doi.org/10.1155/2014/248369.

Адрес за кореспонденция:
Диана Ганчева
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
9002 Варна
e-mail: Diana.Gancheva@mu-varna.bg

НОВОСТИ В ДИАГНОСТИКАТА НА ЦЕЛИАКИЯТА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Йоана Дянкова, Миглена Георгиева, Ния Рашева, Красимира Колева

Втора детска клиника, УМБАЛ „Св. Марина", Медицински университет - Варна

NEW DEVELOPMENTS IN THE DIAGNOSTICS OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN

Yoana Dyankova, Miglena Georgieva, Niya Rasheva, Krasimira Koleva

Second Clinic of Pediatrics, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

В краткия обзор е представено определението за целиакия, изложена е честотата на засягане, представени са „инструментите" за диагностиката й. Изложени са препоръките за диагностика на ESPGHAN 2019 г.

Ключови думи: *целиакия, деца, серология, HLA типизиране*

ABSTRACT

This short review presents the definition of celiac disease (CD) and its epidemiology. The diagnostic tools are presented as well as the ESPGHAN 2019 guidelines for diagnosing CD.

Keywords: *celiac disease, children, serology, HLA typing*

ВЪВЕДЕНИЕ

Глутеновата ентеропатия, целиакия, е най-често срещаната генетично свързана хранителна непоносимост в световен мащаб. Целиакията е многофакторно, имуно-медиирано системно нарушение на йеюналната лигавица, което се среща при генетично предразположени индивиди. Задейства се от добре установения фактор на околната среда – глутен, и свързаните с него проламини (5,6,8).

Болестта засяга деца и възрастни, почесто жени (2:1 до 3:1), с прицелен орган тънкото черво. Води до различна степен на атрофия на тънкочревната лигавица. През 2010 г. са диагностицирани приблизително 2.2 милиона деца в световен мащаб. Честота е около 1-3.2% (6). Средната честота на целиакията в общото население на Русия е около 0.2-0.6% (12). Тя е по-често срещана в Европа, Южна и Северна Америка, Австралия, Югозападна Азия и Северна Африка и по-рядко срещана в Далечния Изток. По-голямата част от пациентите все още са не диагностицирани в световен мащаб, което води до дебат за необходимостта от screening програма (10).

Налице е възпалителна реакция от взаимодействието на субмукозните макрофаги с глутена, което води до имунен отговор и последваща секреция на проинфламаторни цитокини, образуване на автоантитела, насочени срещу тъканната трансглутаминаза. Достига се до изразено възпаление на интестиналните вили с последваща вилозна атрофия.

Преди са се използвали термините: класическа/нетипична целиакия. Сега се приема, че нетипичната целиакия се дели на:

- ***тиха*** – с положителна серология, генетика и атрофия, но без достатъчна симптоматика.

- ***латентна*** – с положителна серология и генетика, с дискретна симптоматика, без вилозна атрофия.
- ***потенциална*** - с положителна серология и генетика, клинична находка, с/без вилозна атрофия.

ДИАГНОСТИКА НА ГЛУТЕНОВАТА ЕНТЕРОПАТИЯ

1. Клинична картина

- Клиничната картина е много разнообразна: с гастроинтестинални и извънинтестинални прояви

Типичната форма на целиакията (класическата) се характеризира със симптоми от храносмилателния тракт, които се проявяват най-често във възрастта 9-24 м., след въвеждането на храни, съдържащи глутен.

Кърмачетата и малките деца страдат от хронична диария, коремна болка, ненаддаване на тегло и повръщане, водещи до малабсорционен синдром.

При ***по-големите деца*** се наблюдава - гадене, повтарящи се болки в корема, подуване на корема, запек и/или диария. Често е налице изоставане във физическото развитие, забавен пубертет.

При ***юношите и младите хора*** анемията е най-честата форма на изява. Автоимунният отговор е насочен главно към чревната лигавица, но въпреки това той може да се прояви и с различни екстраинтестинални прояви (загуба на тегло, нарушение в растежа/нисък ръст, забавен пуберитет, аменорея, раздразнителност, хронична умора, невропатия, артрит, хронична желязодефицитна анемия, намалена минерализация на костите, дефекти на зъбния емайл, повтарящ се афтозен стоматит, кожни прояви и др.) (5,8).

Тестването за целиакията трябва да се прилага при асимптоматични деца юноши с повишен риск за болестта (3,4):

- Синдром на Даун - 5-12%, Търнър - 4-8%, Уилямс - 5-8% и др.
- Автоимунни заболявания - 7-10%
- Селективен имуноглобулин А дефицит (IgA) 2-8%
- Захарен диабет тип 1 - 2-12%
- Роднини от първа степен с Ц. - 10 – 20%
- HLA-подобен брат/сестра - 30-40%
- Близнаци – около 70%

2. Серологични тестове

Към „инструменти за диагностика“ се отнася и положителна имунология - антитъканна трансглутаминаза (anti tTG), която се характеризира с висока чувствителност (93%) и специфичност (95%). (7)

В началото на 90-те години е установено чрез имунофлуоресцентен анализ, че антиендомизиумните антитела (anti EMA) са високоспецифичен и чувствителен маркер на целиакията (7).

Деаминирани форми на глиадинови пептиди (anti–DGP) – тестът се основава на превръщането на глутеновия пептид в деаминирани пептиди под действието на anti- tTG. Така тези пептиди се свързват с висок афинитет към човешкия антиген DQ2 DQ8 върху клетките, които стимулират възпалителния Т-клетъчен отговор в чревната лигавица на пациенти с целиакия (7).

Не е достатъчно резултатът да е положителен или отрицателен - изключително важна е стойността. Ако експозицията на глутена е била късна или е спазвана безглутенова диета - резултатът не е надежден. Заключенията трябва да бъдат направени главно от IgA клас антитела (3).

3. Генетични тестове - носителство на HLA DQ2/ DQ8

Хаплотипът на HLA-DQ2 (DQA1* 0501-DQB1*0201) се намира в по-голямата част от засегнатите индивиди (90%), хаплотипът DQ8 (DQA1*0301 DQB1* 0302) - в 5%, а другите 5% са DQ2 (обикновено DQB1*0201). Способността на тези алели да придават индивидуална чувствителност към целиакия е свързана със способността да свързват отрицателно заредени пептиди (като глиадин-пептид), получени в резултат на деамидирането на глутен от антитъ-

канната трансглутаминаза. HLA антигенът води до активиране на Т-лимфоцитите, чиито продукти на секреция играят ключова роля за възпаление и образуването на лигавични лезии (9,11).

4. Характерна хистологична картина.

Типичното хистопатологично представяне на целиакията е ентеропатия на тънките черва, характеризираща се с повишаване на интраепителните лимфоцити (IELs), криптова хиперплазия и атрофия на лигавицата. Използва се класификацията на Marsh (Табл. 1), модифицирана от Oberhuber. Тя включва четири категории лезии: тип 1 – инфилтративна, тип 2 – инфилтративна-хиперпластична, тип 3 – плоскоклетъчна и тип 4 – атрофично-хипопластична (2).

техните резултати. Необходимо е навременното актуализиране и разширяване на насоките за 2012 г. (4,14,17).

Препоръките от 2019 г. предлагат първо да се изследва общ серумен IgA и anti-tTG IgA.

А. ***Ако anti-tTg е отрицателна, а IgA в норма***, целиакията е малко вероятна.

Ако IgA е ниско, тогава се изследва anti-tTG IgG, DGP, EMA, HLA и е възможна биопсия.

Б. ***Ако anti-tTG е повишена, но по-малко от 10х от горната граница*** на нормата, е необходима + anti EMA IgA + биопсия на дванадесетопръстника (пациентът трябва да е приемал глутен).

В. ***Ако anti-tTG е повишена над 10х***

Табл. 1. Класификация на Marsh

Марш 0	Нормална лигавица без значителна интраепителна лимфоцитна инфилтрация
Марш I	Нормална лигавична архитектура с подчертана инфилтрация на вилиозен епител от лимфоцитите; произволно дефинирани маркирани като повече от 30 лимфоцити на 100 ентероцити
Марш II	Криптова хиперплазия: интраепителна лимфоцитоза и удължаване и разклоняване на криптите, при които има повишена пролиферация на епителни клетки
Марш III	Интраепителна лимфоцитоза, хиперплазия на криптите и вирусна атрофия. Има 3 отделни етапа на атрофия на вируса.
Марш IIIA	Частична вилозна атрофия
Марш IIIB	Субтотална вилозна атрофия,чревните вили са ясно атрофични, но все още разпознаваеми
Марш IIIC	Тотална вилозна атрофия, лигавицата наподобява лигавицата на дебелото черво

ПРЕПОРЪКИ ЗА ДИАГНОСТИКАТА НА ГЛУТЕНОВАТА ЕНТЕРОПАТИЯ, ПУБЛИКУВАНИ ПРЕЗ 2019 Г. ОТ ESPGHAN

Препоръките на ESPGHAN за диагностика на целиакия от 2012 г. предизвикват значителен интерес, като няколко перспективни проучвания благоприятно оценяват

горната граница на нормата - изследва се anti-EMA IgA. Ако EMA е положителна - диагнозата се потвърждава ***без необходимост от дуоденална биопсия.***

Носителството на DQ2 и/или DQ8 (HLA) вече не е задължителен критерий за поставяне на диагнозата при пациенти с положителна серология (TTG >10 пъти + положителни EMA, със/без налична биопсия) (4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението на целиакията е с безглутенова диета за цял живот, като е необходим допълнителен прием на витамини, микро- и макроелементи. Клиничната изява е разнообразна и може да се свърже с много други автоимунни заболявания. Нелекуваните пациенти имат по-голям риск от ракови заболявания (лимфоми). Целиакията е относително често срещана, но недостатъчно диагностицирана поради хетерогенното представяне на симптомите. Около 45-70% от пациентите не са разпознати, което води до различни усложнения и по-лошо качество на живот (1,3). Затова навременната диагностика е от решаващо значение.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Chellan D – Effect of Gluten-fre diet and compliance on quality of life in pediatric CD patients, JGH, 2019, 27:3(5):388-393
2. Cukrowska B., Sowinska A., Bierla J., et al; Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota – key players in the pathogenesis of celiac disease, World Journal of Gastroenterology,2017, 23(42):7505-7518
3. ESPGHAN Guidelines for the diagnosis of CD – J.Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012, 54: 136-160
4. Husby S, Koletzko S, Kurppa K, et al, European Society Pediatric Gastroenterology, hepatology, and Nutrition Guidelines for CD 2020, JPG, 2019, 17.10.19.
5. Isabel Hujoel, N Reilly, Alberto Rubio-Tapia, Celiac Disease – Clinical fretures and diagnosis, Gastroenterology Clinics of America, 2018 vol 48, Issue 1, 19-37.
6. Jessica Durbam, Celiac Disease in the pediatric population, Journal of Pediatric Healt Care, 2018,vol 32, Issue 6, 627-631.
7. Kowalski K.,Mulak A., Jasinska M., Paradowski., Diagnostic challenges in celiac disease, Advances in clinical and experimental medicine,2017, 26(4):729-737
8. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K et al, Coeliac Disease, Nat Rev Dis Primers, 01 Jan 2019, 10:5(1):3
9. Lionetti E., Catassi C., The role of Environmental Factors in the development of CD:What is new?, Diseases, 2015, 3(4):282-293
10. Lionetti E., Gatti S., Pulvirenti A., et al, Celiac disease from a global perspective, Best Practice and Research; Clinical gastroenterology,2015, 29 (3) 365-379
11. Liu E., Lee H.S., Aronsson C.A., Koletzko S., et al, Teddy Study Group. Risk ot pediatric CD according to HLA haplotype and country, N.Engl.J.Med., 2014, 371:42-49
12. Savvateeva L., Erdes S., Antishin A., et al, Overview of Celiac Disease in Russia: Regional Data and Estimated Prevalance, Journal of Immunology Research, 2017:2314813
13. Werkstetter KJ, Korponay IR, Popp A, et al., Accuracy in diagnosis of CD without in Clinical Practice, Gastroenterology,2017, 153(4):924-35.
14. Wolf J, Petroff D, Richert T., et al Validation of antibody-based strategies for diagnosis of pediatric CD without biopsy, Gastroenterology,2017, 153(2) 410-9.

Адрес за кореспонденция:
Йоана Дянкова
Втора детска клиника
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. Христо Смирненски 1
9000 Варна
e-mail: doktordqnkova@icloud.com

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПРАКТИКИТЕ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА НИСКИЯ РЪСТ, УТВЪРДЕНИ В АМБУЛАТОРИИТЕ НА ЛИЧНИ ЛЕКАРИ ОТ ПЛЕВЕН И ВАРНА

Ирина Халваджиян[1], Камелия Ранкова[2], Соня Галчева[2], Чайка Петрова[1], Виолета Йотова[2]

[1]Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Г. Странски", Медицински университет - Плевен
[2]Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Марина", Медицински университет - Варна

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PRACTICES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SHORT STATURE, ESTABLISHED IN THE OUTPATIENT CLINICS OF GENERAL PRACTITIONERS FROM PLEVEN AND VARNA

Irina Halvadzhiyan[1], Kameliya Rankova[2], Sonya Galcheva[2], Chayka Petrova[1], Violeta Iotova[2]

[1]Pediatric Clinic, Georgi Stranski University Hospital, Medical University - Pleven
[2]Pediatric Clinic, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Нормалният растеж на детето е показател за добро здраве, но е ограничен във времето процес, затова навременното разпознаване и започване на лечение при деца с нисък ръст (НР) са ключови за постигане на оптимален краен ръст и добро качество на живот.*

Цел: *Целта на настоящата анкета е да се проучи познанието на личните лекари (ОПЛ) относно отклоненията в растежа и да се увеличи информираността при създаването на национални критерии и алгоритми за поведение при деца с патологичен НР.*

Материали и методи: *ОПЛ от Плевен и Варна (n=40, средна възраст 54.5±8.85 год., среден трудов стаж 25.9±8.8 год., градски тип практики – 75%, общ брой деца 0-18 год. - 23 079) попълниха предварително изготвена анкета с 20 въпроса. Всички анкетирани ОПЛ отговарят, че смятат НР за проблем за децата. Почти всички (80%) посочват използването на стандарти за оценка на растежа. Те твърдят, че провеждат скрининг за ранно откриване на деца с НР и са наясно къде да насочат дете с отклонение от растежа. Водеща причина за НР според ОПЛ е генетичната предразположеност (35%), а активни при диагностицирането на НР са съвместно родителите и ОПЛ (82.5%). Въпреки това ОПЛ споделят, че сре-*

ABSTRACT

Introduction: *Normal growth of the child is an index of good health, but it is a limited in time process, and for this reason, timely diagnosis and start of treatment of children with short stature (SS) are crucial for achieving adequate adult height and good quality of life.*

Aim: *The aim of the present interview is to study the knowledge of general practitioners (GPs) about growth disorders and to increase the informational level in the process of creating national referral criteria and algorithms for the management of children with SS.*

Materials and Methods: *GPs from Pleven and Varna (n=40, mean age 54.5±8.85 yrs, work experience 25.9±8.8 yrs, working in urban settings – 75%, children in their practices 0-18 - 23 079) have completed a questionnaire with 20 questions. All interviewed GPs defined SS as a problem for children. Almost all of them (80%) indicated use of standards for growth evaluation. They claimed that they provided screening for early detection of SS and they knew where to send a child with growth deviation. The main cause of SS, according to GPs, is genetic predisposition (35%), and that both - GPs and parents, are active in diagnosis of SS (82.5%). However, GPs shared that they were faced with some difficulties in the diagnosis of SS because of the "unclear" path of the patient after directing him to*

щат трудности при диагностиката на НР поради неясния „път“ на пациента след насочването към тесен специалист и по тази причина някои от децата с НР остават неразпознати.
Заключение: *Ниският ръст е проблем, ясно осъзнат от ОПЛ, но са необходими спешни мерки за изграждане маршрута на пациента с НР, започвайки от първото стъпало – личния лекар.*

Ключови думи: *нисък ръст, общопрактикуващи лекари, детска възраст*

a specialist and that was the reason some of the children with SS to remain undiagnosed.
Conclusion: *SS is a problem that GPs are conscious of, but there is a strong need of measurements for building the "route" of the patient with SS, starting from the first step – the general practitioner.*

Keywords: *short stature, general practitioners, childhood*

ВЪВЕДЕНИЕ

Оценката на растежа при децата е добър показател за здраве, като същевременно е ограничен във времето процес, завършващ в края на пубертета. Нормалният растеж е резултат от комплексно взаимодействие между генетични, хормонални, хранителни, емоционални фактори, както и подлежащи системни заболявания. Лошият темп на растеж често е първа проява на неразпознати заболявания (1). Ендокринните нарушения са сред редките причини за нисък ръст (НР), но когато са налице, те са лечими и е важно да бъдат диагностицирани своевременно. Ако лечението на отклоненията в растежа започне в ранен етап, ефектът върху крайния ръст е оптимален и качеството на живот е по-добро. За ранно идентифициране на деца с отклонения в растежа от общопрактикуващите лекари (ОПЛ) и педиатри е необходимо да има точни и добре дефинирани критерии за насочване към детски ендокринолози, в комбинация с добър мониторинг на растежа. Все още не е разработен български национален стандарт за диагностика и лечение на деца с отклонения в растежа.

Личните лекари, поради дългогодишните контакти с наблюдаваните деца в амбулаторните си практики, имат реална възможност за ранно откриване на деца с изоставане в растежа. Те могат относително лесно и без съществени грешки да измерват редовно своите пациенти (19) и да предоставят информация за развитието на децата от всяка профилактична визита, което е много полезно за детските ендокринолози при оценката и проследяването на растежа. В същото време в клиничната практика се наблюдава голямо забавяне в диагнозата на различни състояния, свързани с нисък ръст, както и неравномерното му проследяване при деца с други заболявания (2).

ЦЕЛ

Обсъждайки настоящите практики при диагностиката и лечението на българските деца с отклонения в растежа, взехме решение да попитаме личните лекари за поведението им по отношение на ниския ръст при децата. Това е причината за създаването на анкетна карта, насочена към ОПЛ, работещи с деца от област Плевен и Варна. Целта на проведената анкета е да оценим познанието на личните лекари относно оценката на растежа на децата, както и дали има разлики в двете области. Допълнителна цел бе увеличаване на информираността при създаването на национални критерии за оценка на деца с нарушения в растежа и изготвяне на алгоритми за насочване към диагностика и лечение на тези от тях, при които ниският ръст е патологичен.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Личните лекари от два областни града бяха помолени за участие в анонимна анкета, представена в Табл**. 1**. Бяха потърсени за съдействие ОПЛ, работещи в практи-

ките си предимно с деца. В район Плевен анкетата бе представена на 30 лични лекари, основно с градски или смесени практики, като бяха върнати 20 (66.7%) попълнени анкети. В район Варна анкетата бе представена на 25 лични лекари с градски и смесен тип на практики, като бяха върнати 20 (80%) попълнени анкети. Предварително бе проведен разговор с всеки от анкетираните ОПЛ за целта на интервюто. Идентичните анкетни бланки бяха дадени на съгласните за участие в анкетата ОПЛ в кабинетите им от детски ендокринолог в Плевен и от докторант във Варна, като бяха попълнени лично от анкетираните лекари и върнати обратно в рамките на 5 до 7 дни от предоставянето им. В анкетните бланки въпросите са насочени към вида на използваните нормативи, умението за разграничаване на патологично ниския ръст от вариантите на нормата, първоначалните скринингови изследвания и трудностите, свързани с диагностицирането и по-нататъшното поведение при съмнение за нисък ръст.

РЕЗУЛТАТИ

В областите Плевен и Варна повечето от анкетираните лични лекари имат специалност по детски болести, по детски болести и обща медицина или само обща медицина. В анкетираните групи преобладават лекари без статистически значима разлика по отношение на възраст и години трудов стаж. Попълнили анкетата в Плевен са 19 жени и 1 мъж, а във Варна - 16 жени и 4 мъже. Средната възраст на лекарите потвърждава данните за застаряване на лекарското съсловие. Анкетираните лични лекари са на възраст над 50 год. (54.5±8.85 год.), като най-младият е на 27 год., а най-възрастният - на 69 год. Повечето от анкетираните лекари имат стаж с педиатрична насоченост повече от 25 години (25.9±8.8 год.), а районът, в който работят, е основно градски (при над 75%), като само

Табл. 1. Анкета към личните лекари от 2 областни града по отношение практиките и познанието при диагностициране на нисък ръст в детството

1. Мислите ли, че ниският ръст е проблем за децата?
2. Имате ли в практиката си деца с нисък ръст?
3. Разполагате ли със стандарти при определяне на ниския ръст?
4. Как практически определяте наличието на нисък ръст в ежедневната си практика?
5. На колко оценявате относителния дял на децата с нисък ръст в практиката Ви?
6. Правите ли ежегодна оценка на този показател?
7. В коя възрастова група са вашите пациенти с нисък ръст?
8. Имате ли яснота къде и как да насочите пациент, съмнителен за нисък ръст?
9. Провеждате ли скрининг, насочен към ранно откриване на деца с нисък ръст?
10. Към кои деца проявявате по-голям интерес и наблюдение?
11. Съществува ли според Вас разлика в честотата на ниския ръст по пол?
12. Съществува ли според Вас разлика в честотата на ниския ръст по етнос?
13. В каква степен според Вас ръстът се регулира от начина на живот, генетичната предразположеност, фактори на околната среда, други?
14. Кои са най-честите симптоми при Вашите пациенти с нисък ръст?
15. Кои са най-честите лабораторни изследвания, които провеждате при деца с нисък ръст?
16. Кой е активен при диагностицирането на ниския ръст във Вашата практика?
17. Имате ли достатъчно възможности за диагноза и лечение на ниския ръст?
18. Какво поведение предприемате при деца с нисък ръст?
19. През какъв интервал от време осъществявате контролните изследвания при пациентите Ви с нисък ръст?
20. Кой според Вас трябва да осъществява контролните изследвания (ОПЛ, специалист, др.)

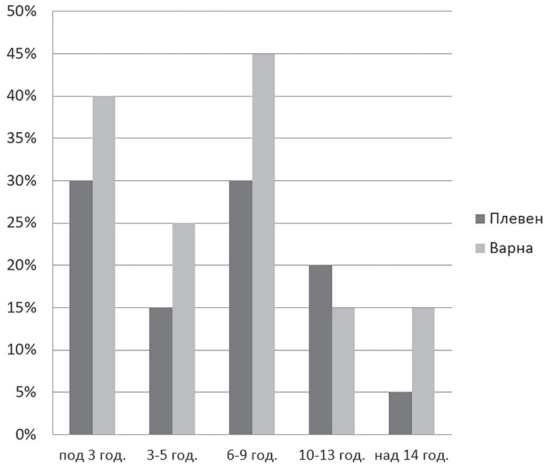
20% имат смесен (градски и селски) район на работа.

Броят на децата, наблюдавани във всяка практика, варира от 87 до 1550 деца до 18-годишна възраст. Общият брой деца в практиките на анкетираните лични лекари е 23 079 (11 663 в Плевен и 11 416 във Варна).

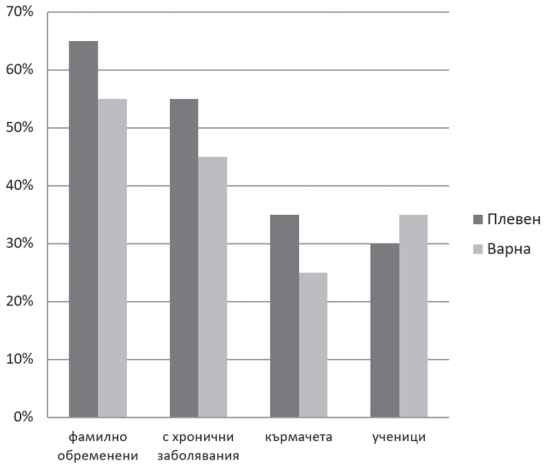
Според почти всички лични лекари ниският ръст е важен проблем. В 8 (20%) от практиките няма деца с НР, в останалите най-често се съобщава за 1-2 деца, но има и практики със съобщени 50 деца с НР. И в двата града посочената честота на деца с НР в анкетата е 1%, но при изчисляване на брой деца с НР към общия брой деца в съответната практика до 18 год., честотата е 100 пъти по-ниска - 0.01 %.

Повечето лични лекари (80%) съобщават, че използват нормативни таблици за оценка на растежа на децата; едва 4 (10%) са посочили и използване на растежни криви, но не дават информация кои са тези стандарти. Отговорът „сравняване със средно-родителския ръст" присъства в около 60% от анкетираните, но не става ясно как на практика се извършва това. Около 5% посочват, че оценяват децата с отклонения в растежа „на око". При тези деца повечето от анкетираните ОПЛ (60%) правят ежегодна оценка на растежа, докато останалите 40% не проследяват този показател. Всички знаят как и къде да насочат дете с нисък ръст.

На въпроса какво е възрастовото разпределение на децата с НР, отговорите са разнородни и няма превес на възрастовите групи - 35% смятат, че ниските деца са предимно в групата до 3-год. възраст, 37.5% - от 6-9 год., а най-малко са посочили възраст над 14 год. - 10%. Личните лекари от Варна посочват сигнификантно по-висок относителен дял на деца с нисък ръст, откривани в малката възраст, в сравнение с колегите си от Плевен (Фиг. 1). Скрининг за ранно откриване на деца с НР се извършва от половината анкетирани ОПЛ с изострено внимание при фамилно обремененте, децата с хронични заболявания и кърмачетата. Сравнението между мнението на ОПЛ в кои възрастови групи се откриват повече деца с НР показва, че лекарите от Плевен се насочват приоритетно към по-малките деца, в сравнение с колегите си от Варна (Фиг. 2). Относно засегнатия пол, личните лекари смятат, че има превес в полза на момчетата, а по етнически признак 40% приемат, че има такава разлика.



Фиг. 1. Отговор на въпроса "В коя възрастова група са децата с НР?"



Фиг. 2. „Към кои пациенти проявявате по-голям интерес?"

Посочените от ОПЛ причини за НР са разнообразни, но 35% от анкетираните ОПЛ съобщават, че генетичната предразположеност е единственият определящ фактор за крайния ръст. По-малко влияние оказват начинът на живот и факторите от околната среда. Според тях, най-честите симптоми са капризен апетит, коремна болка, суха кожа и коса, забавена денти-

ция. При тези пациенти основните изследвания са измерване на ръста, изследване на кръвна глюкоза, ПКК, урина. При диагностицирането на НР активността е взаимна - пациент и лекар (82.5%). Повечето лекари споделят, че имат трудности в процеса на диагностициране на деца с НР, като особено внимание се обръща на недостатъчните направления за консултации и изследвания, и недостига на време за цялостна оценка на децата.

Някои от ОПЛ (30%) съобщават за нежелание на пациентите и семействата им за последваща диагностика, а 20% споделят, че основна трудност е неясният „път" на пациента до специализиран център, въпреки декларираната в началото на анкетата яснота при насочване (100%). При установен НР повечето лични лекари насочват към специалист (90%), следят растежната скорост или препоръчват подобрение в храненето. Откритите деца се проследяват през 6- или 12-месечни интервали (65%). Почти всички участници в анкетата (70%) са единодушни, че контролните изследвания при дете с НР трябва да се извършват от специалист - детски ендокринолог.

ОБСЪЖДАНЕ

Здравото дете има тенденция да следва определен „растежен канал" (персентил), като отклоненията в растежа са трудни за откриване, ако няма по-продължително проследяване. Нормалният растеж е присъщ за над 95% от децата за определена популация и може да се изрази като ±2 стандартни отклонения (SDS) спрямо подходящ растежен стандарт (3). Ниският ръст се определя като ръст под 3-ти персентил; ръст <-2 SDS или ръст <-1.5 SD под средно-родителския ръст (4,5). Диагнозата на ниския ръст обикновено се извършва чрез измерване височината на детето и установяване на ръст <2 SDS според нормативните таблици и графики за растеж, с вариации между отделните държави (4). Във Великобритания ръст под 0.4 персентил, отговарящ на ръст <-2.66 SDS, на възраст 5 години е приет като скринингов тест за нисък ръст (6). В Холандия ниският ръст се определя като ръст <-2.5 SDS (7). Към момента като основен критерий за патологичен растеж се налага дефлексията върху растежната крива (намаляване на растежната скорост), която води до преминаване на детето към по-нисък персентил на растежната крива (8). Много страни имат разработени референтни стандарти, които са специфични за техните популации и се използват в рутинната клинична практика (9). Доказано е, че употребата на добре изработен национален/локален растежен стандарт със съответните криви служи най-добре на практиката, но там, където няма такъв, е най-добре да се използват международни стандарти (9,10).

Измерването на двамата родители и определянето на средно-родителски/таргетен ръст е важен показател, с помощта на който могат да бъдат открити деца с нисък ръст. В анализ на Oostdijk et al., като най-приемливо правило за диагностициране на деца с патология в растежа между 3 и 10 години, е прието правилото „нисък за таргетния ръст" (11). Програмите за оценка на ръста на децата в първичната здравна помощ не са универсални дори в развитите страни, което често води до късна диагноза на нарушения на растежа. Водещи детски ендокринолози (Maghnie et al.) многократно припомнят потребността от сътрудничество между личните лекари и детските ендокринолози за мониторинг на растежа (2). Именно това са предпоставките за планиране и извършване на настоящата анкета, като допълнително основание за сравнение на двете области е предстоящото подобрение на възможностите за лечение в региона на Плевен на фона на дългогодишната традиция в района на Варна.

В настоящата анкета интервюираните ОПЛ са предимно жени с трудов стаж над 25 години, които определят проблема с отклоненията в растежа като важен, „оценяват" тези деца в практиката си, но не познават източника на използваните стандарти (национални или световни). Техниката на измерване също остава неясна. Често еднократното измерване на ръста не може

да даде реална представа за отклоненията в растежа. Проследяването на растежната скорост (cm/12 мес.) е показател, признат от всички световни центрове за диагностика и лечение на деца с нарушения в растежа (12). Въпреки че измерването и изобразяването на ръста върху растежни криви не изисква скъпо или сложно оборудване, често в практиката се наблюдават грешки при измерване на ръста на децата и последващото му оценяване (13). Въпреки че не сме ги оценявали в настоящото изследване, редно е да спомена, че лошата техника на измерване на ръста, вариациите между ръстомерите, а също и субективната преценка са чести причини за неточности при оценката на ръста на децата. Тези проблеми все още не са на преден план в анкетираните практики по обща медицина.

Резултатите от проведената анкета показват, че ОПЛ у нас са приели и осъзнали НР като здравен проблем, поне теоретично. Всички практики на ОПЛ и в двата града, които имат много деца в пациентската си листа, съобщават, че имат и деца с НР. В практиките с по-малък брой деца тези пациенти вероятно остават неразпознати. Оказва се, че повечето анкетирани ОПЛ имат нереална представа за броя деца с НР в амбулаториите им (разминаването между анкетните данни и по-високата честота на НР в популацията достига 300 пъти при извършване на статистическа обработка).

Ежегодните профилактични прегледи са заложени в работата на всички ОПЛ, но едва 40% в Плевен и 65% във Варна провеждат скрининг за ранно откриване на деца с НР, като според нас разликата се дължи на по-късното създаване на специализиран център за диагностика и лечение в Плевен. Насочващо към диагностициране на НР според личните лекари и от двата града е визията на семейството, а в по-малка степен са хронични заболявания и др. Тези твърдения, на фона на изключително ниския относителен дял в практиките при достатъчен брой обхванати деца (>20 000), показват, че все още личните лекари не са достатъчно добре осигурени със знания и практически умения относно навременното откриване на нисък ръст.

В анкетата 30% от ОПЛ в Плевен и 40% във Варна определят възрастта под 3 год. като честа за диагностициране на НР, което противоречи на литературните данни. Средната възраст на диагноза при вроден хипопитуитаризъм и деца, родени малки за гестационната си възраст без постнатално наваксване в растежа в публикувани бази данни от последните десетилетия, е около 6-7 години, а при всички останали диагнози е около 9 год. (14). В нашата практика с активни скринингови програми, възрастта при диагноза, съотв. старт на лечението, е намалена от 8.7±5.8 на 7.3±3.3 г. в рамките на 2-год. Период (15). Въпреки че очакването за ранна диагноза сред анкетираните лекари е нереалистично, преобладаването на ОПЛ от Варна с такова мнение според нас отразява по-ранния възможен достъп до специализирана помощ във Варна. Възможно е ОПЛ също да са очувствени към проблема в резултат на широкото медийно застъпване в последните години (www.growinform.org). Може би това обяснява и по-адекватното насочване на ОПЛ от Варна към подходящите групи от пациенти, сред които да се търсят засегнатите, за да не се пропусне и последната възможност за лечение (ученици).

В нашето проучване ОПЛ от двата областни града наблюдават по-често изоставане в растежа при момчетата, без да откриват статистически значима етническа връзка при ниския ръст сред своите пациенти – отговор, който напълно съвпада с реалността. Във всички публикувани литературни източници по-често за последваща консултация с детски ендокринолог се насочват момчета с изоставане в растежа, като в това може да има културални и етнически особености. Причината е изостреното отношение на обществото към мъжете с нисък ръст, който често определя и по-лошата социална адаптация и реализация на ниските мъже, сравнени с ниските жени. Недооценяването на проблемите на растежа при момичетата обаче може

да води до пропуснати диагнози при тях, а това забавя и лечението им (16-18). От друга страна, в света относителният дял на засегнати момчета вече намалява, поне при част от възможните диагнози (14). Тези данни допълнително насочват към подходите за активно включване на ОПЛ в навременното и адекватно откриване на ниския ръст.

Повече от 2/3 от анкетираните ОПЛ определят генетичната предразположеност като водеща за регулацията на ръста, но на въпроса „Кои са най-честите симптоми при деца с НР?“ отговарят с фактори от околната среда и личното здраве (капризен апетит, коремна болка и др.). Лабораторните изследвания, които ОПЛ провеждат при деца с НР, са неспецифични, но от друга страна правилно се насочват към значението на кръвната глюкоза, щитовидните хормони и някои други показатели. Това отново показва добра база за въвеждане на проактивен подход към НР, основан на базата на съвременни алгоритми.

Често семействата започват да се притесняват за НР на своите деца едва в края на юношеската възраст, когато потенциалът за растеж е значително намален и при доказан дефицит на растежен хормон (ДРХ) ефикасността от заместително лечение е ограничена (4). Едва 30% от ОПЛ в Плевен и 55% във Варна посочват, че имат достатъчно диагностични възможности при първоначална оценка на ниския ръст. Единодушни са, че трудно отделят време за по-подробен преглед и разпит на пациента и семейството му, разполагат с ограничен брой направления за изследвания и насочване към специалист.

Задълбоченият анализ на настоящата анкета показва, че при първата среща с ниско дете няма ясно очертан „по-нататъшен маршрут“ на пациента. Това обяснява относително малкия дял на децата с нисък ръст в анкетираните практики.

ИЗВОДИ

1. В анкетираните практики са налице достатъчно предпоставки за въвеждане на информиран скрининг по отношение на навременното откриване на нисък ръст, като нагласите на личните лекари са по-реалистични в региона с утвърдени възможности за специализирана диагностика и лечение.
2. Личните лекари се нуждаят от допълнителна теоретична и практическа подготовка в областта на растежа.
3. Личните лекари са приели ниския ръст като здравен проблем, но все още не са овладяли първичната диагноза на растежните отклонения. Те разчитат предимно на активността на семейството за по-нататъшната диагностика на ниския ръст.
4. Наличието на ясен маршрут на пациента и достъпна специализирана диагноза и лечение са от основно значение за поведението на лекарите спрямо тези пациенти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение може да се обобщи, че са необходими спешни мерки за „изграждане“ маршрута на пациента с нисък ръст, започвайки от първото стъпало – овластяване и активиране на личния лекар.

ЛИТЕРАТУРА

1. Йотова, В., Нисък ръст при хронични заболявания извън ендокринната система. Практическа педиатрия, 2019. 10:10-12.

2. Maghnie, M., et al., Short Stature Diagnosis and Referral. Front Endocrinol (Lausanne), 2017. 8: p. 374.

3. Brook, C.G.D., P. Clayton, and R. Brown, Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. 2011: Wiley.

4. Haymond, M., et al., Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention. Acta Paediatr, 2013. 102(8): p. 787-96.

5. Станимирова, Н., Растеж и пубертетно развитие - норми и физиологични отклонения, in МУ Плевен. 1998, МУ Плевен: Централна медицинска библиотека МУ София.

6. Hall, D.M., Growth monitoring. Archives of disease in childhood, 2000. 82(1): p. 10-15.

7. Grote, F.K., et al., The diagnostic work up of growth failure in secondary health care; an evaluation of consensus guidelines. BMC Pediatr, 2008. 8: p. 21.

8. Grote, F.K., et al., Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. Arch Dis Child, 2008. 93(3): p. 212-7.

9. de Onis, M., T.M. Wijnhoven, and A.W. Onyango, Worldwide practices in child growth monitoring. J Pediatr, 2004. 144(4): p. 461-5.

10. van Buuren, S., et al., Towards evidence based referral criteria for growth monitoring. Arch Dis Child, 2004. 89(4): p. 336-41.

11. Oostdijk, W., et al., Diagnostic approach in children with short stature. Horm Res, 2009. 72(4): p. 206-17.

12. Grote, F.K., et al., Referral patterns of children with poor growth in primary health care. BMC Public Health, 2007. 7: p. 77.

13. Voss, L.D. and B.J. Bailey, Equipping the community to measure children's height: the reliability of portable instruments. Arch Dis Child, 1994. 70(6): p. 469-71.

14. Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner C, Dunger DB, Geffner ME. Baseline Characteristics and Gender Differences in Prepubertal Children Treated with Growth Hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS® Experience (1987-2012) and Review. Horm Res Paediatr. 2017;87(1):30-41. doi: 10.1159/000452887. Epub 2016 Dec 3

15. Tsochev K, Stoycheva R, Iotova V, Karamfilova T, Markovska V, Halvadjian I, Galcheva S, Mladenov V, Boyadzhiev V, Ivanova A. Results from the implementation of a 2 year growth awareness and growth disorders screening campaign (GrowInform). 58th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), Vienna, Austria, September 19–21, 2019, Horm Res Paediatr, Vol. 91, Suppl. 1, 2019, T13

16. Gimberg, A., et al., Gender bias in US pediatric growth hormone treatment. Scientific reports, 2015. 5: p. 11099.

17. Yardei, D., et al., Ethnic and gender inequities in the evaluation of referred short children. Hormone research in paediatrics, 2011. 76(1): p. 50-55.

18. Grimberg, A., J.K. Kutikov, and A.J. Cucchiara, Sex differences in patients referred for evaluation of poor growth. J Pediatr, 2005. 146(2): p. 212-6

19. Йотова, В., Оценка на растежа в ежедневната амбулаторна и клинична практика. Практическа педиатрия, 2004. 4:7-8.

Адрес за кореспонденция:
Ирина Халваджиян
УМБАЛ „Г. Странски"
бул. „Георги Кочев" 8А
5809 Плевен
e-mail: irina.halvadjian@gmail.com

ДИЗАЙН И ОСОБЕНОСТИ НА ПРОУЧВАНЕТО НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВ И МЕТАБОЛИТЕН РИСК ПРИ ДЪЛГОГОДИШЕН ТИП 1 ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Калоян Цочев[1], Татяна Чалъкова[2], Йото Йотов[2], Яна Бочева[3], Наталия Ушева[4], Мила Бояджиева[5], Соня Галчева[1], Виолета Йотова[1], Таня Стефанова[1]

[1]Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна
[2]Първа катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна
[3]Катедра по обща медицина и клинична лаборатория, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна
[4]Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет - Варна
[5]Втора катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна

DESIGN AND SPECIFIC FEATURES OF A STUDY OF THE LONG-TERM CARDIOVASCULAR AND METABOLIC RISK IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Kaloyan Tsochev[1], Tatyana Chalakova[2], Yoto Yotov[2], Yana Bocheva[3], Natalya Usheva[4], Mila Boyadzhieva[5], Sonya Galcheva[1], Violeta Iotova[1], Tanya Stefanova[1]

[1]Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[2]First Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[3]Department of General Medicine and Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[4]Department of Social Medicine and Health Care Organization, Faculty of Public Health, Medical University of Varna
[5]Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Наред с традиционните рискови фактори за сърдечно съдови заболявания (ССЗ), непрекъснато се търсят нови такива при лица с тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) с цел навременна профилактика и лечение. Нарастващото познание за ролята на възпалението и висцералната мастна тъкан (ВМТ) в патогенезата на усложненията при Т1ЗД е неизменна част от работата на водещи европейски центрове. Затлъстяването се явява прогресиращ рисков фактор и ролята му при

ABSTRACT

Among the traditional risk factors for cardiovascular diseases (CVD) in individuals with type 1 diabetes mellitus (T1DM), new ones are constantly being sought for timely prophylaxis and treatment. The increasing knowledge of the role of inflammation and visceral adipose tissue in the pathogenesis of T1DM complications is an integral part of the work of leading European centers. Obesity is a progressing risk factor and its role in the cardiovascular pathology of patients with T1DM is unclear. Lack of established practices

пациенти с Т1ЗД в СС патология е недоизяснена. Липсата на установени практики и алгоритми за поведение при тези лица е слабо проучена и застъпена до момента. С превалирането на интензифицирана инсулинова терапия при Т1ЗД, водеща понякога до относително по-високи инсулинови дози, и съвременните хранителни навици на тези пациенти се увелича рискът от болестност и смъртност. Приоритизирането на проекти с икономическа ефективност и конкретна навременна ангажираност с цел протекция на инвалидизацията при тези заболели е с изключителна важност в научен и здравно-профилактичен план. Цел на настоящата разработка е да представи дизайна на едно проучване на сърдечно-съдовия и метаболитен риск при пациенти с дългогодишен Т1ЗД.

Ключови думи: *тип 1 захарен диабет, сърдечно съдов риск, микро- и макроваскуларни усложнения*

and algorithms for management in these individuals has been poorly studied and presented to date. With prevalence of intensified insulin therapy in T1DM, leading sometimes to relatively high doses, and with the contemporary habits of eating, the patients' risk of morbidity and mortality increases. Prioritization of cost-effective projects and specific timely commitment to protect disability in these patients is of utmost importance in scientific and healthcare aspects. The aim of this article is to present the design of the study of the cardiovascular and metabolic risk in patients with long-term T1DM.

Keywords: *type 1 diabetes mellitus, cardiovascular risk, micro and macrovascular complications*

Неинфекциозните заболявания продължават да бъдат водеща причина за болестност и смъртност в Европа. С нарастване на урбанизацията и централизиране на населението към големите градове в Европа и изобщо по света, се наблюдава все по-хаотично разпределяне на отговорностите към медицинските специалисти, осъществяващи наблюдението на пациентите с хронични заболявания. Броят на пациентите с диабет непрекъснато се увеличава, като данни на IDF показва че броят им към 2024 ще нарастне на 629 милиона, като същевременно се удължава тяхната продължителност на живот, а с това и инвалидизацията им (1).

Тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) е метаболитно заболяване с нарастваща честота, при което основен патофизиологичен механизъм е липсата на инсулин. Има разлика и в рисковия профил на болните с Т1ЗД и Т2ЗД. Докато хипергликемията и лошият контрол на диабета са важни фактори за сърдечно съдови заболявания (ССЗ), болестност и смъртност и при двата типа ЗД съществуват някои особености в честотата и степента на изява на останалите традиционни рискови фактори за развитие на ССЗ и на коронарна болест на сърцето (КБС) по-специално (2).

Наличието на Т1ЗД премахва протективната роля на пола при млади жени с диабет. Те са склонни по-често да имат ССЗ и КБС, отколкото мъжете с диабет, и преди 40-год. възраст имат еднаква честота на ССЗ. В мета-анализ на 26 проучвания при Т1ЗД с над 210000 участници, обобщеното стандартизирано отношение за смъртност жени/мъже е било 1.86 за ССЗ, а за новопоявила се КБС е било 2.54. При по-възрастни отношението е обратно. Почти двойно по-висок риск от заболяемост от мозъчен инсулт се отчита при Т1ЗД – 0.3-0.74% годишно, в сравнение с общата популация – 0.2-0.3% (3). Резултатите от наблюдателни и интервенционални проучвания, които касаят Т1ЗД, са оскъдни или са екстраполирани от доказателства при Т2ЗД. Такъв подход не задоволява, тъй като са налице доказателства, че патогенезата на атеросклерозата (основен фактор на ССЗ) се различава при двата основни типа диабет (4).

Възрастта на проявление на ССЗ е различна при Т1ЗД и Т2ЗД, като те се явяват по-рано в живота на болните с Т1ЗД (5). Наблюдаваните различия в продължител-

ността и естествената еволюция на ССЗ при болни с Т1ЗД и Т2ЗД подсказват необходимостта да се започне профилактика на ССЗ по-рано при по-младите пациенти с Т1ЗД. За момента съществуващите модели за предсказване на риска от ССЗ при Т1ЗД не са достатъчно проучени. Създават се нови рискови скали, които по-добре да отразяват спецификата на рисковия профил при Т1ЗД, като тази на Стено 2 е вече приложима за различни популации (6). В България не ни е известно да са прилагани подобни оценъчни инструменти до момента.

Съвременен показател за повишен микроваскуларен риск са т.нар. напреднали продукти на гликирането (Advanced Glycation Endproducts, AGEs,) (7). Като най-добър самостоятелен предиктор за ССЗ смъртност с възрастта при индивиди с диабет, AGEs корелират сигнификантно със степента на съдова увреда и със СС усложнения при периферна съдова болест. Освен трудно достъпното и не достатъчно валидирано лабораторно измерване, напоследък са създадени иновативни уреди за лесното им измерване (8). Възможността за неинвазивно отчитане на AGEs и сравнението с нивата им в кръвта ще изясни ролята им като предиктор на риска от съдови усложнения в рутинното проследяване при Т1ЗД.

Проследяване на пациентите чрез основния биомаркер при Т1ЗД – HbA1c% и вариациите в глюкозните нива в обстойни наблюдения още от ерата на проучването DCCT показва, че незадоволителният метаболитен контрол преобладава сред факторите за болестност при дългогодишен Т1ЗД (9). Същевременно ролята на дневните вариации на кръвно-глюкозните нива е неизяснен фактор в патогенезата на тези усложнения. Редица експериментални екипи работят за откриване на по-точно разкриване на интимните механизми както за микроваскуларните, така и макроваскуларните диабетни усложнения.

Затлъстяването от своя страна е друг рисков фактор, чието значение при Т1ЗД с голяма давност не е достатъчно проучвано. Основен фактор за това е липсата на индивиди със затлъстяване в близкото минало поради относително по-лошия диабетен контрол, протичащ с предимно катаболни процеси при засегнатите и липсата на възможност за флексибилен или интензифициран начин на лечение до скоро.

Според резултати от собствени данни в международния регистър DPV- SWEET, процентът на пациенти с ИТМ>95р във възрастта 0-18 г. е около 15% - относителен дял, сходен с честотата на затлъстяване в общата популация. Макар и не толкова честа в сравнение с Т2ЗД, инсулиновата резистентност може да е налице при Т1ЗД, а глюкозната нетолерантност е свързана с редица неизвестни досега метаболитни фактори, които представляват научен интерес. В изолирано проучване от последните 10 години оптималният ИТМ при пациенти над 18-годишна възраст с Т1ЗД, който е свързан с най-ниска смъртност, е бил между 25 и 30 kg/m^2 (2). Макар и не толкова честа в сравнение с Т2ЗД, инсулиновата резистентност може да е налице при болни с Т1ЗД, особено през последните десетилетия, когато честотата на затлъстяване при Т1ЗД е нарастнала от 1 до 31% само за 12 години наблюдение в рамките на проучването DCCT/EDIC (10).

Дислипидемията също се среща често при Т1ЗД, но за разлика от Т2ЗД, нивата на LDL-холестерола са по-ниски, HDL-холестеролът е по-висок, а ролята на триглицеридите е все още недостатъчно ясна при Т1ЗД (3).

В етап на широко обсъждане е ролята на цитокините (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-6b), биохимичните маркери с метаболитна активност (адипонектин, айризин, лептин, свободни мастни киселини) и ролята им в патогенезата на усложненията при пациентите с Т1ЗД. Наблюдение на Konukoglu D. et al. върху активността на адхезионната молекула ADMA (асиметричния диметиларгинин) и ролята й във възпалението при ендотелна дисфункция са добре проучени при популации с пре-диабет (11). В същото това проучване се споменава, че при

Т1ЗД се отчитат завишени нива на ADMA, но механизмите на взаимовръзката с ендотелната дисфункция и атеросклеротичните промени с напредване на давността се тълкуват като многофакторни и все още недоизяснени. При пациенти с Т2ЗД нивата й дори се асоциират с риска от макроваскуларните усложнения, независимо от съпътстващите СС рискови фактори (12).

Нарастващото познание за ролята на възпалението и висцералната мастна тъкан, най-вече епикардна мастна тъкан (ЕМТ), в патогенезата на усложненията при Т1ЗД е неизменна част от работата на водещи международни колективи. До момента у нас липсват подобни проучвания. ЕМТ е проучена в някои изследвания при Т1ЗД, но недостатъчно по отношение на сърдечната патология. Количествената й оценка посредством ядрено магнитен резонанс (ЯМР) и метода за "фино мазнинно секвениране" би била от изключително значение от гледна точна фиброинфламаторните промени и нарушенията в енергейния потенциал на сърдечния мускул при дългогодишна заболяемост (13).

Друг образен метод, използван за установяване на СС риск, е измерването на коронарния артериален калциев скор чрез компютър томографско (КТ) изследване. Скенирането за коронарен артериален калций е надеждна неинвазивна техника за изчисляване на общия коронарен товар от атеросклеротични плаки и на сърдечносъдовия риск. Този метод има някои предимства пред традиционните стрес тестове, включително по-ниска цена, по-голяма чувствителност за доказване на необструктивно коронарно засягане и отлична прогностична стойност, когато се комбинира в системи за оценка на риска, вкл. при лица с Т1ЗД (14).

Данните относно храненето при отраснали пациенти с Т1ЗД, заболели в детска възраст, също са недостатъчни на този етап. Сравнението на хранителните навици с индивиди от същата възрастова група и пол без диабет е важен резултат, който ще позволи изработване на специфични препоръки.

Всички тези предпоставки доведоха до планирането на проучване относно СС риск и по-специално риска, свързан с висцералната мастна тъкан при пациенти с дългогодишен Т1ЗД, чийто дизайн представяме с настоящата разработка.

ЦЕЛ

Представяне на дизайна на проучване върху риска от ССЗ и съпътстващи метаболитни нарушения при лица с Т1ЗД. Основна цел на програмата е определяне на основополагащи детерминанти в профилактиката на усложненията и наблюдението на деца, юноши и възрастни при голяма давност на заболяването.

МЕТОДОЛОГИЯ

Проучването е планирано като тип сравнение случай-контрола. Ще бъдат изследвани 120 пациента с Т1ЗД и 60 съобразени по възраст и пол контроли без Т1ЗД.

Всеки участник трябва да отговаря на следните включващи критерии :

- Пациенти с над 15 г. давност на Т1ЗД (за юноши – при завършен растеж и пубертетно съзряване);
- Здрави доброволци от същия пол и възраст със сходен ИТМ.

Изключващ критерии е наличие на някое от следните състояния: преживян ОМИ или друг съдов инцидент; участие в медикаментозни клинични изпитвания; значима психична увреда или друг вид запрещение за самостоятелно решение за участие; значима инвалидизация и/или обездвижване; над 3% промяна в телесното тегло в последните 3 месеца; остро заболяване/състояние по време на изследването; бременност при жените в репродуктивна възраст (при забавяне на редовен менструален цикъл – изключване чрез проба за бременност); при участниците с диабет - преживени тежки хипогликемии или ДКА в последните 3 месеца; тежки документирани микроваскуларни диабетни усложнения.

НАЛИЧНОСТ НА ПАЦИЕНТИ

Важен въпрос при планирането е дали предвижданата пациентска група е налична и може да бъде обхваната в сравнително кратък период от време. По данни на Клиниката по детска ендокринология във Варна средно годишно новодиагностицираните случаи на Т13Д под 18-год. възраст от града са 12-15, което за 30-год. период предполага около 400 нови пациенти. При 8.7% горна граница на смъртност от Т13Д в региона, както и предвидени около 20% миграция и 20% отказ за участие, този брой на предвидените участници (n=120) е 80-100% от всички налични и потенциално желаещи да участват лица с Т13Д (15). Участниците ще се подбират чрез системата на общопрактикуващите лекари и ендокринолози, средствата за масова комуникация и информираност. Представят се лекции на национални конгреси и семинари. В отделните компоненти на програмата са включени водещи специалисти от сферата на медицината - ендокринология, кардиология, образна диагностика, клинична лаборатория, диетология и социална медицина. Предвижда се при недостатъчно активно участие да бъдат поканени пациенти от други градове.

МЕТОДИ

Изследването ще използва многопрофилно структурно интервю – основни характеристика на участника (пол, възраст) и на неговия диабет (давност, лечение и контрол и пр.), особености в хранителните навици, режим на хранене, социално-икономически статус и качество на живот. Подробен клиничен преглед с ауксология и измерване на физическа активност ще се прилага съобразно утвърдените европейски стандарти (European Society of Cardiology). При юношите особено внимание ще се обръща на наличието на клинични данни за възпалителни процеси, белези на пубертетното развитие и разстройства в растежа и развитието. При възрастните ще се отчитат възможните болестни процеси, които могат да имат значение за моментното състояние, както и клинична оценка относно стабилността на налично заболяване. Ще се извършва подробна оценка на сърдечен статус, както и наличие на асоциирани с висцералното затлъстяване и лошия метаболитен контрол на диабета белези. Ще се търсят белези на активни автоимунни процеси.

Наличието на наднормено тегло и затлъстяване във възрастта до 18 год. ще се определя, използвайки международните IOTF референтни стойности на ИТМ за юноши, в зависимост от пола и възрастта (16). Стадият на пубертетно развитие ще се определи въз основа на вторичните полови характеристики по метода на Tanner. Артериалното налягане ще се регистира с помощта на електронен дигитален апарат с големина на маншетата, съответстваща на обиколката на мишницата. Посредством AGE Reader, в рамките на 12 сек. ще се измерват AGEs. Акуратността на техниката за измерване на AGEs е валидирана със световни клинични проучвания, неивазивна и изключително бърза (17). Базирана е на метода тъканна флуоресценция. За обективно измерване на физическата активност (ФА) ще се използват акцелерометри, които измерват общото количество, честотата и продължителността на ФА и заседналото поведение за продължителен период от време.

На всеки участник ще се провеждат три вида образни изследвания. Посредством двойно-енергийна абсобциометрия (DXA) на цялото тяло се извършва оценка на количеството мазнини в тялото, както и на костната плътност. КТ изследване ще се използва за оценка на коронарен калциев скор. Чрез ЯМР ще се дава оценка на епикардна мастна тъкан. На всички участници ще се провеждат лабораторни изследвания на кръвна глюкоза, кръвна картина, пикочна киселина, креатинин, HbA1c, липиден профил, ALT, hsCRP, инсулин, както и маркери за метаболитен риск (TNF-a, IL-6, IL-6-R, sRAGE, osteoprotegerin, irisin, adiponectin, leptin, SHBG, ST2, ADMA, MCP-1, PAI-1, FFA). Оценка на риска от ССЗ ще се извършва чрез използване на валидирани

рискови модели като Стено 2 (Дания) (18). Изчислението му предсказва бъдещия индивидуален 5-10-годишен СС риск (https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine).

ОБСЪЖДАНЕ И ОЧАКВАНИ ПОЛЗИ

Чрез извършването на комплексна оценка на рисковия профил на участниците ще се постигне приемственост между дейността на ендокринолози и на кардиолози за съвместно превантивно наблюдение на пациенти с Т1ЗД и за определяне на най-правилната профилактична или терапевтична стратегия при всеки отделен индивид, започваща още от детска възраст. Въвеждането на нови лабораторни методи за оценка на биомаркери за възпаление и на метаболитни нарушения ще доведе до разширяване кръгозора на клиницистите и на изследователите за потенциалните неблагоприятни връзки с наличие на ССЗ. Оценката на физическата активност и нейната корелация с други рискови фактори ще допринесе за по-значими действия за профилактика на ССЗ при лица с Т1ЗД, като оценката на храненето също може да предостави съществени данни в тази посока.

По време на целия проект ще се извършва оценяване на съотношението цена-полза от специалисти по обществено здравеопазване. Ще се извършва оценка на качеството на живот и на хранителните навици с валидирани инструменти от клиничен психолог и от специалист по хранене.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото научно изследване обединява вече утвърдени модели на проследяване на риска с иновативни подходи, методики и изследвания с цел да постигне цялостно изграждане на индивидуалния рисков профил на пациента с Т1ЗД, с допълнителен фокус върху ролята на характерната за нашето съвремие висцерална мастна тъкан. Нуждата от подобни научни данни, натрупани за хронично заболяване с такъв инвалидизиращ капацитет, какъвто е Т1ЗД, е стратегия с приоритет и икономическа значимост, особено в страните с влошена здравно-социална ангажираност като нашата.

Проучването е подкрепено от Фонд „Научни изследвания“ към Министерство на образованието и науката на България (договор ДН 13/3 от 14.12.2017г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF International Diabetes Federation, Diabetes Atlas 2017: www.diabetesatlas.org, ISBN: 978-2-930229-87-4
2. Conway B, Miller RG, Costacou T, et al. Adiposity and mortality in type 1 diabetes. Int J Obes (Lond) 2009;33:796–805
3. Ferranti SD, Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37:2843-2863
4. Moreno P, Murcia A, Palacios I, Leon M, Bernardi V, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. Circulation 2000; 102: 2180–2184
5. Miller R, Secrest A, Sharma R, Songer T, Orchard T. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. Diabetes 2012; 61: 2987–2992
6. Vistisen D, Andersen S, Stevns Hansen C, et al. Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus The Steno Type 1 Risk Engine. Circulation. 2016;133:1058-1066. doi: 10.1161/circulationaha.115.018844
7. Yuan Y, Sun H, Sun Z. Advanced glycation end products (AGEs) increase renal lipid accumulation: a pathogenic factor of diabetic nephropathy (DN). 2017 Jun 28;16(1):126. doi: 10.1186/s12944-017-0522-6
8. Klenovics KS. Reference values of skin autofluorescence as an estimation of tissue accumulation of advanced glycation end products in a general Slovak population, Diabetic Med, 2014; 31:581–5
9. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, Pop-Busui R, Service FJ, Zinman B, Nathan DM;

DCCT/EDIC Research Group Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2017 Jun; 40(6): 777-783. doi: 10.2337/dc16-2426.

10. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, Hokanson JE, Brunzell JD. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. 2003;52:2623–2629.

11. Konukoglu, D, Fırtına, S, Serin O. (2008). The relationship between plasma asymmetrical dimethyl-l-arginine and inflammation and adhesion molecule levels in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. Metabolism, 57(1), 110–115. doi:10.1016/j.metabol.2007.08.013

12. Krzyanowska W, Mittermayer F, Krugluger W, Schnack C, Hofer M, Wolzt M, et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes. Atherosclerosis 2006; 189: 236-40.

13. Farrelly C, Shah S, Amir D, Aoife N. Keeling and James C. Carr. EXG-Gated Multiecho Dixon Fat-Wather Separation in Cardiac MRI: Advantages Over Conventional Fat-Saturated Imaging. doi/full/10.2214/AJR.11.7759

14. Mark R. Burge R. Philip Eaton. David S. Schade. The Role of a Coronary Artery Calcium Scan in Type 1 Diabetes. doi.org/10.1089/dia.2016.0110

15. Patterson C, G. Dahlquist, V. Harjutsalo, G. Joner, R.G. Feltbower, J. Svensson, E. Schober, E. Gyürüs, C. Castell, B. Urbonaité, J. Rosenbauer, V. Iotova, A.V. Thorsson, G. Soltész. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. Diabetologia 2007, 50(12): 2439-42, Sep 28; doi 10.1007/s00125-007-0824-8

16. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ. 2000 May 6. doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240

17. Stirban A, Heinemann L. Skin Autofluorescence – A Non-invasive Measurement for Assessing Cardiovascular Risk and Risk of Diabetes. 2014, Aug 28. doi: 10.17925/EE.2014.10.02.106

18. Vistisen D, Andersen GS, Hansen SC, Adam H, Jan EH; Henning BN, Marit EJ. Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus The Steno Type 1 Risk Engine. doi.org/10.1161/circulationaha.115.018844. Circulation. 2016;133:1058–1066

Адрес за кореспонденция:
Калоян Цочев
Факултет по медицина
Медицински университет - Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: kalooyan@abv.bg

СУБЛИМИНАЛЕН МИКРОПУЛСОВ ЛАЗЕР - НОВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЦЕНТРАЛЕН СЕРОЗЕН ХОРИОРЕТИНИТ

Анна Илиева, Зорница Златарова

Катедра по очни болести и зрителни науки, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна
СБОБАЛ - Варна

SUBLIMINAL MICROPULSE LASER - A NEW OPPORTUNITY FOR TREATMENT OF CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY

Anna Ilieva, Zornitsa Zlatarova

Department of Ophthalmology and Visual Science, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
Specialised Eye Hospital - Varna, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Въведение: *През последното десетилетие в офталмологичната практика навлезе приложението на сублиминалния микропулсов лазер като алтернатива на конвенционалната лазерна фотокоагулация за лечение на заболявания на ретината. За разлика от последния, сублиминалният микропулсов лазер не оказва термично увреждане на ретиналните клетки. Това е от изключителна важност, когато се изисква лечение в близост до фовеята.*

Цел: *Да се направи литературен обзор и да се споделят нашите първи наблюдения след приложението на сублиминален микропулсов лазер в клиничната практика.*

Материали и методи: *Проследени са три очи на трима пациенти на средна възраст 44.6 години, диагностицирани с централен серозен хориоретинит. Извършен е пълен очен преглед, флуоресцеинова ангиография и оптична кохерентна томография. Проведено е лазерно лечение със сублиминален лазер с дължина на вълната 577 nm. Изследвани са зрителната острота и централната макулна дебелина преди и 3 месеца след лечението.*

Резултати: *При 2 от очите се установи редуциране на централната макулна дебелина и тотална резорбция на субретиналната течност. При третия болен субретиналната течност персистира.*

Заключение: *Лечението със сублиминален микропулсов лазер е нова възможност за менажиране на*

ABSTRACT

Introduction: *In the last decade, the subliminal micropulse laser has been introduced as an alternative to conventional laser photocoagulation for treatment of retinal diseases. The subliminal micropulse laser does not cause thermal damage to retinal cells. This is extremely important when treatment near the fovea is required.*

Aim: *The aim of this article is to represent clinical experience described in literature and to share our first impressions after application of subliminal micropulse laser in clinical practice.*

Materials and Methods: *Three eyes of three patients were examined. The mean age of the patients was 44.6 years. They were diagnosed with central serous chorioretinopathy. Full eye examination, fluorescein angiography and optical coherent tomography were performed. Treatment with subliminal laser with wavelength 577 nm was conducted. Visual acuity and central macular thickness before and 3 months after treatment were examined.*

Results: *In 2 eyes we established reduction in the central macular thickness and total resorption of subretinal fluid. In the third patient, subretinal fluid persisted.*

Conclusion: *Treatment with subliminal micropulse laser is a new opportunity for treatment of retinal diseases, which is quick and safe. In the present study we discovered positive anatomical and functional results.*

ретиналните заболявания, която е бърза и безопасна. В настоящето изследване установихме положителен анатомичен и функционален резултат.

Ключови думи: *сублиминален микропулсов лазер, централен серозен хориоретинит, зрителна острота, централна макулна дебелина*

Keywords: *subliminal micropulse laser, central serous chorioretinoprathy, visual acuity, central macular thickness*

УВОД

В продължение на много години лазерите заемат ключово място в лечението на ретиналните заболявания. Първата лазерна фотокоагулация на ретината е осъществена през 1956 г. от Meyer-Schwickerath с използването на ксенонова лампа, конструирана съвместно с Zeiss (8,14).

Широката употреба на лазерите през следващите десетилетия води до тяхното усъвършенстване, като основният им принцип на работа остава непроменен – създаване на ретинален цикатрикс вследствие термично унищожаване на деликатните ретинални клетки. В литературата са описани и тежки усложнения, в резултат на прилагането на лазерна фотокоагулация - епиретинална фиброза, хороидална неоваскуларизация, ретинални кръвоизливи (13,17).

Постепенно се развива теорията, че благоприятният ефект на лазерното лъчение може да се постигне чрез стимулиране на пигментния епител на ретината (ПЕР) без термично увреждане на невросензориума (15). Експериментални проучвания показват, че стимулирането на ПЕР води до възстановяването на вътрешната кръвноретинна бариера и до регулиране синтезата на различни фактори - pigment epithelium delivered factor (PEDF), vascular endothelial growth factor (VEGF), което оказва благоприятен ефект върху патологично променената ретина (6). Тази селективност на въздействие върху ПЕР е постигната чрез модулиране продължителността и мощността на лазерното лъчение.

Разработен е микропулсовият режим на работа на лазерите (5). Лазерното въздействие е разделено на няколко повтарящи се кратки импулса, измерени в микросекунди, между които има интервали без лъчение, позволяващи на ретиналната тъкан „да се охлади“. Ефективното време за работа на лазера се нарича “duty cycle” и обикновено е между 5% и 15% (8).

Освен това се развива и концепцията за „сублиминално“ лазерно лъчение. Това е използването на такава мощност на лазерния лъч, която не води до трайно термично увреждане на тъканите. Налице са два терапевтични подхода - единият е т.нар. „титриране“ на праговата лазерна експозиция, а другият - задаването на стандартни ниски стойности. Титрирането се извършва чрез постепенно увеличаване на мощността до достигане на прагова стойност, която се изразява в едва забележимо побледняване на ретината. За да е налице сублиминално действие е необходимо да се използва от 30% до 50% от тази прагова мощност (16).

Сублиминалният микропулсов лазер (СМЛ) се счита за подходящ за лечение на ретинални заболявания, протичащи с оток на макулата. Към тях се отнасят централен серозен хориоретинит, диабетен макулен едем и макулен едем, дължащ се на оклузия на *v. centralis retinae* (8). Публикувани се и проучвания, които споделят и резултати от лечение на редки заболявания – радиационна ретинопатия (18), ретинални макроаневризми (8), както и някои ретинални тумори (20).

ЦЕЛ

Да се направи литературен обзор и да се споделят нашите първи наблюдения след приложението на сублиминалния микропулсов лазер в клиничната практика.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

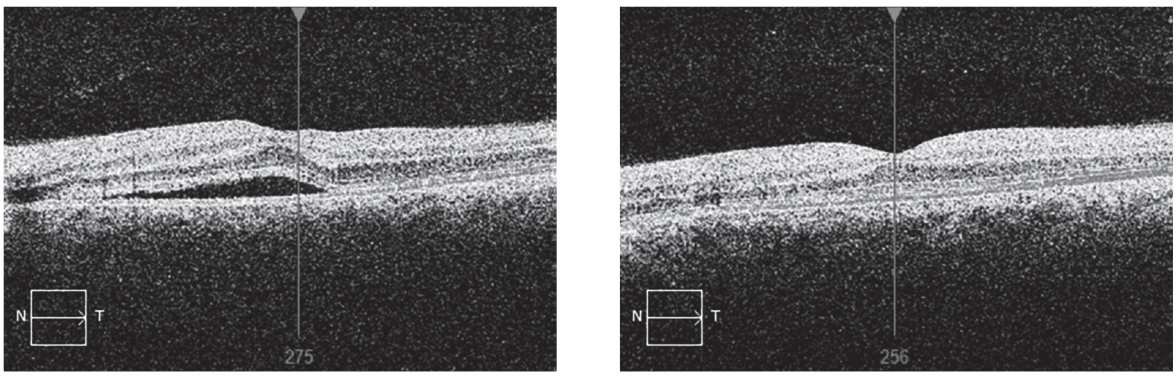
Проследени са три очи на трима пациенти от мъжки пол на средна възраст 44.6 години, диагностицирани с централен серозен хориоретинит. Извършен е пълен очен преглед с определяне на най-добре коригираната зрителна острота, флуоресцеинова ангиография за определяне точката на изтичане (Canon CF-1) и оптична кохерентна томография с определяне на централна ретинна дебелина (Cirrus HD-OCT 500, Zeiss). След разясняване същността на заболяването и възможните ползи и рискове от лазерното лечение бе подписано информирано съгласие от всички пациенти. Засегнатите очи са обработени със сублиминален микропулсов лазер с дължина на вълната 577 nm. (Supra 577Y Subliminal Laser System; Quantel Medical, Clermont-Ferrand, France). И при тримата пациенти е използвана лещата Area Centralis (Volk Optical, Mentor, OH, USA) с коефициент на увеличаване на лазерното петно 0.94. Мощността на лазерното лечение е индивидуализирана за всеки пациент. Първо се установи праговата мощност - тази, която дава едва видимо избледняване на неоточната ретина. След това се премина в микропулсов режим и се използва 50% от установената прагова мощност с размер на петното 160 микрона, 20 ms продължителност с 5% duty cycle. Използвани са изображенията от флуоресцеиновата ангиография, за да се определи точката на изтичане и съответно зоната на лазерното въздействие. Изследвани са най-добрата зрителна острота с корекция и централната макулна дебелина с помощта на ОСТ 3 месеца след проведеното лечение.

РЕЗУЛТАТИ

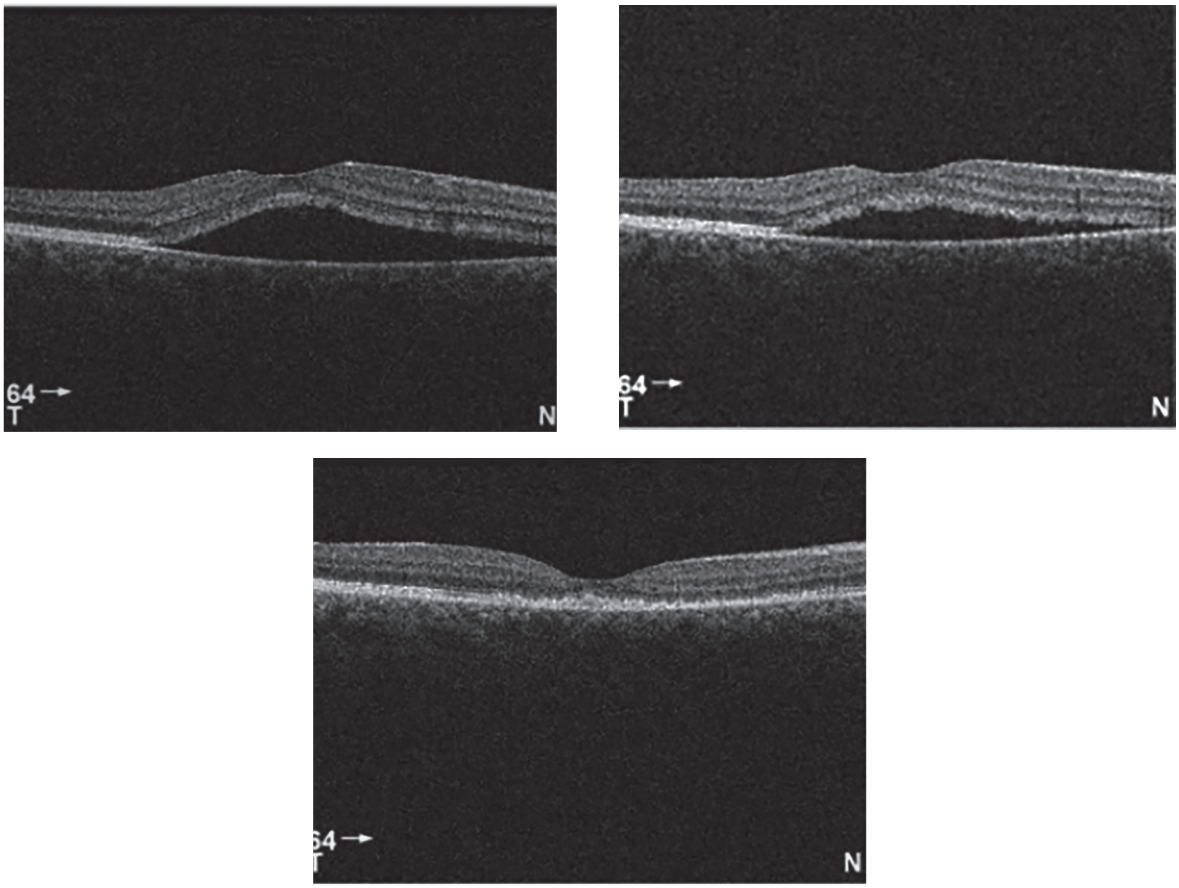
При 2 от очите се установи редуциране на централната макулна дебелина и тотална резорбция на субретиналната течност (Фиг. 1). При единия от пациентите субретиналната течност персистира след лечението (Фиг. 2). При същия болен се извърши и конвенционален фокален лазер (жълт лазер 577 nm) в точката на изтичане, като 2 месеца след процедурата се установи пълно слягане на невросензориума (Фиг. 2В) И при тримата болни не се откриха офталмоскопски или ОСТ белези за проведеното подпрагово лазерно лечение. При нито един болен не се установи усложнение, свързано с проведеното лечение. При двама от болните се наблюдава подобрение в зрителната острота, а при един не се отчете промяна.

ДИСКУСИЯ

Сублиминалният микропулсов лазер с дължина на вълната 577 nm е разработен с цел стимулиране на клетките на ПЕР, модулиране на техния метаболизъм и подобряване на помпената им функция. Целта е постигане на фотостимулация, а не фотокоагулация. Важно предимство на този лазер е, че той не се абсорбира от ксантофил-



Фиг. 1. А. ОСТ преди лечение
Б. ОСТ 3 месеца след лечение със сублиминален лазер



Фиг. 2. А. ОСТ преди лечение
Б. ОСТ след прилагането на сублиминален лазер
В. ОСТ след сублиминален лазер и фокален лазер в точката на изтичане

ния пигмент, което го прави подходящ за лечение във фовеалната зона (11). Доказано е, че сублиминалният микропулсов лазер въздейства върху топлинношоковите протеини, стимулирайки техния синтез (9). Топлинношоковите протеини се синтезират в отговор на термичен, исхемичен и оксидативен стрес, като спомагат за поддържането на клетъчната структура и играят роля в механизмите на апоптозата и възпалението (9).

Централният серозен хориоретинит (ЦСХР) е сравнително често заболяване, чиято патогенеза не е напълно изяснена (3). Морфологично състоянието се презентира като натрупване на серозна течност под невросензориума, което е съпроводено с локализирано отлепване на пигментния епител и промени в ПЕР (атрофия или хипертрофия) (2). Заболяването засяга млади мъже на възраст между 20 и 50 години, често изложени на продължителен стрес или прилагащи лечение с кортикостероиди (3). В повечето случаи ЦСХР се презентира в остра форма и постепенно претърпява обратно развитие в рамките на няколко месеца. Хроничната форма на ЦСХР (персистиране на субретиналната течност за повече от 3 месеца) е сериозен терапевтичен проблем. Пролонгираното наличие на субретинална течност води до изтъняване на ретината и загуба на фоторецептори с резултат - трайно понижаване на зрителната острота (2).

Първото предложение за използване на сублиминалния микропулсов лазер за лечение на централен серозен хориоретинит е от Bandello et al. през 2003 г., които установяват положителен ефект след приложението му (1).

В следващите 15 години продължават да се натрупват много доказателства, които потвърждават тези първоначални данни (4,7,10,19).

Chen et al. използват диоден лазер с дължина на вълната 810 nm за лечение на 26 очи при 25 пациенти и съобщават за пълна резорбция на субретиналната течност в 55% от случаите (4). Koss et al. сравняват приложението на сублиминалния микропулсов лазер с интравитреалното приложение на bevacizumab. Те съобщават за редукция на субретиналната течност в 87.5% от случаите и установяват, че лечението със сублиминален лазер има по-добър ефект спрямо приложението на bevacizumab (10). Yadav et al. прилагат сублиминален лазер с дължина на вълната 577 nm при 15 очи с централен серозен хориоретинит, но съобщават за пълна резорбция на субретиналната течност само в 40% от случаите (19). Gawechky et al. съобщават за доста по-добър резултат - пълна резорбция в 70.6% от случаите, което обаче не е съпроводено със значително подобрение в зрителната острота, ненадвишаващо един ред оптотипи по Snellen (7).

Можем да обобщим, че в изброените проучвания е налице значително подобрение в ретиналната морфология, но пълна резорбция на субретиналната течност се наблюдава в 60-80% от случаите. Нашето изследване показа добър морфологичен резултат в два от случаите - 67%, като подобрението в зрителната острота беше с около 10%.

Не открихме проучване, което да докладва за усложнения след процедурата, с изключение на някои автори, които съобщават за пигментни промени след сублиминален диоден лазер с дължина на вълната 810 nm (12).

Споменатите проучвания относно ЦСХР показват по-добър морфологичен и функционален резултат след лечение със сублиминален лазер в сравнение с болни, подложени на фотодинамична терапия или оставени без лечение. Редукцията на централната макулна дебелина е най-висока след приложението на сублиминален лазер (-131 μm), последвана от групата, подложена на фотодинамична терапия (-85 μm), и на последно място - групата, оставена без лечение (-25μm). При 64% от пациентите, лекувани със сублиминален лазер, е налице пълна резорбция на субретиналната течност, като този процент е 46% след фотодинамична терапия и едва 8% сред пациентите, оставени без лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението със сублиминален микропулсов лазер е нова възможност за лечение на болните с централен серозен хориоретинит, която е бърза и безопасна. В настоящето изследване установихме положителен анатомичен и функционален резултат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bandello F, Lanzetta P, Furlan F, Polito A. Non visible subthreshold micropulse diode laser treatment of idiopathic central serous chorioretinopathy. A pilot study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:4858
2. Breukink M.B., Dingemans A.J., den Hollander A.I., Keunen J.E., MacLaren R.E., Fauser S., Querques G., Hoyng C.B., Downes S.M., Boon C.J. Chronic central serous chorioretinopathy: Long-term follow-up and vision-related quality of life. Clin. Ophthalmol. 2016;11:39–46
3. Cakir B., Reich M., Lang S.J. Possibilities and Limitations of OCT-Angiography in Patients with Central Serous Chorioretinopathy. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2017;234:1161–1168
4. Chen S.N., Hwang J.F., Tseng L.F., Lin C.J. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. Ophthalmology. 2008;115:2229–2234
5. Dorin G, editor. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. Seminars in Ophthalmology. 2003;18(3):147–53
6. Dorin G. Evolution of retinal laser therapy: minimum intensity photocoagulation (MIP). Can the laser heal the retina without harming it? Semin Ophthalmol. 2004;19(1–2):62–8
7. Gawęcki M., Jaszczuk-Maciejewska A., Jurska-Jaśko A., Grzybowski A. Functional and morphological outcome in patients with

chronic central serous chorioretinopathy treated by subthreshold micropulse laser. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017;255:2299–2306.

8. Gawęcki M. Micropulse Laser Treatment of Retinal Diseases. J Clin Med. 2019 Feb 13;8(2):242

9. Inagaki K., Shuo T., Katakura K., Ebihara N., Murakami A., Ohkoshi K. Sublethal Photothermal Stimulation with a Micropulse Laser Induces Heat Shock Protein Expression in ARPE-19 Cells. J. Ophthalmol. 2015;2015:729792

10. Koss M.J., Beger I., Koch F.H. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation versus intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of central serous chorioretinopathy. Eye. 2012;26:307–314.

11. Lanzetta P, Dorin G, Pirracchio A, Bandello F. Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. Semin Ophthalmol. 2001;16(1):8–11

12. Lanzetta P, Furlan F, Morgante L, Veritti D, Bandello F. Nonvisible subthreshold micropulse diode laser (810 nm) treatment of central serous chorioretinopathy. A pilot study. Eur J Ophthalmol 2008; 18: 934

13. Lewen RM. Subretinal neovascularization complicating laser photocoagulation of diabetic maculopathy. Ophthal Surg Lasers Imaging Retina. 1988;19(10):734–737

14. Meyer-Schwickerath G. Light coagulation. Buech. Augenarzt. 1959;33:

15. Roider J. Laser treatment of retinal diseases by subthreshold laser effects. Semin Ophthalmol. 2009;14(19–26)

16. Sliney DH, Wolbarsht ML. Safety with lasers and other optical sources: a comprehensive handbook. New York: Plenum Press, 1980:1035

17. Ulbig MR, Arden GB, Hamilton AP. Color contrast sensitivity and pattern electroretinographic findings after diode and argon laser photocoagulation in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1994;117(5):583–588

18. Wong JG, Nguyen TTH. Yellow Pattern 577-nm Micropulse Laser: Treatment of Macular Edema from Radiation Retinopathy - A Case Report. Case Rep Ophthalmol. 2017;8(1):81–86

19. Yadav NK, Jayadev C, Mohan A, Vijayan P, Battu R, Dabir S, et al. Continuing medical education: subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) in chronic central serous chorioretinopathy: safety profile and treatment outcome. Eye (Lond) 2015. February;29(2):258–264

20. Yan S, Chen Y, Chen R, Tian B, Li Z. Subthreshold micropulse laser photocoagulation therapy in a case of bilateral retinal astrocytic hamartomas with tuberous sclerosis complex: A case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(50):e13265

Адрес за кореспонденция:
Анна Илиева
Специализирана болница по очни болести за активно лечение
ул. Дойран 15
9002 Варна
e-mail: anitoilieva@gmail.com

РОЛЯ НА ВИТАМИН К ЗА ЗДРАВЕТО НА ЧОВЕКА

Росица Чамова[1], Мария Пантелеева[2], Елияна Иванова[1]

[1]Катедра по хигиена и епидемиология, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет - Варна

[2]Катедра по медицина на бедствените ситуации и морска медицина, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет - Варна

THE ROLE OF VITAMIN K IN HUMAN HEALTH

Rositsa Chamova[1], Maria Panteleeva[2], Eliyana Ivanova[1]

[1]Department of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Public Health, Medical University of Varna

[2]Department of Disaster Medicine and Maritime Medicine, Faculty of Public Health, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Витамин К е мастноразтворим витамин. Среща се под формата на три съединения със сходен строеж и функции. Витамин $К_1$ (филохинон, фитоменадион) е най-често срещаната в природата активна форма и се намира в растенията. Витамин $К_2$ (менахинон), който има около 75% от потентността на $К_1$, се синтезира от бактерии в човешкия интестинален тракт. Витамин $К_3$ (менадион) е водноразтворимо синтетично съединение, което може да се превърне в $К_2$ в интестиналния тракт.*

Цел: *Целта на настоящия обзор е да се обсъди ролята на витамин К за човешкото здраве.*

Материали и методи: *Направен е анализ на публикации, налични в научните бази данни PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Medline. Използвани ключови думи са: витамин К, менахинон, филохинон, физиологични ефекти на витамин К.*

Резултати: *Най-познатата функция на витамин К е участието му в синтеза на фактори на коагулацията в черния дроб. Витамин К влияе върху пролиферацията и диференциацията на остеобластите, върху отлагането на калций в съдовете. Съществената роля на витамина в синтеза на сфинголипиди в мозъка определя значимостта му за централната и периферна нервна система.*

Заключение: *Витамин К притежава множество биологични ефекти, включващи коагулация на кръвта, регулиране на калциевия метаболизъм в тъканите, на оксидативния стрес, възпалителни реакции, растеж и пролиферация на клетките.*

ABSTRACT

Introduction: *Vitamin K is a fat-soluble vitamin. It exists in the form of three compounds with similar structures and functions. Vitamin K1 (phylloquinone, phytomenadione) is the most common active form in nature and is found in plants. Vitamin K2 (menaquinone), which has about 75% of the potential of K1, is synthesized by bacteria in the human intestinal tract. Vitamin K3 (menadione) is a water-soluble synthetic compound that can be converted to K2 in the intestinal tract.*

Aim: *The purpose of this review is to discuss the role of Vitamin K in human health.*

Materials and Methods: *An analysis of publications available in PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Medline scientific databases was conducted. The keywords used were vitamin K, menaquinone, phylloquinone, physiological effects of vitamin K.*

Results: *Vitamin K's best known function is its participation in the synthesis of coagulation factors in the liver. Vitamin K affects the osteoblast proliferation and differentiation as well as the calcium deposition in the blood vessels. The vitamin's essential role in the synthesis of sphingolipids in the brain determines its importance for the central and peripheral nervous system.*

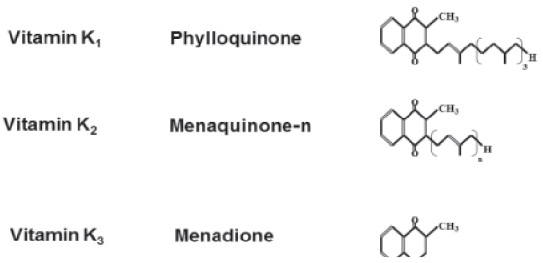
Conclusion: *Vitamin K has numerous biological effects, including blood coagulation, regulation of calcium metabolism in tissues, oxidative stress, inflammatory reactions, cell growth, and proliferation.*

Ключови думи:	*витамин К, менахинон, филохинон, физиологични ефекти на витамин К*	***Keywords:***	*vitamin K, menaquinone, phylloquinone, physiological effects of vitamin K*

ВЪВЕДЕНИЕ

Витамин К е идентифициран през 30-те години на XX век от Карл Петер Хенрик Дам в Дания, когато е установено, че е от съществено значение за коагулацията на кръвта. Буквата „К“ произлиза от думата „Koagulation“. Витамин К е общ термин за група структурно свързани съединения, които се характеризират с функционална метилирана нафтохинонова пръстенна система и алифатна странична верига, съставена от изопреноидни остатъци. Разликите между различните форми на витамин К произхождат от различната дължина и степен на насищане на страничната верига.

Филохинонът е единично съединение със странична верига от четири изопреноидни остатъка, три от които са наситени. Менахиноните имат странични вериги с различна дължина - между четири и тринадесет изопреноидни остатъка, повечето от които са ненаситени. Менахинонite обикновено се означават като МК-n, където n означава броя на остатъците от изопрен (Фиг. 1).



Фиг. 1. Химична структура на витамин К

Витамин $К_1$ (филохинон, фитоменадион) е най-често срещаната в природата активна форма и се намира в растенията. Хранителни източници са плодове и зеленчуци (киви, авокадо, броколи, зелено грозде и маруля), както и масла (рапично, соево и зехтин). Хранителни източници на витамин $К_2$ са риба, черен дроб, мляко, зеленчуци и яйца. Анаеробните бактерии в дебелото черво са способни да синтезират менахинони с 10 до 13 остатъка (МК-10 до МК-13), но само малки количества от тях се усвояват.

Витамин $К_3$ (менадион) е водноразтворимо синтетично съединение, което може да се превърне в $К_2$ в интестиналиня тракт. Провитамин $К_3$ не се препоръчва за хора, тъй като има токсични свойства и може да доведе до хемолитична анемия, както и до алергични реакции.

Витамин К се абсорбира основно в тънките черва. Той се транспортира до черния дроб и други тъкани чрез лимфната система. Основната част от витамин $К_1$ се съхранява в черния дроб, а останалата част се присъединява към витамин $К_2$, за да бъде прехвърлена от липопротеините с ниската плътност към други тъкани. В човешкото тяло МК-4 до МК-10 витамините се абсорбират в по-големи количества и показват по-висока биологична активност от $К_1$. Съхранен главно в черния дроб, витамин К се намира в малки количества в тялото. МК-4 е доминиращата форма на витамин К в човешкото тяло. Черният дроб съхранява витамин $К_1$ и дълговерижни форми на витамин $К_2$. Мозъкът и жлези, като панкреас и полови органи, съхраняват МК-4. Съществуват доказателства, свързващи недостига на витамин К с повишен риск от рак, сърдечно-съдови заболявания, калцификация на меките тъкани и остеопороза (9,15).

Препоръчителният хранителен прием за витамина К за възрастни у нас е 70-80 мг. за мъже и 60 мг. за жени (2).

Дефицит поради ограничено хранене у възрастни индивиди се среща рядко и най-често се развива след продължи-

телна терапия с антибиотици, в съчетание с компромисен хранителен прием. Децата са чувствителни към витамин К дефицита. В неонаталния период се извършва профилактика с интрамускулно инжектиране на витамин К.

ЦЕЛ

Целта на настоящия обзор е да се обсъди ролята на витамин К за човешкото здраве.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Направен е анализ на публикации, налични в научните бази данни PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Medline. Използвани ключови думи са витамин К, менахинон, филохинон, физиологични ефекти на витамин К.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Синтез на витамин К-зависими протеини

Основната функция на витамин К е да служи като ко-фактор за ензима γ-глутамил карбоксилаза (GGCX) в производство на няколко протеина, които участват в коагулацията и калциевата хомеостаза. Наричат се витамин К–зависими протеини. Седем от тях **(II, VII, IX, X, protein S, protein X и protein Z) участват в коагулацията на кръвта** и се синтезират в черния дроб. Други витамин К-зависими протеини са **намерени в костите** - **osteocalcin, matrix Gla protein, growth arrest specific 6 protein (Gas 6) и protein S.**

Витамин $К_2$ е с по-висок афинитет към γ-глутамил карбоксилаза от този на витамин $К_1$. Различните подтипове на витамин $К_2$ също се различават в нивата на биоактивност и афинитет към ензими.

Един от основните неколагенни белтъци, открити в костите, е остеокалцин. Той се секретира от остеобласти и някои други клетки. Свързва се с калциеви йони и кристали на хидроксиапатит. По този начин остеокалцин може да упражнява регулаторните си ефекти върху организацията на костния матрикс (11). Способността на остеокалцин да се свързва с калциеви йони зависи от витамин К. Доказателства подкрепят ролята на остеокалцин във физиологични дейности, различни от костния метаболизъм, като глюкозен метаболизъм (4), енергиен метаболизъм, плодовитост (10) и ектопична калцификация (22). С помощта на витамин К некарбоксилираната форма на този протеин се превръща в карбоксилирана. Съотношението между двете форми се разглежда като показател за витамин К статуса в организма, тъй като при дефицит процесът на карбоксилиране се нарушава и се покачва нивото на некарбоксилираната форма на протеина (1).

Витамин К-зависимият протеин - протеин S, се синтезира главно в черния дроб и участва в процесите на антикоагулация.

2. Ефекти на витамин К върху функцията на остеобласта

Резултати от проучванията *in vitro* показват, че витамин К (по-специално $К_2$ – МК-4) подобрява функцията на остеобластите чрез стимулиране на тяхната диференциация, увеличаване експресията на остеогенни гени и повишаване нивото на някои маркери за образуване на кост (напр. алкална фосфатаза и инсулиноподобен растежен фактор) (23). Витамин К регулира извънклетъчната минерализация на матрикса чрез γ-глутамил карбоксилиране (11). Витамин К предотвратява костната резорбция чрез своите антикатаболни ефекти като потиска диференциацията на остеокласти и инхибира остеобластната апоптоза (23).

3. Витамин К и сърдечно-съдови заболявания

Витамин К инхибира съдовата калцификация чрез matrix Gla-протеините, които в атеросклеротичната плака могат да предотвратят преципитацията на калций и калцификацията на меките тъкани (19). В проспективно проучване на 4807 човека, неболедуващи от миокарден инфаркт, за 7 години сравняването на най-високия прием на менахинон (витамин $К_2$) с най-ниския показва значително намаляване на риска от коронарна болест, на случаите на смъртност и тежка калцификация на

аортата (8). Кохортно проучване на 16 057 жени без сърдечно-съдови заболявания със средно проследяване 8.1 години разкрива, че за всеки 10 μg увеличение на приема на витамин K_2 коронарните събития са намаляли с 9% (7). И в двете проучвания не се установява приемът на филокхинон (витамин K_1) да влияе върху сърдечно-съдовата патология.

Проучване на Shea и кол. установява, че ниските серумни нива на витамин K_1 и употребата антихипертензивни лекарства значително се свързват с калцификация на коронарната артерия (20).

4. Витамин К и артрит

Продължително проучване, сравняващо пациенти, които имат субклиничен дефицит на витамин К, с тези, които имат достатъчен прием, показва повишен риск от остеоартрит на коляното и хрущялни лезии в първата група (13). Няколко проучвания показват, че добавка с витамин K_2 намалява възпалението при ревматоиден артрит чрез намаляване на CRP нивата (6), което доказва възможността на витамин К да потиска възпалителните процеси.

5. Витамин К и диабет

В панкреаса има високи нива на витамин К. Дефицитът на витамин К води до прекомерно освобождаване на инсулин и намаляване клирънса на глюкозата в кръв от плъхове (18). Плацебо контролирано проучване показа, че суплементирането с витамин K_2 повишава чувствителността към инсулин при здрави млади мъже чрез метаболизъм на остеокалцина (5). Проучване на Yoshida и кол. показва, че приемът на 500 μg/ден витамин K_1 за 36 месеца подобрява инсулинова резистентност – установява се значително по-нисък HOMA-IR при мъжете, но не и при жените (24). Според обзор на Manna и Kalita добавката с витамин К може да се използва като адювантна терапия за подобряване на гликемичния контрол и качеството на живот (12).

6. Витамин К и метаболитен синдром

Проведено наскоро проучване върху плъхове у нас установява, че витамин K_2 има протективен ефект върху въглехидратния и липидния метаболизъм. Витамин K_2 предпазва плъховете, подложени на висококалорична диета, от развитието на метаболитен синдром и свързаните с него тревожност и депресивно-подобно поведение (1).

7. Витамин К и рак

Счита се, че витамин K_2 може безопасно да потисне растежа и инвазията на хепатоцелуларния карцином при човека чрез активиране на протеин киназа А и умерено да потисне туморния рецидив (9). Доказан е и протективен ефект по отношение рака на белия дроб i*n vitro* (25), както и на панкреаса (21). Кохортно проучване на над 11 000 пациенти показа, че по-високият прием на витамин K_2 е свързан със значителна редукция в развитието на рак на простатата (14). Не е установена връзка между по-високия прием на витамин K_1 и рака на простатата.

8. Витамин К и нервна система

Съществената роля на витамина в синтеза на сфинголипиди в мозъка определя значимостта му за централната и периферна нервна система. Има доказателства, че приемът на витамин K_1 при възрастни хора с болест на Алцхаймер е значително по-нисък, отколкото при контролите (16). Приемът на витамин К може да подобри когнитивната функция при здрави възрастни. Едно такова проучване показа, че витамин K_1 е свързан с по-добра словесна епизодична памет (17). Използването на антагонисти на витамин К е свързано с почести когнитивни нарушения (3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин К притежава множество биологични ефекти, включващи коагулация на кръвта, регулиране на калциевия метаболизъм в тъканите, на оксидативния стрес, възпалителни реакции, растеж и пролиферация на клетките. Той е необходим фактор за поддържане здравето на костите, сърдечно-съдовата и нервната системи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маринова С. Ефекти на витамин К при експериментален модел на метаболитен синдром. Автореферат на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, Варна, 2018; 42
2. Наредба №1/2018 г за физиологични норми за хранене на населението
3. Annweiler C., Ferland G., Barberger-Gateau P., Brangier A., Rolland Y., Beauchet O. Vitamin K antagonists and cognitive impairment: results froma cross-sectional pilot study among geriatric patients. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2014, vol. 70, no. 1; 97–101
4. Booth S.L., Centi A, Smith S.R., Gundberg C. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? Nature Reviews Endocrinology, 2013, vol. 9, no. 1; 43–55
5. Choi H., An J. H., Kim S.W. et al. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. Diabetes Care, 2011, vol. 34, no. 9; e147
6. Ebina K., Shi K., Hirao M. et al. Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology, 2013, vol. 23, no. 5; 1001–1007
7. Gast G., de Roos N., Sluijs I. et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2009, vol. 19, no. 7; 504–510
8. Geleijnse J.M., Vermeer C., Grobbee D. E. et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. J Nutr, 2004; vol. 134, no. 11; 3100–3105
9. Ishizuka M., Kubota K., Shimoda M. et al. Effect of menatetrenone, a vitamin K2 analog, on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection: a prospective randomized controlled trial. Anticancer Research, 2012, vol. 32, no. 12; 5415–5420
10. Karsenty G., Oury F. Regulation of male fertility by the bone-derived hormone osteocalcin. Molecular and Cellular Endocrinology, 2014, vol. 382, no. 1; 521–526
11. Lombardi G., Perego S, Luzi L, Banfi, G. A fourseasonmolecule: osteocalcin.Updates in its physiological roles. Endocrine Journal, 2015, vol. 48, no. 2; 394–404
12. Manna P., Kalita J. Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review. Nutrition, 2016, vol. 32, no. 7-8; 732–739
13. Misra D., Booth S. L., Tolstykh I. et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. American Journal of Medicine, 2013, vol. 126, no. 3; 243–248
14. Nimptsch K., Rohrmann S., Linseisen J. Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). American Journal of Clinical Nutrition, 2008, vol. 87, no. 4; 985–992
15. Orlando A., Linsalata M., Tutino V., D'Attoma B., Notarnicola M. and Russo F. Vitamin K1 exerts antiproliferative effects and induces apoptosis in three differently graded human colon cancer cell lines. BioMed Research International, 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/296721
16. Presse N., Shatenstein B., Kergoat M.J., Ferland G. Low Vitamin K Intakes in Community-Dwelling Elders at an Early Stage of Alzheimer's Disease. Journal of the American Dietetic Association. 2008, vol. 108, no. 12; 2095–2099
17. Presse N., Belleville S., Gaudreau P. et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. Neurobiology of Aging, 2013, vol. 34, no. 12; 2777–2783
18. Sakamoto N., Wakabayashi I., Sakamoto K. Low vitamin K intake effects on glucose tolerance in rats. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 1999, vol. 69, no. 1; 27–31
19. Schwalfenberg G.K. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. Journal of Nutrition and Metabolism Volume 2017, https://doi.org/10.1155/2017/6254836

20. Shea M. K., Booth S.L., Miller M. E. et al. Association between circulating vitamin K1 and coronary calcium progression in community-dwelling adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J of Clin Nutr, 2013, vol. 98, no. 1; 197–208

21. Showalter S. L., Wang Z., Costantino C. L. Naturally occurring K vitamins inhibit pancreatic cancer cell survival through a caspase-dependent pathway. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2010, vol. 25, no. 4; 738–744

22. Theuwissen E., Smit E., Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. Advances in Nutrition, 2012, vol. 3, no. 2; 166–173

23. Villa J.K.D, Diaz M.A.N, Pizziolo V.R., Martino H.S.D. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2017; vol. 57, no. 18; 3959–3970

24. Yoshida M., Jacques P. F., Meigs J. B. et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. Diabetes Care, 2008, vol. 31, no. 11; 2092–2096

25. Yoshida T., Miyazawa K., Kasuga I. et al. Apoptosis induction of vitamin K2 in lung carcinoma cell lines: the possibility of vitamin K2 therapy for lung cancer. International Journal of Oncology, 2003, vol. 23, no. 3; 627–632

Адрес за кореспонденция:
Росица Чамова
Факултет по обществено здравеопазване
Медицински университет-Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: rositsa.chamova@mu-varna.bg

БЕЛОДРОБНА КОЛОНИЗАЦИЯ С PSEUDOMONAS AERUGINOSA ПРИ ПАЦИЕНТИ С МУКОВИСЦИДОЗА

Маргарита Николова, Йоана Дянкова, Иван Христов, Миглена Георгиева

Втора детска клиника, УМБАЛ „Св. Марина" Варна, Медицински университет - Варна

BACTERIAL PULMONARY COLONIZATION WITH PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Margarita Nikolova, Yoana Dyankova, Ivan Hristov, Miglena Georgieva

Second Clinic of Pediatrics, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Муковисцидозата е най-честото животоограничаващо автозомно-рецесивно заболяване сред европеидната раса. Белодробното засягане е в основата на високия процент болестност и смъртност. Най-значима за хроничната белодробна инфекция е колонизацията с Pseudomonas aeruginosa.*

Цел: *Запознаване със същността на инфекцията с Pseudomonas aeruginosa и неговите фактори на вирулентност и изготвяне на статистика за възрастовата бактериална белодробна колонизация при пациенти с муковисцидоза във Варненски експертен център.*

Резултати: *Нарастване на процента на белодробна колонизация с Pseudomonas aeruginosa при пациентите с муковисцидоза с нарастване на възрастта - до 85% при пациентите над 18-годишна възраст.*

Заключение: *Pseudomonas aeruginosa е в голяма степен отговорен за болестността и смъртността при хронично инфектираните пациенти с муковисцидоза. Затова превенцията и ранната диагностика са жизненоважни за прогнозата на тези пациенти.*

ABSTRACT

Introduction: *Cystic fibrosis (CF) is the most common life-limiting autosomal recessive condition in Caucasians. Lung damage is the main determinant of morbidity and mortality. The most important factor for chronic lung infection is the colonization with Pseudomonas aeruginosa.*

Aim: *Understanding the nature of the infection with Pseudomonas aeruginosa and its factors of virulence and compiling statistics on age-related bacterial pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis in Expert Center - Varna.*

Methods: *Review of the medical literature and microbiological examination (sputum specimen, oropharyngeal swabs, BAL) of patients with cystic fibrosis at the Expert Center - Varna.*

Results: *With increasing age of the patient with cystic fibrosis there has also been an increase in the rate of pulmonary colonization with Pseudomonas aeruginosa - up to 85% in patients over 18 years of age.*

Conclusion: *Pseudomonas aeruginosa is largely responsible for morbidity and mortality in chronically infected cystic fibrosis patients. Therefore, prevention and early diagnosis are vital to the prognosis of these patients.*

Ключови думи: *муковисцидоза, Pseudomonas aeruginosa, белодробна инфекция, колонизация, диагноза*

Keywords: *cystic fibrosis, Pseudomonas aeruginosa, lung infection, colonization, diagnosis*

ВЪВЕДЕНИЕ

Муковисцидозата е най-честото животоограничаващо автозомно-рецесивно заболяване сред европеидната раса. Причинява се от дефект в ген, кодиращ протеин CFTR, локализиран в дългото рамо на хромозома 7. Протеинът CFTR е хлориден канал, разположен в апикалната мембрана на епителните клетки. Регулира предимно транспорта на хлор, но също така натриевия, бикарбонатния и водния транспорт (4). Дисфункцията на CFTR води до натрупване на вискозни секрети във всички каналчести структури. Стесненията и обструкцията на лумена им уврежда съответния орган и поддържа процес на хронична инфектираност (3).

Муковисцидозата е заболяване с полиорганно засягане, но белодробната увреда е в основата на болестността и високия процент смъртност. Колонизацията с патогенни микроорганизми започва в ранна детска възраст, като най-значима е тази с *Pseudomonas aeruginosa* (6). В детството 10 до 30% от пациентите с кистозна фиброза са колонизирани, а при възрастните - 80 до 90%.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa е грам-отрицателен опортюнистичен патоген. Често срещан е в редица разнообразни среди по целия свят, включително почвата, прясната и морската вода, както и по повърхността на дихателната апаратура. Като опортюнистичен патоген, той води двойствен начин на живот - като коменсален и екологичен организъм, но понякога може да премине към патогенно състояние, причинявайки инфекции, чието лечение е скъпоструващо и трудно.

Най-забележимата от тях е инфекцията на белите дробове при пациентите с муковисцидоза. Придобива се от околната среда, а скорошни проучвания демонстрират корелация между микробиома на синусите и последващо преминаване към по-ниските отдели на дихателната система, където произвежда антибиотично устойчиви, повърхностно прикрепени колонии, заобиколени от полимерна матрица, известни като биофилми или микроколонии (12). Друга характерна особеност е преминаването на немукоидния *Pseudomonas aeruginosa* в мукоиден в резултат на генни мутации (в гени algU, mucA I mucB), водещи до производство на полизахарид, известен като алгинат (мукоиден екзополизахарид). Включването на колонии *Pseudomonas aeruginosa* в произведения в големи количества алгинат, формира биофилм, което води до повишаване на резистентността към имунните механизми и към повечето конвенционални антибиотици (2,11).

Кворумна сигнализация

Pseudomonas aeruginosa използва изобилие от фактори на вирулентност, за да колонизира и поддържа инфекцията при имунокомпрометирани домакини, като производството на много от тези фактори на вирулентност се регулира в зависимост от плътността на клетките - така наречената кворумна сигнализация (QS, quorum sensing) (1,12). Тя представлява колективно клетъчно поведение, включващо сигнални системи, основани на различни химически сигнали, които им помагат прецизно да отчитат и контролират плътността на бактериалната популация и да координират генната експресия. QS се осъществява с помощта на сигнални молекули с ниско молекулно тегло, наречени още автоиндуктори, които се синтезират непрекъснато по време на бактериалния растеж. Тези молекули са разположени между клетките и при достигане на критична концентрация се активира специфичен регулаторен протеин (действащ като регулатор на транскрипцията), което води до промяна в генната експресия.

Pseudomonas aeruginosa притежава три известни QS системи: LasI/LasR системата, за която автоиндукторът е 3-оксододеканоил-хомосерин лактон (3OC12-HSL); системата RhlI/RhlR (C4-HSL), за която автоиндуктор е бутирил-хомосерин лактон и система на базата на хинолон, за която 2-хептил-3-хидрокси-4-хинолон (*Pseudomonas-*

хинолонов сигнал, PQS) е най-мощният автоиндуктор. Колективно тези QS системи представляват интегрирана регулаторна мрежа, която засяга транскрипцията на до 10% от генома на *Pseudomonas aeruginosa*, включително и гени за производство на много фактори на вирулентност.

Секреция на детерминанти за вирулентност и разграждащи ензими

Организмът притежава пет от шестте известни класа секреционни системи в грам-отрицателните бактерии.

- Двете секреционни системи от тип I на *Pseudomonas aeruginosa* са отговорни за секрецията на алкална протеаза и протеин, свързващ хема, които функционират като детерминанти на вирулентността.
- Секреционна система тип II служи за освобождаване на няколко вирулентни фактора, започващи с Екзотоксин А, който инхибира синтеза на протеини от гостоприемника по начин, подобен на дифтерийния токсин. Други фактори на вирулентност, секретирани чрез система тип II, включват няколко фосфолипази и протеази, които атакуват клетките на гостоприемника и разграждат макромолекулите в храчката.
- Секреционна система тип III отделя токсини, които се инжектират директно в гостоприемните клетки. Тези токсини (ExoS, ExoT, ExoU, ExoY) нарушават образуването на цитоскелет, преобразуването на сигнала и имат активност на фосфолипаза.
- При *Pseudomonas aeruginosa* липсва секреционна система тип IV.
- Системи тип V при *Pseudomonas aeruginosa* отделят естераза, друга протеаза и хемаглутинин-подобен протеин.
- Също така притежава три секреционни системи тип VI, секретиращи пептидогликаназа и фосфолипаза, като и двата ензима вероятно участват при разграждане на съседните бактериални клетки.

Pseudomonas aeruginosa отделя също множество разграждащи ензими, които атакуват гостоприемника и осигуряват хранителни вещества за растеж и патогенност.

Редокс системи

Културите на *Pseudomonas aeruginosa* имат синьо-зелен цвят и това до голяма степен се дължи на либерална секреция на редокс-активно феназиново съединение, наречено пиоцианин. Производството на пиоцианин е QS-регулирано и е в състояние да унищожи клетки-гостоприемници чрез промяна на критични клетъчни процеси, генериране на реактивен кислород, променящо клетката сигнализиране и предизвикване на неутрофилна апоптоза. Други редокс-активни фактори, произведени от *Pseudomonas aeruginosa*, включват 4-хинолон молекули, които регулират вирулентността по начин, зависим от плътността на клетките, както и цитотоксичната отрова циановодород, играещ роля в патогенността.

Pseudomonas aeruginosa е смъртоносен опортюнистичен патоген и това произтича от обширния масив от фактори на вирулентност, които е в състояние да произведе. Много от тези фактори са QS-регулирани, което улеснява колонизацията на белия дроб при пациентите с кистозна фиброза, чрез избягване на фагоцитозата, промяна в имунния отговор и унищожаване на тъканта на гостоприемника (8,12).

ДИАГНОЗА

Рутинното диагностициране на *Pseudomonas aeruginosa* става най-вече чрез микробиологично изследване на храчка, спонтанно отхрачена или индуцирана чрез вдишване на хипертоничен разтвор (3-7%). Много от пациентите, особено децата под 7 години, са неспособни да отделят храчка (около 30-35%) (10,13). Поради тази причина при тези пациенти се изследва микробиологично посявка от гърлен секрет, като се приема, че горните дихателни пътища от-

разяват флората от долните дихателни пътища – методът е ориентировъчен с риск от фалшиво отрицателни резултати. Най-голяма трудност представлява получаването на представителни проби от дихателните пътища на кърмачета и малки деца. Поради това е необходимо използването на методи, които могат да допълнят или да бъдат алтернатива на микробиологичното изследване. Бронхоалвеоларният лаваж (БАЛ) е златен стандарт, но е инвазивен и обикновено се използва само когато има убедителни причина за получаване на респираторна проба и други подходи са се провалили. Откриването на серумни антитела срещу *Pseudomonas aeruginosa* се очертава като възможен спомагателен метод с цел ранна ерадикационна терапия. Откриване на IgG срещу *Pseudomonas aeruginosa* чрез използване на ELISA, допълва използваните понастоящем методи за мониторинг (10,13). При налични антитела и отрицателни за култура проби от дихателната система трябва да се търси вероятна инфекция чрез повторение на тест или чрез използване на по-чувствителни и специфични методи (10).

Дефиниция на инфекцията с Pseudomonas aeruginosa

Повечето от използваните в момента дефиниции се основават на микробиологични резултати от посявка на храчка и/или наличието на антитела срещу *Pseudomonas aeruginosa*. Хроничната инфекция може да се опредени като инфекция, която продължава въпреки терапията и независимо от имунитета на домакина.

Следните определения за хронична инфекция с *Pseudomonas aeruginosa* при пациентите с муковисцидоза са публикувани и използвани в различните центрове:

1. Критерии от Копенхаген за хронична инфекция с *Pseudomonas aeruginosa*:
   - Устойчиво присъствие на *Pseudomonas aeruginosa* за поне шест последователни месеца или по-малко, когато се комбинира с наличие на две или повече антитела срещу *Pseudomonas aeruginosa*
   - Периодичната колонизация с *Pseudomonas aeruginosa* е определена като: култура на *Pseudomonas aeruginosa* поне веднъж и присъствието на нормални нива на антитела срещу *Pseudomonas aeruginosa*

Всеки пациент се изследва средно десет пъти годишно.

2. Дефиниция на Ballmann et al. (5):
   - Първо откриване на *Pseudomonas aeruginosa* (PA1)
   - Хронична колонизация с *Pseudomonas aeruginosa* (PAc)
   - Първо откриване на мукоиден щам *Pseudomonas aeruginosa* (PAm)
   - Хронична мукоидна колонизация с *Pseudomonas aeruginosa* (PAcm)

За преход към хронични стадии (PAc и PAcm) повече от 50% от културите за период от 12 месеца трябва да бъдат положителни за *Pseudomonas aeruginosa* и свързания с нея фенотип (мукоиден или немукоиден).

Пациентите се наблюдават редовно един до четири пъти годишно. При всяко посещение се изследва посявка на храчка или на гърлен секрет.

3. Критерии на Лийдс:
   - Хронична инфекция: когато повече от 50% от месеците, през които са взети проби, са с положителни култури за *Pseudomonas aeruginosa*
   - Интермитентна инфекция: когато 50% или по-малко от месеците, през които са взети проби са с положителни култури за *Pseudomonas aeruginosa*
   - Свободен от инфекция: без растеж на *Pseudomonas aeruginosa* през последните дванадесет месеца, като преди това са били *Pseudomonas aeruginosa* положителни
   - Пациенти, които никога не са били инфектирани - *Pseudomonas aeruginosa* никога не се е изолирал от храчка или секрет от гърло (14,15).

Варненски експертен център

Във Варненски експертен център се проследяват общо 46 пациенти с кистозна

фиброза - от 1 г. до 32 г. (средна възраст - 13 год.), 24 от мъжки и 22 от женски пол.

От тях 22-ма (48%) са колонизирани с *Pseudomonas aeruginosa* - хронична или интермитентна инфекция (Табл. 1).

Табл. 1. Процент на колонизация с Pseudomonas aeruginosa при различни възрастови групи

Пациенти от 0 до 6 г.	18% (2 от общо 11 - чрез СНГ и БАЛ)
Пациенти между 6 и 18 г.	32% (7 от общо 22 - посявка на храчка)
Пациенти над 18 г.	85% (11 от общо 13 - посявка на храчка)

При пациентите над 18 год., проследяващи се във Варна, честотата на хронична инфекция с *Pseudomonas aeruginosa* е по-висока, сравнена с тази в София и в Европа.

По данни от Европейския регистър на пациентите с муковисцидоза от 2017 г., включващ пациенти от 35 страни, процентът на хронична колонизация с *Pseudomonas aeruginosa* в България (пациенти от два индивидуални центъра – в София и Варна) е най-висок – 62.16%. При деца процентът на колонизация е 44.44%, а при възрастни – 83.58%. Под 20% честота на хронична инфекция с *Pseudomonas aeruginosa* са отчетени в Литва (14.29%), Албания (18.85%) и Чехия (19.83%). Освен в България, висока честота се наблюдава в Молдова (54%), Хърватия (45.98%) и Гърция (45.24%) (7).

Превенция

Стратегиите за превенция започват с контрол на инфекцията в дома и здравните заведения. Фондация „Кистозна фиброза“ (CFF) предоставя насоки за подпомагане на пациенти, семейства и здравни работници, за да се предотврати разпространението на често срещаните CF патогени, включително *Pseudomonas aeruginosa* (6). Пациентите и здравните работници се обучават за спазване на хигиенен режим - антимикробен сапун или алкохол за ръцете и използване на лични предпазни средства (напр. престилки, маски). Допълнителните мерки включват: подходяща дезинфекция и почистване на дихателното оборудване и ограничаване на контакта между пациенти с кистозна фиброза (9).

В процес на разработка са антипсевдомонасни ваксини - орални, парентерални и назални, но проучванията с тях за момента не са убедителни (9).

Антибиотична терапия

1. Флуорохинолони: Ciprofloxacin, Levofloxacin
   - Продължават изпитванията за инхалаторна употреба
   - Недостатъчно данни и опит с Levofloxacin, но е отчетена полза по отношение грам-положителните организми в сравнение с Ciprofloxacin
   - Липса на данни в подкрепа на профилактична или дългосрочна употреба
   - Забавена орална абсорбция, причинена от дефекта в CFTR.
2. Аминогликозиди: Tobramycin, Amikacin, Gentamicin
   - Инхалаторния Tobramycin е препоръчан за ерадикационна терапия и за дългосрочна употреба при хронична инфекция
   - Продължават изпитвания на инхалаторен липозомен Amikacin
   - Дозиране веднъж дневно при интравенозно приложение
   - Синергия с b-лактами *in vitro*
   - Повишени дози при пациентите с муковисцидоза поради повишен бъбречен клирънс
   - По-високи нива на нефротоксичност при употреба на Gentamicin, спрямо Tobramycin и Amikacin
3. Антипсевдомонасни b-лактами: Piperacillin-tazobactam, Ticarcillin-clavulanate, Ceftazidime, Cefepime

- Времезависимо действие на удължени интервали и непрекъсната инфузия
- Повишено дозиране поради увеличен обем на разпределение при пациенти с муковисцидоза
- Дозозависими нежелани ефекти при употреба на Piperacillin-tazobactam

4. Монобактам: Aztreonam
- Инхалаторен Aztreonam се препоръчва за дългосрочна употреба при хронични инфекции
- Често се използва за дългосрочна употреба
- Фармакокинетичните/фармакодинамичните параметри налагат допълнително проучване

5. Карбапенеми: Imipenem-cilastatin, Meropenem, Doripenem
- Повишена устойчивост на *Pseudomonas aeruginosa* към Imipenem-cilastatin
- Времезависимо действие на удължени интервали и непрекъсната инфузия

6. Полимиксин: Colistin
- Инхалаторна форма се препоръчва за ерадикационна терапия и дългосрочна употреба при хронична инфекция
- Високите нива на невротоксичност и нефротоксичност ограничават употребата му интравенозно
- Използва се за много резистентни инфекции или когато други средства са неефективни или противопоказани (16)

В България пациентите с муковисцидоза получават като поддържащо лечение един от двата налични инхалаторни антибиотика - Colobreathe (Colistin) или Tobi (Tobramycin), като и двата се реимбурсират на 100% от НЗОК.

Лечението на екзацербациите започва емпирично с антипсевдомонасен антибиотик или по стара антибиограма, като след получаване на новите микробиологични изследвания се действа според антибиограмата.

В заключение, процентът на хронична белодробна инфекция с *Pseudomonas aeruginosa* е най-висок при пациентите с муковисцидоза. *Pseudomonas aeruginosa* е в голяма степен отговорен за болестността и смъртността при хронично инфектираните. Причина за това е разнообразието от фактори на вирулентност, както и резистентността към конвенционалната антибиотична терапия. Затова превенцията и ранната диагностика са жизненоважни за прогнозата на тези пациенти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мърхова, М., Костадинова, С., Бактериални биофилми - физиология и екология. Сборник с доклади от Юбилейна научна конференция по екология; Ноември 2008, стр. 275-284.

2. Трифонова, А., Савов, Е., Гергова, И., Бактериални инфекции при муковисцидоза. InSpiro, брой №3(15), септември 2011, стр. 15-19.

3. Шмилев, Т. и колектив, Клинична пулмология в детската възраст, Второ издание, 2017г. Глава 45, стр. 473-487.

4. Antoniou, S., & Elston, C., (2016), Cystic fibrosis. Medicine, 44(5), 321-325.

5. Ballmann, M., Rabsch, P., von der Hardt, H., Long-term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during Pseudomonas aeruginosa colonization in patients with cystic fibrosis., Thorax 1998; 53 (9):732-7.

6. Davies, JC., Pseudomonas Aeruginosa in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. Paediatr Respir Rev, 2002 Jun ;3(2): 128-34.

7. ECFS Patient Registry, Annual Data Report., 2017, p. 60-69.

8. Hendiani, S., Ponour, M., Kashef, N., Quorum – sensing – regulated virulence factors in Pseudomonas Aeruginosa are affected by sub – lethal photodynamic inactivation., Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 26 (2019) 8-12.

9. Johansen, HK., Gotzsche, PC., Vaccines for preventing infection with Pseudomonas

Aeruginosa in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 23; (8).

10. Mauch, RM., Levy, CE., Serum antibodies to Pseudomonas Aeruginosa in cystic fibrosis as a diagnostic tool: a systematic review. J Cyst Fibrios., 2014; Sep; 13(5): 499-507.

11. Moore, JE., Mastoridis, Clinical implications of Pseudomonas Aeruginosa location in the lungs of patients with cystic fibrosis. PJ ClinPharmTher. 2017 Jun; 42(3):259-267.

12. Palmer, GG., Whitely, M., Metabolism and pathogenicity of Pseudomonas aeruginosa infections in the lungs of individuals with cystic fibrosis. Micriol Spectr. 2015 Aug.

13. Petrova, G., Perenovska, P., Lesichkova, S., Miteva, D., Lazova, S., Issaev, V., Strateva, T., Is diagnostic of Pseudomonas Aeruginosa deficient in Bulgarian CF patients. Journal of Cystic Fibrosis, Volume 16, Supplement 1, June 2017, Page S108.

14. Pressler, T., Bohmova, C., Conway, S., Dumcius, S., Hjelte, L., Hoiby, N., Kollberg, H., Tummler, B., Vavrova, V., Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report. J Cyst Fibros. 2011 Jun; 10 Suppl 2: S75-8.

15. Schelstraete, P., Haerynk, F., Vandaele, S., Deseyne, S., De Baets, F.; Eradication therapy for Pseudomonas aeruginosa colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by P. Aeruginosa. J Cyst Fibros. 2013 Jan; 12(1):1-8.

16. Talwalkar, JS., Murray, TS., The Approach to Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. 2016 Mar; 37(1):69-81.

Адрес за кореспонденция:
Маргарита Николова
Втора детска клиника
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. Христо Смирненски 1
9000 Варна
e-mail: margaritanikolovva@gmail.com

АЛКОХОЛ И КОГНИТИВНИ ФУНКЦИИ НА СТАРЕЕЩИЯ МОЗЪК

Маргарита Великова, Златислав Стоянов

Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна

ALCOHOL AND THE COGNITIVE FUNCTIONS OF THE AGING BRAIN

Margarita Velikova, Zlatislav Stoyanov

Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Старческата възраст е фактор за появата на дегенеративни мозъчни заболявания, сред които водещо място заемат деменциите, свързани с нарушение на когнитивните процеси. В настоящото проучване са анализирани противоречивите литературни данни за влиянието на ниската/умерена алкохолна консумация върху когнитивните процеси в старческа възраст. Нови изследвания през последните години сочат, че алкохолът, консумиран в малки/умерени количества, не намалява риска от когнитивен дефицит. Умереният прием на алкохол не подобрява когнитивната функция и води до по-ниски когнитивни резултати по дозозависим начин.

Ключови думи: *когнитивни функции, консумация алкохол, стареене*

ABSTRACT

Old age is a factor in the onset of degenerative brain diseases among which dementia, associated with severe cognitive impairment. The study analyzes the literature data, accumulated over the years, concerning the impact of moderate alcohol consumption on cognitive processes in the elderly. Recent reports reveal that light-to-moderate consumption of alcohol does not reduce the risk of cognitive decline in old age. Moderate alcohol consumption does not improve cognitive function and is associated with lower cognitive performance in a dose-dependent manner.

Keywords: *Cognitive function, alcohol consumption, ageing*

УВОД

Според данни на СЗО, хората на възраст над 60 години са най-бързо растящата възрастова група на земята, като от 2015 до 2050 техният брой се очаква да се удвои и да достигне 2 милиарда. Постигането на максимална жизнеспособност и качество на живот при тази група е от особено значение поради факта, че повече от половината от хората над 65-годишна възраст имат проблеми с паметта.

„Нормалното" когнитивно остаряване включва предсказуемите поведенчески промени, настъпващи с остаряването. Трудността да се определят когнитивните параметри на нормалното остаряване произтича от факта, че голям процент от хората на възраст над 85 години показват симптоми на клинична деменция. За „нормално" се приема остаряване, което е „непатологично", т.е. възрастните хора нямат заболявания, като болест на Алцхаймер, мозъчно-съдова болест и др., които пречат на

нормалното функциониране на мозъка. Според друга дефиниция при „успешното“ когнитивно остаряване липсват прояви на деменция или леко когнитивно нарушение в напреднала възраст.

От биологична гледна точка остаряването представлява процес, при който защитните функции на организма не могат да противодействат адекватно на различните стресови въздействия. Остаряването се характеризира с увреждане на клетките от оксидативен стрес, намалена способност за неутрализиране на свободните радикали, намалена митохондриална функция, натрупване на потенциално вредни протеини, като в резултат намалява интегритета на невроналните мембрани, нарушава се метаболитната активност и настъпва клетъчна смърт.

Старческата възраст е определящ фактор за появата на дегенеративни мозъчни заболявания, сред които водещо място заемат деменциите, свързани с нарушение на когнитивните процеси. При хора и животни се наблюдават промени в обема и морфологичната структура на мозъка (намалява броят на невроните в дорзолатерална мозъчна кора, намаляват обемите на хипокампа и префронталната кора), намалява функцията на невротрансмитерните системи (гъстота на рецепторите, невроналната активност), намалява броят на синаптичните контакти в хипокампа и др. структури и като резултат се влошават когнитивните процеси (пространствена, асоциативна, работна памет, внимание и др.). Посочените промени, макар и незначително повлияващи ежедневните занимания на индивида, могат да увеличат податливостта на мозъка към развитие на невродегенеративни заболявания, като болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и др.

Успешното когнитивно остаряване зависи както от генетични фактори, така и от фактори на околната среда, свързани с начина на живот. Разкриването на тяхното значение би могло да допринесе за подобряване на когнитивната функция в старческа възраст. При хора на средна възраст факторите, които са предпоставка за успешно остаряване, са: наличие на значителна мускулна сила; липса на хипергликемия, хиперлипидемия, хипертония и наднормено тегло; въздържание от тютюнопушене и консумация на голямо количество алкохол; висше образование (22).

Цел на настоящото проучване бе да се анализират наличните данни за влиянието на ниската/умерена алкохолна консумация в средна възраст върху когнитивните процеси в старческа възраст и да се обобщят противоречивите твърдения относно възможното протективно действие на алкохола по отношение на риска от когнититивен дефицит.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучване на база данни в PubMed и Web of Science.

ДИСКУСИЯ

Диетата е един от факторите, които могат да повлияят на риска от развитие на деменция, въпреки че досега няма категорични доказателства коя точно хранителна съставка оказва благоприятен ефект. Известно е, че злоупотребата с алкохол увреждa мозъка и е рисков фактор за когнитивен дефицит в старческа възраст. Префронталната кора и лимбичната система са особено уязвими от невротоксичните ефекти на алкохола. В мозъка настъпват морфологични промени, нарушават се метаболизма на глюкоза и аминокиселини, активността на невротрансмитерни системи, микроклетъчната структура и функция, регионалния мозъчен кръвоток и др. (11,12).

Негативните ефекти на алкохола, приеман в големи количества, върху здравето са добре известни. Заболяванията, които са пряко свързани с алкохолна консумация, са над 30 и засягат нервната, сърдечносъдовата, храносмилателната и др. системи. Наред с това обаче, в продължение на десетилетия се натрупват и факти за благоприятното въздействие върху организма на алкохол, консумиран в малки/умерени количества.

Множество лонгитудинални изследвания, оценяващи ефекта на начина на живот върху когнитивната функция, установяват, че умерената алкохолна консумация на средна възраст намалява риска от развитието на деменция и когнитивни нарушения в старческа възраст. Нещо повече, умерената консумация се свързва с по-нисък риск, в сравнение с въздържанието (1,2,14,16).

Мащабното, т. нар. Ротердамско изследване проследява 8000 лица на възраст над 55 г. за период от средно 6 години, консумиращи ниски до умерени количества алкохол и установява намаление на риска от развитие на деменция (определението за ниска/умерена консумация варира в широки граници) (15). Мета-анализът на 22 лонгитудинални проучвания върху употребата на алкохол и развитието на деменция или когнитивно нарушение показва, че малките количества алкохол имат протективен ефект (14). При пациенти с леко когнитивно нарушение и умерена консумация на алкохол е установена по-забавена прогресия към клинична деменция, в сравнение с въздържатели (16). За разлика от протективния ефект на ниската/умерена консумация по отношение на цялостния риск от развитие на деменции и конкретно болест на Алцхаймер, подобна зависимост не е установена при съдовата деменция и предементните синдроми (1,13).

Положителните ефекти на умерената консумация на алкохол върху когнитивната функция се свързват както с протективно действие по отношение на сърдечносъдовите заболявания, така и с директно действие върху нервната система. Проучванията върху животни показват, че ниските дози алкохол стимулират в мозъка освобождаването на невротрансмитера ацетилхолин, който участва в механизмите на паметта и вниманието (17). Намаленият риск от развитие на деменция би могъл да се дължи на понижаването на съдовите рискови фактори. Установено е, че алкохолът, приеман в умерени количества, повлиява механизмите на кръвосъсирването, като потиска тромбоцитната функция (повишава се концентрацията на простациклин и намалява концентрацията на тромбоксан А2). Повишават се плазмените нива на ендогенния тъканен плазминогенен активатор (tPA), който регулира вътресъдовата фибринолиза, а се намаляват плазмените нива на фибриногена (12). Счита се, че повишаването на нивата на HDL холестерола съществено допринася за намалението на коронарните инциденти.

Предполага се, че алкохолът в ниски дози може да въздейства на процесите, които инициират, модулират или стимулират отлагането на бета-амилоид в мозъка и участват в развитието на болестта на Алцхаймер. Свързаното с алкохолна консумация повишение на плазмените нива на tPA (12) би могло да увеличи клирънса на бета-амилоид посредством образуването на плазмин (ензим с потенциал да разгражда и бета-амилоид) (10). Защитният ефект срещу деменция и когнитивно увреждане би могъл да включва и директно действие на етанола върху мозъчните клетки (глия и неврони) – т.нар. „предварително кондициониране“. Експериментално е установено, че консумиран в малки количества, алкохолът „предпазва“ или „предварително подготовя“ невроните и глиалните клетки чрез активиране на клетъчни механизми за оцеляване (5,20).

На фона на вече утвърденото схващане за протективен ефект на ниската/умерена консумация на алкохол при някои заболявания, през последните години започнаха да се появяват и данни, опровергаващи това твърдение (4,18).

В края на 50-те години на 20-ти век в Швеция започва мащабно лонгитудинално изследване върху близнаци, целящо да установи какво е въздействието на алкохолната консумация и тютюнопушенето върху раковите и сърдечно-съдовите заболявания (8). 25 години по-късно участниците са включени в ново проучване, свързано с оценка на когнитивното остаряване (9). Прецизната статистическа обработка на резултатите от Шведското изследване,

проведена през 2015 г., показва, че консумацията на големи количества алкохол на средна възраст води до по-голям риск от деменция, в сравнение с ниската консумация. Не се потвърждават данните за протективно действие, тъй като няма разлика по отношение на риска между въздържатели и лица, консумиращи малки количества алкохол (6). Новият анализ на данните поставя под въпрос първоначалния подбор на лицата в контролните групи, спрямо които се прави сравнение. Изследван е съставът на контролната група, за която се предполага, че причината за въздържанието може да е наличие на здравословен или социален проблем. Действително се установява, че сред контролните лица е по-голям броят на жените, на хората с наднормено тегло и на тези с по-лош здравословен статус (наличие на хипертония и диабет), но пушачите са по-малко. Открита е отрицателна асоциация между приема на алкохол на средна възраст и когнитивните способности в старческа възраст, като по-високият прием е свързан със значително по-ниска ефективност. Ниският/умерен прием на алкохол не само не подобрява когнитивната функция, а напротив, води до по-ниски когнитивни резултати по начин, съответстващ на дозата. Резултатите от проучването водят до заключение, че досега съобщаваните положителни ефекти на умерения алкохолен прием вероятно се дължат на сравнения с неправилно подбрана контролна група (7).

И друго съвременно лонгитудинално проучване потвърждава негативното въздействие на умерената консумация на алкохол върху мозъчната функция, както и липсата на протективен ефект при ниска консумация на алкохол. При изследване на участниците с ядрено-магнитен резонанс се открива асоциация между приема на по-големи количества алкохол и по-високата честота на хипокампална атрофия (19).

Създаването на препоръки за консумацията на алкохол, свързана с нисък риск за здравето на населението, е утвърдена практика в много страни, макар и препоръчителните количества да се различават. Здравният департамент на Великобритания определя препоръчителен лимит на консумация на алкохол до 14 алкохолни единици седмично, разпределени в поне 3 приема (количеството съответства на умерена консумация на алкохол). За сравнение, 14 алкохолни единици се съдържат в 6 чаши вино (13%, 175 мл), 6 кена бира (330мл, 4%) или 7 чаши концентриран алкохол (50 мл, 40%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Според данни на СЗО за 2016 г., България е на 50-то място сред 189 държави според консумация на алкохол на глава от населението и е на 7-мо място сред държавите от Европейския съюз. Запазва се и тенденцията консумацията на алкохол в България да нараства (21). Новите данни за потенциалния риск за нарушение на когнитивните функции в старческа възраст при умерен/нисък прием на алкохол на средна възраст са особено тревожни на фона на значителната консумация на алкохол в страната и пораждат необходимост от изработване на ефективна национална стратегия за ограничаване на алкохолната консумация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Almeida, O. P., Hankey, G. J., Yeap, et al. Alcohol consumption and cognitive impairment in older men A mendelian randomization study. Neurology. 2014; 82, 1038–1044.
2. Anstey, K.J., Mack, H.A., Cherbuin, N., et al. Alcohol consumption as a risk factor fordementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. Am. J.Geriatr. Psychiatry. 2009; 17, 542–555.
3. Belmadani A, Kumar S, Schipma M, et al. Inhibition of amyloid-beta-induced neurotoxicity and apoptosis by moderate ethanol preconditioning. Neuroreport. 2004; 15: 2093–2096.
4. Chikritzhs, T., Stockwell, T., Naimi, T, et al. Has the leaning tower of presumed health benefits from “moderate” alcohol use finally collapsed? Addiction. 2015; 110, 726–72.

5. Collins MA, Neafsey EJ, Wang K, et al. Moderate ethanol preconditioning of rat brain cultures engenders neuroprotection against dementia-inducing neuroinflammatory proteins: possible signaling mechanisms. Mol Neurobiol 41: Brain Pathol. 2010; 18:240–252.

6. Handing EP, Andel R, Kadlecova P, et al. Midlife Alcohol Consumption and Risk of Dementia Over 43 Years of Follow-Up: A Population-Based Study From the Swedish Twin Registry. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015; 70(10): 1248-54.

7. Hassing LB. Light Alcohol Consumption Does Not Protect Cognitive Function: A Longitudinal Prospective Study. Front. Aging Neurosci., 2018; 10:81.

8. Lichtenstein, P., De Faire, U., Floderus, et al. The Swedish Twin Registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. J. Intern. Med. 2002; 252(3):184-205.

9. McClearn, G. E., Johansson, B., Berg, S. et al. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. Clin. Orthop. Relat. Res. 1997; 276, 1560–1563

10. Miners JS, Baig S, Palmer J, et al. Abeta-degrading enzymes in Alzheimer's disease. Brain Pathol. 2008; 18: 240–252.

11. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain. Neuropsychology Review. 2007;17:239–257.

12. Panza F, Capurso C, D'Introno A, et al. Alcohol drinking, cognitive functions in older age, predementia, and dementia syndromes. J Alzheimers Dis. 2009; 17 (1):7-31.

13. Panza F, Frisardi V, Seripa D, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? Int J Geriatr Psychiatry. 2012; 27(12):1218-38

14. Peters R, Peters J, Warner J, et al. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. Age Ageing. 2008; 37(5):505-12.

15. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. Lancet. 2002; 359:281–286.

16. Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Alcohol consumption, mild cognitive impairment,and progression to dementia. Neurology. 2007; 68:1790–1799.

17. Stancampiano R, Carta M, Cocco S, et al. Biphasic effects of ethanol on acetylcholine release in the rat prefrontal cortex. Brain Res. 2004; 997: 128–132.

18. Stockwell, T., Zhao, J. H., Panwar, et al. Do "moderate" drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. J. Stud. Alcohol Drugs. 2016; 77, 185–198.

19. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study BMJ. 2017; 357:j2353.

20. Wang Q, Sun AY, Simonyi A, et al. Ethanol preconditioning protects against ischemia/reperfusion-induced brain damage: role of NADPH oxidase-derived ROS. Free Radic BiolMed. 2007; 43: 1048–1060.

21. WHO Global status report on alcohol and health 2018 (PDF). who.int.

22. Willcox BJ, He Q, Chen R, et al. Midlife risk factors and healthy survival in men. JAMA. 2006; 296:2343–2350.

Адрес за кореспонденция:
Маргарита Великова
Факултет по медицина
Медицински университет - Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: msvelikova@yahoo.com

ПЪРВИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ISAS И ABASI/ABUSI В ПРОУЧВАНЕ НА НЕСУИЦИДНО САМОНАРАНЯВАНЕ СРЕД ВАРНЕНСКИ УЧЕНИЦИ

Рая Димитрова[1], Галина Радкова[1], Златислав Стоянов[2], Петър Петров[1]

[1]Катедра по психиатрия и медицинска психология, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна

[2]Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна

FIRST RESULTS FROM THE APPLICATION OF ISAS AND ABASI/ ABUSI IN A STUDY OF NON-SUICIDAL SELF-INJURY IN HIGH SCHOOL STUDENTS FROM VARNA

Raya Dimitrova[1], Galina Radkova[1], Zlatislav Stoyanov[2], Petar Petrov[1]

[1]Department of Psychiatry and Medical Psychology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

[2]Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Несуицидното самонараняване представлява разрастващ се феномен както в западния свят, така и в България. Пълноценното му изучаване предполага използването на високоинформативни и надеждни инструменти. Към момента обаче в България липсват национално възприети стандарти и широкообхватен инструмент на български език за оценка на несуицидното самонараняване. Настоящото пилотно проучване цели да апробира информативността на българоезичните версии на два нови за България инструмента, използвани в чужбина – Inventory of Statements About Self-Injury (ISAS) и Alexian Brothers' Assessment of Self-Injury/Alexian Brothers' Urge to Self-Injure (ABASI/ABUSI). Изследвана е неклинична популация от юноши и девойки на възраст 14-18 години от варненски средни училища. На анализ са подложени отговорите в 142 коректно попълнени въпросника. Първоначалната оценка показва, че въпросниците осигуряват надеждна информация за изясняване на: основен метод на самонараняване, причина за самонараняване, поведение непосредствено преди самонараняване, рискови фактори за самонараняване. Като преобладаващ метод на самонаранява-

ABSTRACT

Non-suicidal self-injury (NSSI) is a growing phenomenon observed in the Western world, as well as in Bulgaria. The proper understanding and characterization of the behavior requires the use of highly informative and reliable instruments. However, at the time of the study, there are no nationally accepted standards and no available comprehensive instrument in Bulgarian for the assessment of NSSI. The current pilot study attempts to approbate the informativeness of the Bulgarian versions of two instruments new to Bulgaria, which are commonly used in other countries - Inventory of Statements About Self-injury (ISAS) and Alexian Brothers' Assessment of Self-Injury/Alexian Brothers' Urge to Self-Injure (ABASI/ABUSI). We studied a non-clinical population of high school students in Varna, aged between 14 and 18 years. A total of 142 correctly answered scales were analyzed. Preliminary assessment suggests that the scales provide valid information to characterize the main method of self-injury, reason for self-injury, behavior immediately prior to self-injury and risk factors. Cutting was suggested to be the predominant method of self-injury, while the most common reasons for self-injury were self-punishment and affect regulation. A correlation between experienced emotional and verbal abuse and enduring

не се очертава порязването, а като преобладаващи мотиви – самонаказанието и регулацията на афекта. Набелязва се корелация между преживяно емоционално и вербално насилие и продължителни и трайни мисли и действия за самонараняване.

Ключови думи: *несуицидно самонараняване, ISAS, ABASI/ABUSI, юноши*

and long-lasting thoughts about self-injury was also noted.

Keywords: *non-suicidal self-injury, ISAS, ABUSI, ABASI, adolescents*

УВОД

С термина несуицидно самонараняване се има предвид умишленото увреждане на собствените тъкани без намерението да се сложи край на живота, като това поведение обикновено се извършва по социално неприемливи причини (4). Несуицидното самонараняване представлява разрастващ се феномен както в западния свят, така и в България. По данни от чуждестранната литература разпространението на това поведение засяга между 5% и 25% от юношите и девойките на възраст под 18 години, като най-често посочваният процент е около 10% (1,9). За разпространението в България конкретни данни липсват, но основание за безпокойство има, особено като се отчита фактът, че в глобализирания свят чрез социалните медии периодично се разпространяват игри, филми или картини провокиращи младите да извършват различни действия на самонараняване (2).

Доскоро несуицидното самонараняване бе възприемано в клиничните среди единствено като симптом на личностовото разстройство „Емоционално нестабилна личност", или според DSM-5 – „*Borderline personality disorder*" (10). Тази свръхгенерализация противоречи на високата честота от юноши в общата популация, които се самонараняват, но не покриват критериите за поставяне на диагноза в своето индивидуално развитие. В последното издание на DSM-5 се откроява нова диагностична категория „Състояния, нуждаещи се от допълнително изследване", където е отбелязана необходимостта от допълнително изучаване на феномена „Несуицидно самонараняване".

Пълноценното изучаване на несуицидното самонараняване предполага използването на високоинформативни и надеждни инструменти. В България обаче към момента липсват национално възприети стандарти за това, липсва съществуващ на български език широкообхватен инструмент за оценка на несуицидното самонараняване.

ЦЕЛ

В настоящото пилотно проучване си поставихме за цел в неклинична популация да апробираме информативността на българоезични версии на два нови за България инструмента, използвани в чужбина – Inventory of Statements About Self-Injury (ISAS) и Alexian Brothers' Assessment of Self-Injury/Alexian Brothers' Urge to Self-Injure (ABASI/ABUSI).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

След анализ на литературата ние избрахме два инструмента, използвани в чужбина, които по предварителна преценка биха били удачни и за България: ISAS и ABASI/ABUSI. Преводът на български бе осъществен по обичайните процедури.

Инструментът ISAS оценява 13 възможни функции на несуицидното самонараняване: регулация на афекта, анти-дисоциация, анти-суицид, отбелязване на дистрес, самонаказание, автономност, междуличностни граници, междуличностно влияние, свързване с връстниците, отмъщение, самопомощ/грижа за себе си, търсене

на усещане, издръжливост (6). Всяка функция е изследвана чрез 3 твърдения във въпросника, оценени по скала от 0 = изобщо не е валидно до 2 = много валидно за индивидуалното преживяване на несуицидно самонараняване.

Въпросникът ABASI оценява разнообразие от специфични методи за самонараняване в детайли: пациентите са питани колко дни са участвали в даден тип самонараняване през последната година, колко пъти на ден през последната година, както и начална възраст за всяко самонараняващо поведение (12). Друга скала от същите автори, ABUSI, оценява тежестта на емоционалното и когнитивното състояние, което мотивира или принуждава индивида на извърши действия на несуицидно самонараняване. ABUSI оценява честотата, тежестта и продължителността на порива за самонараняване, както и затруднението да се противопостави на импулса и цялостното желание да се самонарани през последната седмица. Отговорите са по 7-степенна скала, като по-високите резултати отразяват по-интензивни пориви за самонараняване (5).

Изследването се проведе сред ученици от две средни училища в гр. Варна. Средната възраст на анкетираните бе 16 години (SD=1.37), като контингентът от участници бе със сходни демографски характеристики. Всеки участник попълни един от двата въпросника – *ISAS* или комбинирания *ABASI/ABUSI*. От общо раздадени 329 анкети, попълнени, върнати и обработени бяха 142. Въпросник *ISAS* бе коректно попълнен от 87 участника (55 момичета и 32 момчета), а *ABASI/ABUSI* – от 55 (37 момичета и 18 момчета).

РЕЗУЛТАТИ

ISAS

От 87 участника, попълнили *ISAS*, положителен отговор за извършване на несуицидно самонараняване са дали 75 (86%). От тях 28% споделят за употреба на наркотични вещества, различни от алкохол и цигари.

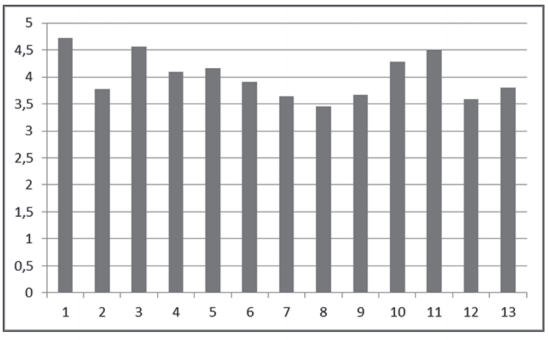
На 7-те въпроса от първия раздел на *ISAS* (питащи за различни поведения за самонараняване) отговор са дали 47 анкетирани. Най-голям процент от тях (34%) посочват като основен метод на самонараняване порязването, 15% посочват удрянето в тъпи предмети, 13% разкъртването на стари рани. Не е необичайно и прилагането на повече от един метод на самонараняване.

Двадесет и осем (60%) от отговорилите в първия раздел съобщават, че изминава по-малко от час от времето на възникване на желание за самонараняване до извършването на самото действие. Осемнадесет анкетирани (38%) споделят, че не изпитват болка при самонараняване. Тридесет и трима (70%) съобщават, че искат да спрат да се наранят.

По 39-те твърдения във вторият раздел на *ISAS*, групиращи се в 13 функции (оценявани количествено от 0 до 6), може да се съди за причините за извършване на несуицидни самонаранявания. Резултатите показват водеща роля сред мотивите на функции 1, 3 и 11 – „Регулация на афекта“ (количествена оценка 4.72), „Самонаказание“ (4.56) и „Маркиране на дистрес“ (4.49) (Фиг. 1).

ABASI/ABUSI

От участвалите в изследването чрез попълване на ABASI/ABUSI 9% са посочили, че между 1-2 и 5-10 пъти през послед-



(1) Регулация на афекта; (2) Интерперсонални бариери; (3) Самонаказание; (4) Самообгрижване; (5) Антидисоциация/Предизвикване на чувство; (6) Антисуицидно; (7) Търсене на усещане; (8) Сближаване с връстниците; (9) Интерперсонално влияние; (10) Издържливост; (11) Отбелязване на дистрес; (12) Отмъщение; (13) Автономия

Фиг. 1. Субективна значимост на мотивите за извършване на несуицидни самонаранявания

ната седмица са мислили да се наранят или как биха искали да се наранят. Повече от половината от тях (60%) са отбелязали на въпроса, свързан с трудността от въздържание от самонараняване, „Не можах да се въздържа“ като отговор. На въпрос 3, който е свързан с времето, прекарано в мисли за самонараняване, преди извършване на действието, повечето от самонаранилите се са посочили по-малко от 20 минути.

Резултатите от скала ABASI/ABUSI показват, че продължителни и трайни мисли за самонараняване корелират с преживяно емоционално и вербално насилие ($r = 0.326$; $p = 0.033$). Определени методи на самонараняване (като „Драскане, търкане или щипане на кожата до степен на насиняване или разкървяване“ и „Драскане или дълбаене по кожата на символи, думи, знаци с цел да се причини болка или наранява-не“) са асоциирани в по-голяма степен с преживяванията на емоционално или вербално насилие.

В резултатите от скала *ABASI* се открояват силни и значими корелации между преживяно сексуално насилие в миналото и желание за самонараняване през последната седмица ($r=0.441$; $p=0.02$), и време прекарано в мисли за самонараняване през последната седмица ($r=0.560$, $p=0.000$). Същевременно, всички мисли и действия за самонараняване през последната година не показват зависимост със сексуално насилие в миналото ($r=0.319$; $p=0.198$).

ОБСЪЖДАНЕ

Още в началото на нашето обсъждане бихме искали да откроим, че от раздадените 329 анкети бяха попълнени и върнати 142, или 43%. Това, според нас, може да се тълкува и като свидетелство, че сред обхванатия контингент се недооценява социалната (и персоналната) значимост на явлението несуицидно самонараняване.

Както бе посочено по-горе, 75 участника са дали положителен отговор за извършване на несуицидно самонараняване, което представлява близо 23% от всички 329 ученици, поканени за участници в изследването. Сравнително малкият брой лица не позволява статистически надеждни заключения, но все пак може спекулативно да се допусне, че разпространението на несуицидното самонараняване сред юношите и девойките в България е в посочвания в литературата диапазон между 5% и 25% (1,9). Бихме искали да отбележим още, че 63% от попълнилите *ISAS* и 67% от попълнилите *ABASI/ABUSI* са момичета. Това може да се приеме като индиректно свидетелство, че и у нас, както и по света, несуицидното самонараняване е по-често срещано при женския пол (11,13).

Отговорите в нашата анкета открояват като основен метод на самонараняване порязването, което кореспондира с наблюденията на други автори (11). Според получените от нас данни, водеща роля сред мотивите за извършване на несуицидни самонаранявания в изследвания контингент имат функциите „Регулация на афекта“, „Самонаказание“ и „Маркиране на дистрес“ (Фиг. 1). Това напълно съответства на обобщените резултатите от чуждестранни изследвания, използващи *ISAS* (11).

Отговорите на въпросите от инструмента *ABASI/ABUSI* са информативни от гледна точка на това, че биха могли да се разработят фенотипни класове от индивиди, които се самонаранявят. Това е важно, защото съществуват данни, че повторните несуицидни самонаранявания снижават прага за извършване на реален суицид и следователно това поведение създава предпоставки за възникване на високорисков контингент от юноши и девойки, при които е по-висок рискът за извършване на суицид в бъдеще (3,7,8). В настоящия предварителен анализ на *ABASI/ABUSI* са визирани лицата, които са имали несуицидни мисли и желания в седмицата преди попълването на анкетата. Ако се оценят минали мисли и желания, процентите на демонстриращите подобно поведение вероятно биха били по-високи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двата инструмента, *ISAS* и *ABASI/ABUSI*, имат сходни функции – събиране на информация относно основен ме-

тод на самонараняване, честота на самонараняването, непосредствени чувства преди самонараняването, както и разкриване на мотиви за извършване на самонараняване. Намирането в нашето пилотно проучване на данни релевантни на установеното в проучвания в други страни показва, че подбраните инструменти, приложени у нас, могат надеждно да послужат за изследване на несуицидното самонараняване в България. *ISAS* като че ли се очертава като подходящ за скринингови проучвания. *ABASI/ABUSI* изисква повече време за попълване и съдействието на участниците е значително по-ниско. Въпреки това, ценната информация, която носи той, позволява лицата да бъдат стратифицирани в групи, разделени по тежест, което би спомогнало за индивидуализиране на терапевтичните подходи към тях. Казаното за качествата на двата инструмента не изключва възможността да се мисли и за разработването на нов, скринингов инструмент, пригоден за културалните специфики на нашата страна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baetens I, Claes L, Muehlenkamp J, Grietens H, Onghena P. Non-suicidal and suicidal self-injurious behavior among Flemish adolescents: A web-survey. Arch Suicide Res Off J Int Acad Suicide Res. 2011;15(1):56–67.
2. Hamm MP, Newton AS, Chisholm A, Shulhan J, Milne A, Sundar P, et al. Prevalence and effect of cyberbullying on children and young people: A Scoping review of social media studies. JAMA Pediatr. 2015;169:770–777.
3. Hargus E, Hawton K, Rodham K. Distinguishing Between Subgroups of Adolescents Who Self-Harm. Suicide Life Threat Behav. 2009;39(5):518–537.
4. ISSS [International Society for the Study of Self-Injury (ISSS) (n.d.) About self-injury. Retrieved from http://www.isssweb.org/aboutNSI.php]
5. Klonsky ED, Glenn CR, Styer DM, Olino TM, Washburn JJ. The functions of nonsuicidal self-injury: converging evidence for a two-factor structure. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2015, 9:44.
6. Klonsky ED, Glenn CR. Assessing the functions of non-suicidal self-injury: psychometric properties of the Inventory of Statements About Self-injury (ISAS) J Psychopathol Behav Assess. 2009;31(3):215–219.
7. Muehlenkamp JJ, Gutierrez PM. Risk for Suicide Attempts Among Adolescents Who Engage in Non-Suicidal Self-Injury. Arch Suicide Res. 2007;11(1):69–82.
8. Nock MK, Joiner TE, Gordon KH, Lloyd-Richardson E, Prinstein MJ. Non-suicidal self-injury among adolescents: diagnostic correlates and relation to suicide attempts. Psychiatry Res. 2006;144(1):65–72.
9. Ross S, Heath N. A Study of the Frequency of Self-Mutilation in a Community Sample of Adolescents. J Youth Adolesc. 2002;31(1):67–77.
10. Soloff P, Lis J, Kelly T, Cornelius J, Ulrich R. Self-mutilation and suicidal behavior in borderline personality disorder. J Pers Disord. 1994;8:257–267.
11. Styer D. M., Washburn J. J. Self-Injury in Students. Simple Answers to Complex Questions. Alexian Brothers Press, 1sth Ed, 2014.
12. Washburn JJ, Potthoff LM, Juzwin KR, Styer DM. Assessing DSM-5 nonsuicidal self-injury disorder in a clinical sample. Psychol Assess. 2015;27:31–41.
13. Whitlock J., Muehlenkamp J., Purington A., Eckenrode J., Barreira P., Baral Abrams G., Marchell T., Kress V., Girard K., Chin C., Knox K. Nonsuicidal self-injury in a college population: general trends and sex differences. J Am Coll Health. 2011;59(8):691–698.

Адрес за кореспонденция:
Рая Димитрова
Факултет по медицина
Медицински Университет - Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: Raya.Dimitrova@mu-varna.bg

ГИНГИВАЛНО ЗДРАВЕ НА ДЕЦА СЪС СМЕСЕНО И ПОСТОЯННО СЪЗЪБИЕ С ДИАГНОСТИЦИРАН ПИЕЛОНЕФРИТ

Сирма Ангелова

Катедра по детска дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет - Варна

GINGIVAL HEALTH IN CHILDREN WITH MIXED AND PERMANENT DENTITION WITH DIAGNOSED PYELONEPHRITIS

Sirma Angelova

Department of Pediatric Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Хоспитализираните по повод констатирана инфекция на пикочните пътища съставляват 4.6 до 10% от общия брой деца на болнично лечение. Интересът към бързите и минимално инвазивни диагностични тестове експоненциално нараства през последното десетилетие, което доведе до задълбочено проучване на слюнката в качеството ѝ на биологичен материал за клинична диагностика. Детерминирането на степента на гингивално възпаление посредством количествена верификация на белите кръвни клетки в слюнката е в положителна корелация с данните, получени при приложение на конвенционалните параметри за отчитане на пародонталния статус. Посредством скринингово изследване се утвърждава показателят кръв в слюнката като сигнификантен фактор за инфламаторен процес, поразяващ венечната тъкан.*

Цел: *Целта на проучването е изследване, анализиране и оценяване на гингивалното здраве на деца със смесено и постоянно съзъбие с диагностициран пиелонефрит в съпоставка с деца без общи заболявания.*

Материал и метод: *Участниците в проучването се разделят на две основни групи - деца с пиелонефрит и клинично здрави контроли. Двете групи включват по две подгрупи на базата на типа съзъбие. Приложена е комбинация от методи - клинични, параклинични, статистически.*

Заключение: *Сред болните от пиелонефрит маркерът кръв в слюнката има отношение към степента на гингивално възпаление. Верифицирана*

ABSTRACT

Introduction: *The share of hospitalizations of children with diagnosed urinary tract infections amounts to 4.6% to 10% of all hospitalized children. The interest towards fast and minimally invasive diagnostic tests has been exponentially increasing during the last decade. Saliva has been implemented as a biological medium for multi-aspect diagnostic investigations. The determination of the degree of gingival inflammation based on quantitative verification of salivary white blood cells correlates positively to data obtained by application of conventional parameters for evaluation of the periodontal status. The indicator of salivary blood has been investigated as a significant factor for the assessment of the inflammatory process of gingival tissue.*

Aim: *The aim of the study is related to exploration, analysis and assessment of gingival health of children with mixed and permanent dentition with diagnosed pyelonephritis in comparison to children without common health disorders.*

Materials and Methods: *The participants in the study are divided into two main groups - children with pyelonephritis and healthy controls. Each of the 2 groups includes two subgroups based on the type of dentition. A combination of methods has been implemented - clinical, paraclinical, and statistical methods.*

Conclusion: *Among children suffering from pyelonephritis, the indicator of salivary blood is associated with the degree of gingival inflammation. The significance of the PLI and GI indicators in their role as predictors of destructive inflammatory processes of the gingival tissue is verified. The concentration of salivary leucocytes correlates to the intensity and activity of gingival inflammatory disorders.*

е значимостта на индикаторите PLI и GI в качеството им на предиктори за деструктивния процес на възпаление на венечните тъкани. Концентрацията на левкоцити в слюнката се асоциира с интензитета и активността на гингивалните възпалителни заболявания.

Ключови думи: *пиелонефрит, гингивално здраве, деца, смесено и постоянно съзъбие*

Keywords: *pyelonephritis, gingival health, children, mixed and permanent dentition*

ВЪВЕДЕНИЕ

Хоспитализираните по повод констатирана инфекция на пикочните пътища съставляват 4.6 до 10% от общия брой деца на болнично лечение. При 5 до 10% от децата след прекарана фебрилна инфекция на пикочните пътища в кърмаческа възраст се образуват бъбречни цикатрикси. Тези патоморфологични субстрати в бъбречния паренхим водят до артериална хипертония и са предразполагащ фактор за отключване и прогресия на бъбречна недостатъчност (1). При температурни състояния и белези на анемия с неуточнен произход през ранната детска възраст винаги трябва да се мисли за пиелонефрит. Бактериалните инфекции на пикочните пътища са втори по честота след инфекциите на горните дихателни пътища в детска възраст. Инфекциите на пикочните пътища представляват възпалителни процеси, локализирани между уретрата и бъбречния паренхим, със задължително диагностициран симптом бактериурия. Срещат се в различните възрастови периоди, включително и през кърмаческата и ранната детска възраст, често вследствие на рефлукс на урината. Констатира се определена сезонност - зима-пролет, превалиращо в ранна училищна възраст (7-12 години), по-често при момчета, спорадично, а в някои случаи с епидемичен ход на разпространение (2). В предучилищна и училищна възраст се наблюдават белези на интоксикация, висока температура, придружена с разтрисане, бледост, болка или тежест в лумбалната област, микционно-дизурични смущения, вторична енуреза (3). При диагностициран симптоматичен пиелонефрит се налага незабавно парентерално антибиотично лечение по антибиограма. В случаи на липсваща манифестна симптоматика могат да се използват комбинираните препарати от Trimethoprim- Sulfamethoxasole (Biseptol, Trimezol). Най-често прилаганите антибиотици са от групата на аминогликозидите - Amicacin, Gentamycin; цефалоспорини от втора и трета генерация - Claforan, Rocephin, Fortum; полусинтетични пеницилини - Piperacillin, особено ефективен при псевдомонасни инфекции. Продължителността на антибиотичното лечение е средно 10-14 дни. Състоянието уросепсис налага необходимостта от приложение на двойна антибиотична терапия (4,5).

В съпоставка с двете най-широко използвани телесни течности в лабораторни условия, а именно кръвта и урината, слюнката се характеризира с някои предимства в диагностичен порядък. Интересът към бързите и минимално инвазивни диагностични тестове експоненциално нараства през последното десетилетие, което доведе до задълбочено проучване на слюнката в качеството ѝ на биологичен материал за клинична диагностика (6,7,8). Събирането на слюнка е лесна и неинвазивна процедура, предхожда се от относително прости инструкции, като слюнката се отличава с по-ниско протеинно съдържание, по-опростен и по-слабо вариращ състав, в сравнение със серума (9,10). Слюнчената ДНК рутинно се прилага в много клинични лаборатории с цел оценка на гене-

тичната предразположеност на индивида към определени заболявания. Базираните на слюнка тестове успешно се прилагат за идентифициране на HIV инфекция (11), проследяване хода на бъбречни заболявания (12), превенция на кардиометаболитен риск (13), детектиране и количествено определяне на вирусни нуклеинови киселини, съдебномедицински проучвания (14), дентални изследвания (15,16), както и при мониторинг на лекарствена злоупотреба (17). Според някои проучвания слюнката може да се изследва като индикатор за физическата активност на индивида, в тестове за издръжливост (10,17) и психологически стрес (18).

Детерминирането на степента на гингивално възпаление посредством количествена верификация на белите кръвни клетки в слюнката е в положителна корелация с данните, получени при приложение на конвенционалните параметри - инструмент за отчитане на пародонталния статус. Паралелно с регистриране и анализиране въздействието на локални фактори в устната кухина при конкретни клинични условия (19,20,21), оценяването на гингивалния статус се оптимизира чрез отчитането на индивидуални характеристики на системно ниво с рефлексия върху динамиката на параметри в слюнката. Тази алтернатива в диагностичен порядък носи характеристиките на стандартен метод за клинична оценка, избягвайки проблеми от субективно естество. Методиката осигурява надеждни механизми за рутинен контрол и управление на пародонталните заболявания, особено сред лицата с влошен общ соматичен статус (22). Посредством скринингово изследване се утвърждава показателят кръв в слюнката като сигнификантен фактор за инфламаторен процес, поразяващ венечната тъкан (23).

ЦЕЛ

Изследване, анализиране и оценяване на гингивалното здраве на деца със смесено и постоянно съзъбие с диагностициран пиелонефрит в съпоставка с деца без общи заболявания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Участниците в проучването се разделят на две основни групи. Групата от пациенти с диагностициран пиелонефрит включва две подгрупи на базата на типа съзъбие. Децата със смесено съзъбие, респ. на възраст между 6 и 12 години, страдащи от пиелонефрит, са 48 на брой. Броят на пациентите на възраст между 13 и 18 години, които се характеризират със стабилно постоянно съзъбие, възлиза на 17. Всички тези пациенти с установено заболяване по хода на отделителната система са хоспитализирани в Клиниката по педиатрия към Университетска болница „Света Марина“, гр. Варна. Другата група от клинично здрави участници е представлявана от 23 деца със смесено съзъбие и 4 деца с постоянно съзъбие. Декларация за информирано съгласие относно участието в изследването е подписана от родител или настойник на всяко едно от децата-участници. С оглед изпълнение на детерминираната цел е приложена комбинация от методи, а именно клинични, параклинични, статистически методи.

Посредством гингивалния индекс GI Lőe-Silness потвърждаваме или отхвърляме суспекции за гингивално възпаление. С цифри от 1 до 3 регистрираме степен на гингивално възпаление по вестибуларните, палатиналните (респ. лингвалните), медиалните и дисталните повърхности на следните репрезентативни зъби: 16, 22, 24, 36, 42 и 44. Цифрата 0 съответства на здрава гингива, без белези на едем и кървене. Цифрата 1 отговаря на лека степен на гингивално възпаление - клинично манифестирано с лек едем, без кървене. Цифрата 2 кореспондира с умерено ниво на гингивално възпаление - едематозно променена маргинална гингива и интердентални папили, провокирано кървене (при сондиране). С цифрата 3 отбелязваме тежка форма на гингивално възпаление, характеризираща се с патоморфологичен субстрат, интерстициален оток в зоната на маргиналната гингива и интерденталните папили и спонтанно кървене. Сборът от цифрите разде-

ляме на общия брой изследвани зъбни повърхности, 24, и получаваме осреднена индивидуална стойност на гингивалния индекс за всяко от изследваните лица. Въз основа на плаковия индекс PLI Silness-Lőe добиваме представа за нивото на акумулирана плака по зъбните повърхности в качеството на есенциален фактор за отключването и прогресията на плак-индуцирано гингивално заболяване. Чрез остъргващи движения с пародонтална сонда (която е с атравматичен заоблен връх) с цифрите от 0 до 3 отчитаме количеството плака по вестибуларните, палатиналните (респ. лингвалните), медиалните и дисталните повърхности на следните репрезентативни зъби: 16, 22, 24, 36, 42 и 44. С цифрата 0 отбелязваме липса на плака по съответната зъбна повърхност. Цифрата 1 отговаря на малко количество плака, видима на върха на сондата. Цифрата 2 съответства на умерено количество плака, видима с просто око върху съответния гингивален участък. Еквивалент на обилно количество плака, която запълва нишата образувана между гингивалната граница и повърхността на зъба, е цифрата 3. Сборът от цифрите, илюстриращи нивото на зъбната плака по упоменатите повърхности на рамфьордовите зъби при всеки от участниците в изследването, разделяме на общия брой отчетени зъбни повърхности при същия (общо 24), като получаваме осреднена индивидуална стойност на плаковия индекс. Индексът на G. Delanghe et al. е приложим за изследване степента на плаконатрупване по дорзалната повърхност на езика. Използва се скала с цифрова индикация от 0 до 3. На цифрата нула съответства липсата на плака. С цифрата 1 се индицира депозиране на плака в предната 1/3 от дорзалната повърхност на езика. Цифрата 2 съответства на акумулация на плака от 1/3 до 2/3 от дорзалната повърхност на езика. С цифрата 3 се регистрира депозиране на плака по повече от 2/3 от дорзалната повърхност на езика.

Приложен е колориметричен метод за изследване на параметри в слюнката. Използват се т.нар. сухи тестове за отчитане на следните показатели: левкоцити, кръв. Взема се индивидуална проба от нестимулирана смесена слюнка. Съпоставят се получените резултати при децата с пиелонефрит, с тези сред децата без общи заболявания.

РЕЗУЛТАТИ

Минимална стойност на индекса PLI=0.32 се констатира сред 2.08% от децата с диагностициран пиелонефрит на възраст от 6 до 12 год. Същият е процентният дял и на максимално отчетената стойност PLI=2.09. При доминиращия сегмент от пациентите в тази група, а именно 10.44% от всички страдащи от пиелонефрит на възраст между 6 и 12 години, PLI=1.77. Минимална отчетена стойност на индекса PLI=0.14 се констатира сред 4.34% от клинично здравите деца във възрастова група от 6 до 12 години. Процентният дял на регистрираната максимална стойност PLI=2.14 възлиза на 4.35%. Сред 8.70% от тези деца, PLI=1.27. Същият е процентният дял и на децата с PLI=1.59 и PLI=2.00. Минимална стойност на индекса GI=0.00 е регистрирана сред 12.50%, от децата с пиелонефрит на възраст от 6 до 12 год. Процентният дял на максимално отчетената стойност GI=2,00 възлиза на 2.08%. При доминиращия сегмент от пациентите в тази група, а именно 8.35% от всички страдащи от пиелонефрит на възраст между 6 и 12 години, GI=1.55. Минимална стойност на индекса GI=0.00 е регистрирана сред 13.04% от клинично здравите деца във възрастова група от 6 до 12 години. Процентният дял на максимално отчетената стойност GI=1.68 възлиза на 4.35%. Сред доминираща част от 17.39% от лицата в групата GI=1.18. Минимална стойност на индикатора по G. Delanghe et al., 0, е регистрирана сред 10.42% от всички пациенти във възрастовия диапазон от 6 до 12 години, страдащи от пиелонефрит. Максимална стойност на индекса, 3, е налице при 14.58% от всички участници. Междинните стойности 1 и 2 са регистрирани всяко сред 37.50% от децата в групата. Минималната отчетена стойност на индекса на G. Delanghe et al. сред клинично здрави деца във възрастова

група от 6 до 12 години е 0 и е констатирана сред 21.74% от всички лица в групата. Максималната стойност на индекса, 3, е налице при 13.04% от всички участници в тази група. Доминиращият сегмент от 39.13% от здравите деца е със стойност на индекса 2.

Негативен резултат за кръв в слюнката е отчетен сред 20.84% от пациентите, страдащи от пиелонефрит във възрастовия диапазон от 6 до 12 години. Най-високата регистрирана стойност, 250 RBC/μL, е валидна за 16.67% от участниците в групата. Без данни за кръв в слюнката са 34.78% от децата без общи заболявания във възрастовия диапазон между 6 и 12 години. Близък е делът на представителите на тази група, 39.13%, с концентрация на кръв в слюнката 50 RBC/μL. Най-малко е съдържанието на кръв в слюнката, а именно 10 RBC/μL, при 26.09% от изследваните в групата. Сред 12.50 % от децата с пиелонефрит във възрастовата група от 6 до 12 години не се констатира наличие на левкоцити в слюнката. При 8.33% от изследваните в групата е отчетена най-високата концентрация на левкоцити в слюнката, а именно 75-500 WBC/μL. Най-голям е делът, 29.18% , на участниците с количество на бели кръвни клетки в слюнката в диапазона 25-75 WBC/μL. Без данни за левкоцити в слюнката са 30.43% от здравите деца на възраст между 6 и 12 години. Същият е процентният дял на изследваните в групата лица с отчетена концентрация на левкоцити в слюнката 25 WBC/μL. Сред доминираща част от участниците, 34.78% от всички деца в групата, е установена концентрация на левкоцити в слюнката 75-100 WBC/μL.

Минимална стойност на индекса PLI=1.00 се констатира сред 5.88% от децата с диагностициран пиелонефрит на възраст от 13 до 18 год. Същият е процентният дял и на максимално отчетената стойност PLI=2.36. При доминиращия сегмент от пациентите в тази група, а именно 17.66% от всички страдащи от пиелонефрит на възраст между 13 и 18 години, PLI=1.36. Минимална отчетена стойност на индекса PLI=0.59 се констатира сред 25.00% от клинично здравите деца във възрастова група от 13 до 18 години. Същият е процентният дял и на регистрираната максимална стойност PLI=2.14. Минимална стойност на индекса GI=0.77 е регистрирана сред 5.88% от децата с пиелонефрит на възраст от 13 до 18 год. Процентният дял на максимално отчетената стойност GI=1.91 възлиза на 5.88%. При доминиращия сегмент от пациентите в тази група, а именно 11.80% от всички страдащи от пиелонефрит на възраст между 13 и 18 години, GI= 1.46. Минимална отчетена стойност на индекса GI=0.32 се констатира сред 25.00% от клинично здравите деца във възрастова група от 13 до 18 години. Същият е процентният дял и на регистрираната максимална стойност GI=1.63. Минимална стойност на индекса на G. Delanghe, 0, не е отчетена сред пациентите на възраст между 13 и 18 години с диагностициран пиелонефрит. Минимална за групата се явява стойност на този индекс 1, отчетена сред 29.41% от децата. Максимална стойност на индекса, 3, е налице при 41.18% от всички участници. Междинна стойност 2 е регистрирани сред 29.41% от децата в групата. Относно индекса на G. Delanghe et al. при клинично здрави деца във възрастовата група от 13 до 18 години се констатира, че е еднакъв процентният дял, а именно 25%, на лицата в групата със стойност на индикатора съответно 0, 1, 2, и 3.

По отношение на индикатора кръв в слюнката повече от половината от децата с пиелонефрит във възрастовия диапазон от 13 до 18 години, а именно 52.94% от тях, се характеризират с най-високата концентрация, 250 RBC/μL. Липса на кръв в слюнката е верифицирана сред 5.88% от пациентите в групата. Сред половината от здравите деца на възраст от 13 до 18 години е констатирана липса на кръв в слюнката. При останалите 50% от представителите на групата е регистрирано съдържание на кръв в слюнката 50 RBC/μL. Не се констатира наличие на левкоцити в слюнката при 5.88% от болните от пиелонефрит на възраст между 13 и 18 години. Най-висока е концентрацията на левкоцити в слюнката, а именно 75-

500 WBC/μL, сред 23.53% от изследваните в групата. Сред най-голяма част от тези деца, 35.29% от тях, количеството на левкоцитите в слюнката е в диапазона 25-75 WBC/μL. При половината от здравите деца във възрастовия диапазон от 13 до 18 години е отчетена концентрация на бели кръвни клетки в слюнката 25 RBC/μL. Сред останалите 50% от изследваните деца в групата е установено съдържание на левкоцити в слюнката 75-100 RBC/μL.

ОБСЪЖДАНЕ

Слюнката в качеството на биологична среда може да допринесе за скрининга на някои заболявания, оценка на риска, преценка на наложителността от интервенции, прогноза за отключването на рецидиви, прогнозируемост на изходното състояние на организма (18,24,25). Слюнката се насища с бели кръвни клетки предимно чрез обмен с кревикуларната течност. Броят на левкоцитите в слюнката варира при различните индивиди, както и при всеки организъм в рамките на деня. Klinkhammer е стандартизирал методиката на колекциониране и изброяване на левкоцитите в слюнката. Raeste и сътрудници потвърждават ролята на левкоцитите като маркер за възпалителен процес в устната кухина. В контекста на проучвания осъществени и от други автори, Johan K.M. Aps и съавтори, гингивитът се асоциира с повишена стойност на левкоцити в слюнката (26). Други изследователи също проучват и потвърждават връзката на концентрацията на левкоцити в слюнката с интензитета на зъбния кариес и гингивалните възпалителни заболявания (26,27). Сред пациенти в детска възраст, страдащи от хронична бъбречна недостатъчност, се констатира занижена клинична манифестация на активни кариозни лезии в условия на умерени и тежки форми на гингивално възпаление. Патологичните находки, ангажиращи компонентите на пародонталния апарат, се асоциират със завишените стойности на урея не само на системно ниво, но и локално в слюнчен субстрат, което е предиспозиращ фактор за интензивно абнормно натрупване на плака и зъбен камък, респ. влошаване на гингивалното здраве (28,29,30,31).

Напредъкът в диагностицирането въз основа на слюнчени субстрати зависи и от възможностите за клинична утилизация на макромолекули и нискомолекулни компоненти. Вариации в някои слюнчени параметри, установени при специфични патологични условия, са били съпоставени с динамичните колебания в стойностите на тези индикатори в кръвта и други телесни течности (32,33,34,35). Екстензивните мащаби на развитие на различни научни направления - геномика, транслационна медицина, протеомика, метагеномика, както и изучаване спецификите на метаболизма, паралелно с развитието на информационните технологии и инструментите за статистически анализ, има за резултат установяването на специфични биомаркери с оглед разпознаването на определени заболявания (32,33,34,36). Инфекциозните заболявания на отделителната система, вкл. пиелонефритът, носят характеристиките на възпалителен процес, чието овладяване изисква адекватна терапевтична намеса. Антибиотиците от групата на пеницилините и цефалоспорините са първо средство на избор, в съчетание с антипиретици и НСПВС. Проучване сочи, че амоксицилинът, прилаган в периода на ранното детство, може да предизвика нарушение в минерализацията на емайла на постоянните зъби (37). Констатираните морфологични изменения варират в широк диапазон - от минимална загуба на емайла във вид на изолирани, единични резки, точки, бразди и ямки, до генерализирани участъци от деминерализирана грапава, порьозна, шуплеста или напукана емайлова повърхност. Хистологичният анализ представя амелобласти без адекватна организация, с повишено количество вакуоли в цитоплазмата и леко удължени, с намалена кондензация ядра. Дозозависимият ефект на амоксицилина върху амелобластите се отразява негативно върху пълноценната им функция, особено в етапа на минерализация и последваща матурация, причинявайки коли-

чествени и/или качествени хипоминерализационни дефекти (38). Други автори идентифицират инфекциозните заболявания в детска възраст и излагането на децата на разнородни токсини от околната среда в качеството на етиологични фактори за появата на демаркационни зони на нарушен опацитет по емайловата повърхност, често асоциирани с данни за емайлова хипоплазия. Дифузните участъци с нарушена прозрачност и гладкост корелират с употребата на антибиотици от пеницилиновата група (амоксицилин) в условия на значителна продължителност и честота на прием (39). Рискът от медикаментозно асоциирани смущения в архитектониката и морфологичните характеристики на твърдите зъбни тъкани в условия на възпалително заболяване, вкл. инфекции на пикочните пътища, корелира с предразположеност към абнормно плакообразуване и плаконатрупване, респ. към отключване и авансиране на гингивално заболяване. При изготвянето и приложението на клиничните протоколи, с оглед реализиране на контрол и ефективно лечение на възпалителния процес, ангажиращ гингивалната тъкан (40,41), не бива да се неглижира степента на кооперативност от страна на пациентите в различните възрастови периоди на детството, както и склонността за колаборативно отношение на родителите, играещи възлова роля в контекста на мениджмънт на гингивалните заболявания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сред болните от пиелонефрит маркерът кръв в слюнката има отношение към степента на гингивално възпаление. Концентрацията на левкоцити в слюнката се асоциира с интензитета на гингивалните възпалителни заболявания. Верифицирана е значимостта на индикаторите PLI и GI в качеството им на предиктори на инфламаторния процес, засягащ венечната тъкан сред деца с диагностициран пиелонефрит.

ЛИТЕРАТУРА

1. 1Devarajan, P. Acute kidney injury in children: clinical features, aetiology, evaluation and diagnosis. // http://www.uptodate.com
2. Близнакова, Д. Педиатрия за стоматолози. Варна, 2010. с. 227-272. ISBN 978-954-92506-5-7.
3. Иванов, Иван. Вътрешни болести. Обяснителни записки или един практичен подход към тяхната диагностика и лечение. София-Москва, Pensoft, 2005, с. 221-296. ISBN 954-4
4. Palazzi, D. L., J. R. Campell. Acute cystitis in children older than two years and adolescents. // http://www.uptodate.com
5. Херолд, Герд. Вътрешни болести. Ч. II. София, МИ „Шаров", 2011. с. 182-233.
6. Malamud, D. Salivary diagnostics: the future is now. // J Am Dent Assoc, 137, 2006, 284-286.
7. Nunes, L. A. S., S. Mussavira, O. Sukumaran. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. // Biochem Med (Zagreb), 25, 2015, 2, 177–192.
8. Sun, F., E. J. Reichenberger. Saliva as a source of genomic DNA for genetic studies: review of current methods and applications. // Oral Health Dent Manag, 13, 2014, 217–22.
9. Jingyi, L., D. Yixiang. Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring.// Oral Oncol, 48, 2012, 569–577. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.01.021
10. Nunes, L. A. S., R. Brenzikofer, D. V. Macedo. Reference intervals for saliva analytes collected by a standardized method in a physically active population. // Clin Biochem, 44, 2011, 1440–1444. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.09.012 642-238-X
11. Marley, G., D. Kang, E. C. Wilson et al. Introducing rapid oral-fluid HIV testing among high risk populations in Shandong, China: feasibility and challenges. // BMC Public Health, 14, 2014, 422. Doi: 10.1186/1471-2458-14-422.
12. Cardoso, E. M. L., A. L. Arregger, O. R. et al. Assessment of salivary urea as a less invasive alternative to serum determinations. //

Scand J Clin Lab Invest, 69, 2009, 330–334. Doi: 10.1080/00365510802588076.

13. Soukup, M., I. Biesiada, A. Henderson et al. Salivary uric acid as a noninvasive biomarker of metabolic syndrome. // Diabetol Metab Syndr, 4, 2012, 14. Doi: 10.1186/1758-5996-4-14.

14. Kaufman, E., I. B. Lamster. The diagnostic applications of saliva- a review. // Crit Rev Oral Biol Med, 13, 2002, 197–212. Doi: 10.1177/154411130201300209.

15. De LaPeńa, D.L.V.A., P. D. Dios, R. T. Sierra. Relationship between lactate dehydrogenase activity in saliva and oral health status. // Arch Oral Biol, 52, 2007, 911–915. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2007.04.008;

16. Kibayashi, M., M. Tanaka, N. Nishida et al. Longitudinal study of the association between smoking as a periodontitis risk and salivary biomarkers related to periodontitis. // J Periodontol, 78, 2007, 859–67. Doi: 10.1902/jop.2007.060292.

17. Papacosta, E., G. P. Nassis. Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science. // J Sci Med Sport, 14, 2011, 5, 424–34. Doi: 10.1016/j.jsams.2011.03.004.

18. Nunes, L. A., D. V. Macedo. Saliva as a diagnostic fluid in sports medicine: potential and limitations. // J Bras Patol Med Lab, 49, 2013, 247–255. Doi: 10.1590/S1676-24442013000400003.

19. Борисова-Папанчева Цв., Панов Вл., Георгиева Сл. ВИДОВЕ МАТРИЧНИ СИСТЕМИ, ИЗПОЛЗВАНИ В ДЕНТАЛНАТА МЕДИЦИНА. Варненски медицински форум. 2017. 6/1: 54-64.

20. Борисова-Папанчева Цв., Занева Д., Георгиева Сл. Възстановяване на зъби след проведено ендодонтско лечение –предимства и недостатъци на различните техники. Онлайн списание на Български зъболекарски съюз 1/2017: 50-61.

21. Borisova-Papancheva Ts., Svetlozarova Sl. Conservative management of periapical lesions of endodontic origin - a review of the different techniques. Scripta Scientifica Medicinae Dentalis. 2018. 4/2: 7-14.

22. Patil, P. B., B. R. Patil. Saliva: A diagnostic biomarker of periodontal diseases. // J Indian Society of Periodontology, 15, 2011, 4, 310-317.

23. Moosani, A. Evaluation of Oral Neutrophil Levels as a Quantitative Measure of Periodontal Inflammatory Load in Patients with Special Needs. A thesis submitted in conformity with the requirements for the Degree of Masters of Science, Graduate Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Toronto, 2012.

24. Owen-Smith, B., J. Quiney, J. Read. Salivary urate in gout, exercise, and diurnal variation. // Lancet, 351, 1998, 1932. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)78616-5.

25. Rehak, N. N., S. A. Cecco, G. Csako. Biochemical composition and electrolyte balance of "unstimulated" whole human saliva. // Clin Chem Lab Med, 38, 2000, 335–43.

26. Aps, J. K.M., K. Van den Maagdenberg, J. R. Delanghe et al. Flow cytometry as a new method to quantify the cellular content of human saliva and its relation to gingivitis. // Clinica Chimica Acta, 321, 2002, 35–41.

27. Bimstein, E., P. A. Small, I. Magnusson. Leucocyte Esterase and Protein Levels in Saliva, as Indicators of Gingival and Periodontal Diseases in Children. // Pediatric Dentistry, 26, 2004, 310-315.

28. Esmaeeli A., M. Esmaeeli, M. Ebrahimi, A. Nasehi, Association between oral findings and laboratory tests in children and adolescents undergoing dialysis: A cross-sectional study. J Clin Exp Dent. 2018 May; 10(5): e462–e468. doi: 10.4317/jced.54470

29. Anuradha BR, Katta S, Kode VS, Praveena C, Sathe N, Sandeep N, et al. Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: A clinical and biochemical study. J Indian Soc Periodontol 2015; 19:297-303.

30. Ithar kareem salim et al. Oral findings, salivary creatinine and urea levels in CKD patients on hemodialysis and on conservative treatment. J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 10(12), 2018, 3299-3304; ISSN: 0975-1459;

31. Morozova, N.S., Mamedov, A.A., Morozova, O.L., Maslikova, E.A., Elovskaya, A.A., Changes in the dentoalveolar system in

children with chronic kidney disease. Pediatriya - Zhurnal im G.N. Speranskogo

32. 32. Fábián, T. K., P. Fejérdy, P. Csermely. Salivary genomics, transcriptomics and proteomics: the emerging concept of the oral ecosystem and their use in the early diagnosis of cancer and other diseases. // Curr Genomics, 9, 2008, 11–21. Doi: 10.2174/138920208783884900.

33. Lee, J. K., P. D. Williams, S. Cheona. Data mining in genomics. // Clin Lab Med, 28, 2008, 145–66. Doi: 10.1016/j.cll.2007.10.010.

34. Nagler, R. M., I. Klein, N. Zarzhevsky et al. Characterization of the diferentiated antioxidant profile of human saliva. // Free Radic Biol Med, 32, 2002, 268–77. Doi: 10.1016/S0891-5849(01)00806-1.

35. Rai, B., S. Kharb, R. Jain et al. Salivary vitamins E and C in oral cancer. // Redox Rep, 12, 2007, 163–4. Doi: 10.1179/135100007X200245;

36. Ravi Banavar, S. R., G. S. Vidya. Diagnostic efficacy of saliva for dengue- A reality in near future? A piloting initiative. // J Clin Diagn Res, 8, 2014, 229–232.

37. Mihalaş, E., L. Matricala, A. Chelmuş et al. The Role of Chronic Exposure to Amoxicillin/Clavulanic Acid on the Developmental Enamel Defects in Mice. // Toxicol Pathol, 44, 2016, 1, 61-70.Doi: 10.1177/0192623315610822.

38. Russell, M. W., G. Hajishengallis, N. K. Childers et al. Secretory immunity in defence against cariogenic mutans streptococci. // Caries Res, 33, 1999, 4-15.

39. Arrow, P. Risk factors in the occurrence of enamel defects of the first permanent molars among schoolchildren in Western Australia. // Community Dent Oral Epidemiol, 37, 2009, 5, 405-15. Doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00480.x.

40. Sinyaeva, M.L., Kozlova, N.S., Mamedov, Ad.A., Berezin, A.N., Vasilchenko, S.Yu., Volkova, A.I., Loschenov, V.B., Method of autofluorescence diagnostics for detecting premorbid conditions of inflammatory periodontium tissue diseases. Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE.

41. Sinyaeva, M.L., Mamedov, Ad.A., Lervkin, V.V., Kharnas, S.S., Volkova, A.I., Loschenov, V.B., Berezin, A.N., Kiselev, G.L., Optimization of parodontium tissue irradiation method for fluorescent diagnostic (FD) and photodynamic therapy (PDT). Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering;

Адрес за кореспонденция:
Сирма Ангелова
Факултет по дентална медицина
Медицински университет-Варна
бул. Цар Освободител 84
9000 Варна
e-mail: dsirma_angelova@abv.bg

РАБОТА С НАРКОЗАВИСИМИ ПАЦИЕНТИ – ЗНАЧЕНИЕ, РАЗПОЗНАВАНЕ И МЕНИДЖМЪНТ

Христиана Маджова, Симеон Чоканов

Катедра по консервативно зъболечение и орална патология, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

WORKING WITH ADDICTED PATIENTS - MEANING, RECOGNITION AND MANAGEMENT

Christiana Madjova, Simeon Chokanov

Department of Conservative Dental Treatment and Oral Pathology, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Днес злоупотребата с наркотици е често срещана и се увеличава непрекъснато. Зависимостта към тях се среща обикновено сред по-младите хора. Рискът при работа с наркозависими пациенти е голям.*

Цел: *Целта е да се направи анализ на рисковете, значението и насоките в мениджмънта при работа с наркозависими индивиди, което определя подхода и особеностите при лечението им.*

Материал и методи: *Направен е критичен анализ на наличната научна литература за последните 10 години. Анализирани са и са сравнени резултатите от статии, публикувани в Pubmed, Google Scholar, PubMed Central и ScienceDirect. Направено е собствено проучване сред 47 пациенти на метадоново лечение.*

Резултати: *Пристрастяването към опиати, най-често хероин, е една от формите на злоупотреба с наркотици, която се счита за потенциално най-вредна. Други често използвани наркотични вещества са стимулантите амфетамини, кокаин и мет-амфетамини. Зависимите индивиди водят хаотичен начин на живот, не обръщат внимание на храненето, здравето и личната си хигиена, в т.ч. и на оралната. Много често употребяващите наркотици са изложени на големи рискове, като предозиране, инфекциозни заболявания и последващи усложнения от нелекуване.*

Заключение: *Необходим е правилен подход към наркозависимите индивиди за защита на лекарите и пациентите и с оглед постигането на по-добро физическо, психическо и емоционално,*

ABSTRACT

Introduction*: Drug abuse is common and is on the rise. Addiction usually occurs among younger people. The risk of dealing with drug addicts is high.*

Aim*: The purpose is to analyze the risks, importance and guidelines in management when dealing with drug addicted individuals, which determines the approach and specifics of their treatment.*

Materials and Methods: *A critical analysis has been made on the available scientific literature over the past 10 years. The results of articles published in Pubmed, Google Scholar, PubMed Central, and ScienceDirect were analyzed and compared. Our own study was conducted among 47 patients on methadone treatment.*

Results: *Opiate addiction, most commonly heroin, is one of the forms of drug abuse that is considered to be potentially harmful. Other commonly used drugs are the stimulants amphetamines, cocaine and methamphetamines. Dependent individuals lead a chaotic lifestyle, neglecting nutrition, health and personal hygiene, incl. oral hygiene. Very often, drug users are at great risk, such as overdose, infectious diseases and subsequent complications of non-treatment.*

Conclusion*: A proper approach to drug addicts is needed to protect doctors and patients, and in order to achieve a better physical, mental and emotional, incl. oral health. Recognizing drug addicts and treating them properly are key points in good management.*

в т.ч. и орално здраве. Разпознаването на наркозависимите пациенти и правилното им третиране са ключови моменти в добрия мениджмънт.

Ключови думи: *наркозависими, значение, разпознаване, мениджмънт*

Keywords: *drug addicts, importance, recognition, management*

ВЪВЕДЕНИЕ

Наркотиците са химични вещества, които оказват влияние върху физическите, психическите и социалните функции на човек, като ги променят в различни аспекти (8). Употребата и злоупотребата с наркотични вещества е често срещана и нараства в последните години. Това е социално значим проблем в световен мащаб (8).

Най-често потребителите са млади хора. Все по-често различни медицински специалисти са въвлечени в превантивни и терапевтични дейности, свързани с пациенти, зависими от наркотични вещества. Рискът при работа с наркозависими пациенти е голям. Професионалната подготовка и информираност на отделните лекари е на различно ниво. Това налага обобщаване на проблема и свързаната с него орална и общосоматична патология (2).

ЦЕЛ

Целта на това изследване е да се разгледат усложненията при работата и лечението на наркозависимите пациенти, наличните здравни услуги и бариерите, които тези пациенти имат в здравната промоция.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изготвен е анализ на научната литература по проблеми, свързани с оралното здраве, изследванията и мениджмънта на наркозависими пациенти, посещаващи дентални практики за период от 10 години, публикувани в базите данни PubMed, Google Scholar, PubMed Central, Web of Science, Scopus и ScienceDirect.

Направено е и наше проучване сред 47 наркозависими пациенти, лекувани с метадон. Преди изследването са попълнили информирано съгласие и анонимна анкета. По-голямата част от тях са лекувани в МБАЛ „Света Марина" ЕАД - Катедра по психиатрия и медицинска психология, а амбулаторно са проследени в ДКЦ „Света Марина" ЕООД – Варна.

РЕЗУЛТАТИ

Злоупотребата с наркотични вещества може да доведе до редица здравословни проблеми, свързани с оралната лигавица и твърдите зъбни тъкани (4). Пристрастяването към опиати, най-често хероин, е една от формите на злоупотреба с наркотици, която се води като потенциално най-вредна. Другите наркотични вещества, които са често използвани, са стимуланти, като амфетамини, кокаин и метамфетамини. Зависимите индивиди водят хаотичен начин на живот, не обръщат внимание на храненето и здравето си, включително и оралното. Много често те са изложени на големи рискове – предозиране, инфекциозни заболявания, както и усложнения от нелекуване.

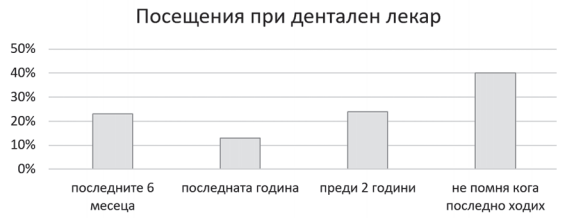
При преглед на пациенти на метадонова терапия наблюдавахме висока честота на зъбния кариес. При анкетирането им установихме, че това най-вероятно се дължи на техните хранителни навици и честата употреба на сладки храни, както и занижената им орална хигиена. Литературните данни сочат, че малнутрицията при наркозависими е причина за появата на ангуларен хейлит, кандидози и глосодиния (7).

При голяма част от изследваните установихме, че болката е замаскирана от опиатите. По този начин заболяванията в уст-

ната кухина остават незабелязани, респ. неразпознати. При много от пациентите се наблюдават допълнителни заболявания като хепатит В и С. Според някои автори някои пациенти могат да посещават денталните лекари с цел да си набавят аналгетици (3,5).

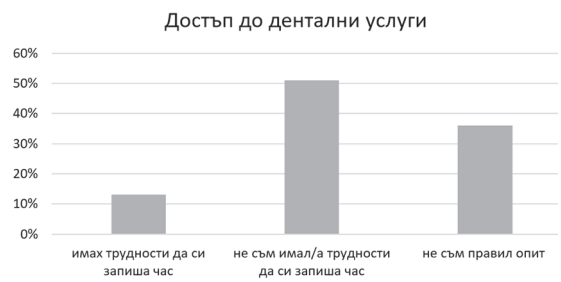
Проведохме тази анонимна анкета сред наркозависимите пациенти, лекувани в МБАЛ „Света Марина" ЕАД и проследявани в ДКЦ „Света Марина" ЕООД, с оглед изясняване на тяхната нагласа за лечение и как денталните лекари биха се справили с техните проблеми.

На въпроса дали пациентите са ходили на преглед при дентален лекар в последните шест месеца само 23.4% от респондентите (11) отговориха положително, 12.76% (6) посочиха, че не са ходили на зъболекар през последната година, 23.4% (11) - не са ходили през последните 2 години, а 40.42% (19) - не помнят кога последно са били на преглед в дентален кабинет (Фиг. 1).



Фиг. 1. Колко често наркозависимите посещават дентален лекар

Относно достъпа до дентални услуги и трудности при лечение – 6 (12.76%) посочиха, че са имали проблеми, 51.06% (24), че не са имали проблеми, а 36.17% (17) са отбелязали, че не са правили даже опит да си запишат час и да посетят дентален лекар (Фиг. 2).



Фиг. 2. Достъп до дентални услуги и срещат ли трудности при лечение

Анкетираните наркозависими пациенти бяха помолени да отговорят на въпроса дали са имали проблеми с денталното си здраве през изминалата година и дали са се консултирали със стоматолог.

Отговорите, които получихме, могат да се обобщят така: почти 1/5 от наркозависимите, т.е. 19.14% (9), съобщават, че не са имали оплаквания; 80.85% (38) пациенти съобщават, че са изпитвали дискомфорт в устата и са имали някакъв проблем – болка или кариес. Някои от респондентите са отговорили, че са имали няколко оплаквания (Табл. 1). От тях само 21% (8) са потърсили помощ от дентален лекар, другите са игнорирали проблема.

Табл. 1. Проблеми, които самите пациенти отчитат относно денталното си здраве

Дентални проблеми	
Зъбобол	32
Кариес	23
Паднала обтурация	11
Скърцане със зъби	11
Кървене на венците	18
Загуба на зъб	17
Нямал/а съм оплакване	9
Консулт с дентален лекар при наличие на проблем	
Да, ходих при зъболекар	8 (21%)
Не съм ходил/а	38 (79%)

ДИСКУСИЯ

В рамките на България, данните сочат, че общо 0.4% от общото население на страната е употребявало някакъв опиоид (хероин, морфин, метадон и т.н.) поне веднъж в живота си, което изразено числово означава, че около 2000 души на възраст между 15 и 64 години са употребявали поне веднъж в живота си опиоид (1).

Мнозинството от опитващите дрога не продължават и не развиват зависимост. Фактори, които оказват влияние върху индивида за направения избор, са семейството и личното изградено умение за избор. Някои от експериментиращите преминават в следващата фаза – на активно тър-

сене. На този етап употребяващите са сигурни, че се контролират. Ако търсенето на наркотични вещесва се задълбочи и стане активно, употребата им измества другите жизнени интереси и ценности (2). Употребата се превръща в злоупотреба и се появяват психологическите и социални проблеми. Това е пътят към зависимостта.

Злоупотребяващите с наркотични вещества са обикновено хора от по-ниски прослойки на обществото, но не винаги. Лошото хранене при тези пациенти е почти тенденция. Наблюдава се прием на нездравословни храни с много захари и калории (11). Друга тенденция е липсата на доходи, което прави денталното лечение неприоритетно. Пациентите са недисциплинирани, водят хаотичен начин на живот, което прави редовното им лечение невъзможно (13).

Оралните и дентални проблеми са сред най-разпространените здравословни проблеми при пристрастените към наркотици (10). Злоупотребата с наркотици има както директно, така и индиректно влияние върху оралното здраве. То може да се обостри и индиректно чрез лошия начин на живот на потребителите на наркотици (15).

Данните, които получихме, показват, че злоупотребяващите рядко имат 6-месечни прегледи, както и по-рядко ходят при дентален лекар. Много често, дори при наличие на проблем, те го неглижират. Анкетата показа ясно кои са проблемите при наркозависимите у нас, както и за отказа им от лечение при дентален лекар. Резултатите корелират с други проучвания.

Много често наркозависимите срещат трудности при желание за лечение и достъп до дентални услуги. Според изследване на Dawkes M и съавт. денталните лекари имат отрицателна нагласа към пациентите, които употребяват наркотични вещества (6). Понякога пациентите прибягват към лъжата, за да скрият проблемите, които имат, заради социалната стигма относно злоупотребата с вещества.

Денталните лекари трябва да разпознават симптомите на наркотичната зависимост, да бъдат подготвени и да знаят как да реагират при такъв тип пациенти. От изключителна важност е лекарите да бъдат имунизирани за хепатит А и В.

Според Shekarchizadeh H. проблем е и липсата на всеобхватни познания сред денталните специалисти относно важността и необходимостта от проучвания, както и опасността от предаване на вируси като хепатит и ХИВ по време на лечение (15).

По данни на Robinson PG предотвратяването и лечението на денталните заболявания сред наркоманите може да улесни тяхното рехабилитационно лечение и да спомогне за възстановяването от тази зависимост (12).

В по-голямата част от света липсват адекватни програми за здравеопазване при наркозависими индивиди. Това е бариера пред пациентите за орална здравна промоция – както за изследване, така и за лечение. Shekarchizadeh H. посочва, че липсват и специализирани клиники, както и протоколи за оценка на оралните заболявания и усложнения при тази група пациенти (15).

Независимо от причините, които водят до влошеното дентално здраве на наркозависимите, то е неоспорим факт. За доброто и качествено лечение на тези пациенти е необходима колаборация между денталните лекари и лекарите от други специалности и социалните работници, които се грижат за тях.

В проучване на Scheutz F. и съавт. се посочва, че бивши потребители на наркотични субстанции са били смутени от това как изглежда устата им (14). Според друго изследване, касаещо интравенозни потребители на хероин – тяхната усмивка има негативен ефект върху социалния им живот (9).

Появата на компрометирани пациенти е често срещана. Лекарите по дентална медицина трябва да са добре подготвени, за да ги разпознават и знаят как да предо-

твратят проблемите, свързани с употребата на наркотични вещества.

Важен е и адекватеният мениджмънт на лекарите с тези пациенти, за да се постигне повишаване на физическото, психическото и емоционалното им здраве, за което допринася и доброто им орално здраве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Денталните лекари обикновено имат отрицателна нагласа и нежелание да лекуват наркозависими. От друга страна, самите пациенти рядко са заинтересовани за своето орално здраве, имат ниско ниво на заинтересованост към оралните си проблеми и рядко търсят дентална помощ.

Затова е необходимо изграждането на правилен подход към наркозависимите индивиди за защита на лекарите и пациентите и с оглед постигането на по-добро физическо, психическо и емоционално, в т.ч. и орално здраве. Разпознаването на наркозависимите пациенти и правилното им третиране са ключови моменти в добрия мениджмънт.

БЛАГОДАРНОСТИ

Изказваме нашата сърдечна благодарност към проф. д-р Христо Кожухаров, д.м.н, ръководител на Катедрата по психиатрия и медицинска психология на МУ-Варна за неговата подкрепа при осъществяване на проучването!

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожухаров Х., Ефективност и ефикасност при лечение на зависими пациенти с акцент върху метадонови програми, 2017 Варна, Стено

2. Куценок И., Димитров Г., Злоупотреба и зависимост от психоактивни вещества, София, Фондация „Институт по поведенчески стратегии“ 2004

3. Balevi B, Breen L, Kranowski J The dentist and prescription drug abuse. J Can Dent Assoc 1996; 62: 56–60.

4. Bullock K Dental care of patients with substance abuse. Dent Clin North America 1999; 43: 513–526

5. Crossley H L Management of the active or recovering chemically dependent dental patient. MSDA Journal 1996; 39: 85–86.

6. Dawkes M,Sparkes S,Smith M. Dentists'responses to drug misusers. Health Trends, 1995; 27(1): 12-4

7. Freidlander A H, Gorelick D A Dental management of the cocaine addict. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988; 65: 45–48.

8. Fudin H. R., Babin J. L., Hong L. T., et. al., Drugs of Abuse, Journal Side Effects of Drugs Annual, 2018, 40 (4): 29-89

9. Madinier I,Harrosch J,Dugourd M,Giraud-Morin C,Fosse T. The buccal-dentalhealth of drug addicts treated in the University hospital centre in Nice. Presse Med, 2003; 32 (20):919-23

10. Metsch LR,Crandall L,Wohler-Torres B,MilesCC,Chitwood DD,McCoy CB. Metand unmet need for dental services among ac-tive drug users in Miami, Florida. J Behav Health Serv Res, 2002; 29 (2): 176-88

11. Molendijk B, Ter Horst G, Kasbergen M, Truin G J, Mulder J Dental health in Dutch drug addicts. Community Dent Oral Epidemiol 1996; 24: 117–119.

12. Robinson PG,Acquah S,Gibson B. Drug users: oral health-related attitudes and behav-iours. Br Dent J, 2005; 198 (4): 219-24.

13. Scheutz F Five-year evaluation of a dental care delivery system for drug addicts in Denmark. Community Dent Oral Epidemiol 1984; 12: 29–34.

14. Scheutz F.Dental habits, knowledge, andattitudes of young drug addicts. Scand J Soc Med, 1985; 13 (1): 35-40

15. Shekarchizadeh H., Khami M., Mohebbi S. et al. Oral Health of Drug Abusers: A Review of Health Effects and Care, Iranian J Publ Health, Vol. 42, No.9, Sep 2013, pp.929-940

Адрес за кореспонденция:
Христиана Маджова
Факултет по дентална медицина
Медицински университет-Варна
бул. Цар Освободител 84
9002 Варна
e-mail: christiana.madjova@gmail.com

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ И НАСОКИ ЗА КОРЕКТНО ЦВЕТООПРЕДЕЛЯНЕ В ДЕНТАЛНАТА МЕДИЦИНА

Радостина Василева

Катедра по дентално материалознание и пропедевтика на протетичната дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

BASIC PRINCIPLES AND GUIDELINES FOR CORRECT COLOR DETERMINATION IN DENTISTRY

Radostina Vasileva

Department of Dental Material Science and Propedeutics of Prosthetic Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Съвременната денталната медицина се определи като дисциплина, съчетаваща в себе си и медицинския аспект, и естетичния външен вид. В зоната на усмивката естетичната дентална медицина разглежда три основни компонента на зъбите: цвят, форма и позиция. Принципите за възпроизвеждане на цветовете са основна задача за лекарите по дентална медицина.*

Цел: *Целта на тази статия е да се разгледат основните принципи и насоки за коректно определяне на цвят на зъбите при класическия визуален метод чрез разцветка.*

Материали и методи: *Проведено е литературно проучване до началото на 2019 г. Информацията се събра по ръчен и електронен път, като са използвани научните бази данни на PubMed, ResearchGate и др.*

Резултати: *Окото е чувствителен орган, но негов недостатък е умората и субективният компонент на визуалното възприятие. Цветоопределянето в денталния офис е комплексна задача, която е подчинена на няколко основни правила: коректно осветление, здравето на зрителния анализатор на лекарите по дентална медицина и др.*

Заключение: *Повечето дентални кабинети са оборудвани с осветление, което невинаги отговаря на определените стандарти. Във всички случаи при умора на окото е необходимо и инструментално определяне на цвят на зъбите.*

ABSTRACT

Introduction: *Contemporary dentistry is defined as a discipline combining the medical aspect and the aesthetic look. In the smile area, aesthetic dental medicine examines three major components of tooth: color, shape, and position. The principles of color reproduction are a basic task for dentists.*

Aim: *The purpose of this article is to review the basic principles and guidelines for correct determination of tooth color using the classic color vision method.*

Materials and Methods: *A literature review was conducted focusing on materials published by early 2019. The information was collected manually and electronically using the scientific databases of PubMed, ResearchGate, etc.*

Results: *The eye is a sensitive organ, but its disadvantage is fatigue and the subjective component of visual perception. Color determination in the dental office is a complex task that is subject to several basic rules: correct lighting, the optic health of the dentist, color, etc.*

Conclusion: *Most dental offices are equipped with lighting that does not always meet certain standards. In case of eye fatigue, an instrumental determination of tooth color is also required.*

Ключови думи: *цветоопределяне на зъбите, протокол, дентални разцветки, естетични аспекти в денталната медицина, светлина*

Keywords: *tooth color, protocol, dental shade, aesthetic aspects in dental medicine, light*

ВЪВЕДЕНИЕ

Съвременната денталната медицина се определя като дисциплина, съчетаваща в себе си и медицинския аспект, и естетичния външен вид. В зоната на усмивката естетичният аспект на дентална медицина разглежда три основни компонента на зъбите: цвят, форма и позиция на зъбите. Принципите за определяне и възпроизвеждане на цветовете са задължително изискване и основна задача за лекарите по дентална медицина.

Цветоопределянето е част от рутинни клинични процедури, свързани с частични и цялостни консервативни и протетични възстановявания, избора на полупрозрачни или непрозрачни брекети, проследяване на цветовото изменение на прозрачни еластични ортодонтски лигатури в устната кухина и др. Съществен и важен етап в денталните процедури заема определянето на цветовете на зъбите при комуникацията между дентален лекар и зъботехник. Това е и причина класическата проблематика за коректно цветоопределяне в денталната медицина да е значима в ежедневната практика на денталния лекар. Класическите методи за определяне на цвят са с помощта на зрителният анализатор и денталната разцветка. Често, вследствие на различни фактори, визуалният метод води до грешки, които значително утежняват ежедневната работа на лекариите по дентална медицина.

ЦЕЛ

Статия има за цел да направи актуален прочит и да систематизира основните принципи и насоки за коректно определяне на цвят на зъбите при класическия визуален метод чрез дентална разцветка.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Бе проведено литературно проучване до началото на 2019 г. Информацията се събра по ръчен и електронен път, като се използваха научните бази данни на PubMed, ResearchGate, Sciance Direct, Google Scholar и други. Бяха анализирани данни от над 50 литературни източника както на английски, така и на български език. Научното проучване се проведе по зададени ключови думи: цветоопределяне на зъбите, протокол, дентални разцветки, естетични аспекти в денталната медицина, светлина и др. Подбрани бяха 20 пубикации: статии, монографии и учебници, които допълнително се селектираха по заглавие, година на публикуване, резултати и заключения.

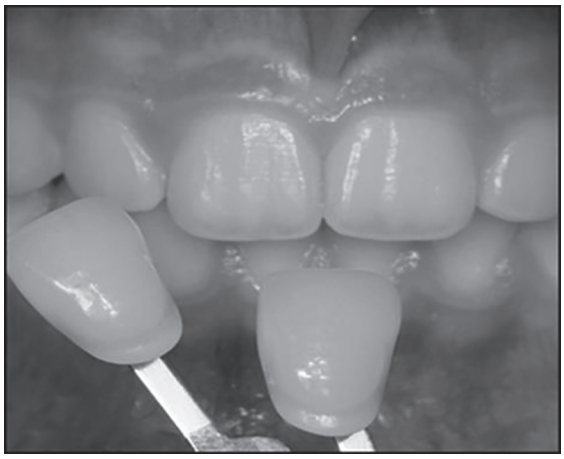
ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР И РЕЗУЛТАТИ

Цветът и цветоопределянето се приемат като психо-емоционален феномен. Неслучайно цветът е първият филогенетичен елемент в човешката природа и неслучайно жените имат по-добра цветова аналитична способност от мъжете. Множество проблеми, свързани със светлината и цветоопределянето в денталната медицина, предизвикват полемика, затруднения и въпроси, които са актуални и днес. Въпреки че окото е чувствителен орган, негов недостатък е умората и субективният компонент на визуалното възприятие (1,2,3,4).

Обичайното цветоопределяне чрез зрителна комуникация между пациент, дентален лекар, дентален асистент и зъботехник реално е незадоволително. Според Chao-Hua, L. et al. най-често в денталната медицина определяне на цвят и нюанс се осъществява визуално чрез разцветка, очи, а информацията се записва на на хар-

тиен носител (3). В проучване от Rodrigues, 75% от денталните лекари изпитват затруднение при тези измервания (3, 4). В резултат на факторите: часово време, осветление, възраст, пол, облекло, визуално възприятие и др., съществува значителен риск от грешки (2,5,6,7,8).

Протоколът при цветоопределяне по класическия визуален метод разчита основно на зрителното възприятие на лекаря по дентална медицина. За целта се изисква разцветка (Vita-classic, Chromascope или др., еквивалентни на лабораторната разцветка или тази, с която ще се реставрират зъбите), както и помещение с постоянна светлина. Данните се записват на хартиен носител, но е препоръчително да се използват и фотографски изображения, тъй като те ще са налични по всяко време в денталния офис (Фиг. 1) (8,9,10,11,12).

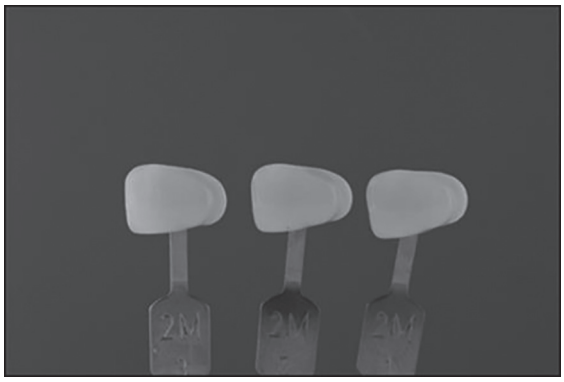


Фиг. 1. Фотографски изображения при избор на цвят с помощта на разцветка

Цветоопределянето в денталния офис е една комплексна задача, която е подчинена на няколко важни правила. На първо място това е наличието на коректно осветление, т. е. светлина, която се доближава до Вашингтонско време на 1 юли, по обед. Измерва се в градуси по Келвин и е със стойност около 5500-6000K. (2,9,10,11,12,13,14) Повечето дентални офиси са оборудвани с луминисцентно осветление, което не отговаря на този стандарт или са с неточно избрано такова. При всички случаи, когато е възможно, цветовете на зъбите трябва да се определят на дневна светлина, което е за предпочитане и трябва да се мисли във тази насока и за такава възможност (1,2).

При наличието на коректно осветление в денталния офис се осигурява база за правилно цветопредаване. Въз основа на лирературния анализ се определиха следните основни насоки и принципи - ако коректният светлинен източник е налице, определянето на цвят в денталният офис при изкуствено осветление трябва да продължи с няколко прости стъпки (9-20):

- Зъбите да бъдат добре почистени и полирани.
- За предпочитане е да бъдат подсушени. Подобна задача изпълнява изображение при кръстосаната поляризация. При нея зъбите изглеждат пресушени или с отнет блясък (Фиг. 2).

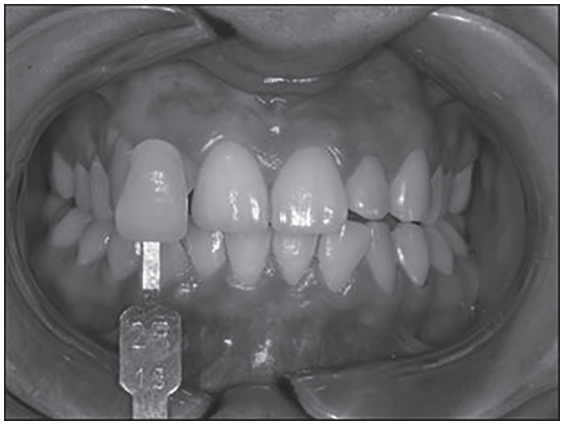


Фиг. 2. Пресушаване на зъбите, наподобяващо кръстосаната поляризация

- Винаги е за препоръчване цветоопределянето да е в началото, преди всички последващи лечебни процедури, когато окото е спокойно и възможността за допускане на грешки е сведена до минимум.
- Всички цветове, които се намират около пациента и могат да променят усещането за коректен цвят, трябва да се отстранят грим, червило, бижута.
- Правилното позициониране на разцветката, под и до зъба, е важно,

както и позицията на наблюдаващия до устата на пациента да позволява сигурно и спокойно определяне при дистанция около 35 см.

- При определянето на цвят да не се взираме за повече от 10 секунди.
- При невъзможност за определяне в рамките на това време се преустановява за около половин минута и се пристъпва наново към определянето на цвят.
- Възможно е в тази пауза да се извършва бързо движение на очите на наблюдаващия нагоре, надолу, вляво и вдясно за опреснявана на структурите на окото.
- Употребата на алкохол, наркотици, транквилизатори значително утежнява правилното цветоопределяне.
- Възможно е в паузата на ненаблюдаване да се гледа сив неутрален цвят.
- Разположението на зъбния еталон до зъбите помага за по-пълно и хармонично разбиране на цветовете (Фиг. 3).



Фиг. 3. Зъбният еталон от разцветката при контрол и избор на цвят на зъбите - позициониран до зъбите след определяне и избор

- При нужда е възможно леко примрежване на погледа, за да дефокусираме, ако има съмнения за определен цвят, те се изясняват.
- Крайното определяне на цвят може да се извърши под различен ъгъл и да се помоли за помощ страничен наблюдател.
- Препоръчително е да се избере отложено определяне на цвят или комуникация със зъботехник.

Коректното цветоопределяне изисква фотогрфски умения и необходимост се фотографират зъбите и цветовите водачи от разцветката в мащаб 1:1/1:2 при критични и различни условия на осветление: напр. светкавица (5500 градуса по Келвин), ултравиолетова светлина и естествена дневна светлина (6500 градуса по Келвин). Целта е да се смекчат метамеризма, да се уловят флуоресценция и опалесценция и индивидуални характеристики на зъбите.

Важен момент е тренирането на очите на дентални лекари и зъботехниците. През определен период е нужно да се преминават тестове, за да могат лекарите по дентална медицина се обучават чрез програми и специализирано обучение. Подобни тестове са създадени от различни автори и могат да се решават свободно в интернет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съгласно БДС осветлението в различите видове помещения трябва да отговаря на изискванията по БДС 1786 - 84 „Осветление. Естествено и изкуствено“. ДИН 67 505 – Осветление за дентални кабинети и зъботехнически лаборатории. За да избегнем грешки в цветоопределянето, е необходимо да се спазват стандартите на осветление по БДС. Повечето дентални кабинети са оборудвани с осветление, което невинаги отговаря на този стандарт. Желателно е цветоопределянето да се осъществи и на дневна светлина. Необходимо е да се поддържа оптимално зрително здраве. При всички случаи, ако е налице умора на окото, е необходимо и инструментално определяне на цвят на зъбите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров, Н. Фундаментална теория на цветовете, София, 2012, 20-120.
2. Коларов, Р, Василева Р, Николов Н, Ръководство по дентална фотография-

Част- История на фотографията, София, 2018,20-56.

3. Chao-Hua Liang1and col. Stability and reproducibility of an amateur digital camera for dental photography, J Dent Sci 2007, Vol 2, No 3 [Pub Med.]
4. Chu S, Devigus A, Paravina R, Mieleszko A. The Fundamentals of Color: Shade Matching and Communication in Esthetic Dentistry,ed 2. Chicago: Quintessence, 2011.
5. Chu S., Trushkowsky R., Rade D. Paravina R., Dental color matching instruments and systems. Review of clinical and research aspects. 2010 Elsevier Ltd. [Science Direct]
6. Clary JA, Ontiveros JC, Cron SG, Paravina RD. Inuence of light source, polarization, education, and training on shade matchingquality. J Prosthet Dent 2016;116:91–97.
7. Douglas RD, Steinhauer TJ, Wee AG. Intraoral determination of the tolerance of dentists for perceptibility and acceptability of shade mismatch. J Prosthet Dent 2007;97:200–208.
8. Freedman G. Communicating color. Dent Today 2001;20:76–80.
9. Goodkind RJ, Loupe MJ. Teaching of color in predoctoral and postdoctoral dental education in 1988. J Prosthet Dent 1992;67:713–717.
10. Hall NR. Tooth colour selection: The application of colour science to dental colour matching. Aust Prosthodont J 1991;5:41–416.
11. Miller L. Organizing color in dentistry. J Am Dent Assoc 1987;115(special issue):26E–40E.
12. Pecho OE, Pérez MM, Ghinea R, Della Bona A. Lightness, chroma and hue differences on visual shade matching. Dent Mater 2016;32:1362–1373.
13. Ragain JC Jr, Johnston WM. Minimum color differences for discriminating mismatch between composite and tooth color. J Esthet Restor Dent 2001; 13: 41–48.
14. Ristic I, Stankovic S, Paravina RD. Inuence of color education and training on shade matching skills. J Esthet Restor Dent2016; 28: 287–294.
15. Rubino M, Garcia JA, Jimenez del Barco L, Romero J. Colour measurement of human teeth and evaluation of a colour guide. Color Res Appl 1994; 19: 19–22.
16. Sim CP, Yap AU, Teo J. Color perception among different dental personnel. Oper Dent 2001;26:435–439.
17. Sproull RC. Color matching in dentistry. II. Practical applications of the organization of color. J Prosthet Dent 1973;29:556–566.
18. Trushkowsky RD. How a spectrophotometer can help you achieve esthetic shade matching. Compend Contin Educ Dent 2003;24:60–66.
19. Tung FF, Goldstein GR, Jang S, Hittelman E. The repeatability of an intraoral dental colorimeter. J Prosthet Dent 2002;88:585–590.
20. Brook, A.H., Smith, R.N., Lath, D.J., 2007. The clinical measurementof tooth Color and stain. Int. Dent. J. 57 (5), 324–330

Адрес за кореспонденция:
Радостина Василева
Факултет по дентална медицина
Медицински университет-Варна
бул. Цар Освободител 84
9002 Варна
e-mail: radost11dent@abv.bg

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ОСНОВНИТЕ ПРИЧИНИ ЗА ЗАТРУДНЕНО НОСОВО ДИШАНЕ ПРИ ДЕЦА ВЪВ ВРЕМЕННО И СМЕСЕНО СЪЗЪБИЕ

Зорница Вълчева[1], Христина Арнаутска[1], Марио Милков[2], Гергана Иванова[1], Илияна Атанасова[1]

[1]Катедра по ортодонтия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет - Варна
[2]Катедра по дентално материалознание и пропедевтика на протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет - Варна

DETERMINING THE MAIN REASONS FOR DIFFICULT NASAL BREATHING AMONG CHILDREN WITH PRIMARY AND MIXED DENTITION

Zornitsa Valcheva[1], Hristina Arnautska[1], Mario Milkov[2], Gergana Ivanova[1], Iliyana Atanasova[1]

[1]Department of Orthodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna
[2]Department of Dental Material Science and Propaedeutics of Prosthetic Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Затрудненото носово дишане е състояние, при което имаме частична или пълна, временна или постоянна обструкция на дихателните пътища и процесите на вдишване и издишване се осъществяват през устата.*

Цел: *Целта на настоящата статия е се определят и анализират основните причини за развитието на затрудненото носово дишане при деца във временно и смесено съзъбие.*

Материал и методи: *Изследвани са общо 1 667 деца на възраст от 3 до 12 години. Използвани бяха методите на предна и задна риноскопия, акустична ринометрия и риноманометрия и назалната резистентност бе отчетена по обструкционни класове.*

Резултати: *Във временно съзъбие основна причина за затрудненото дишане е алергичният ринит и преобладават децата с първа степен на обструкция (54.50%). Втората причина по честота в тази изследвана възраст е хипертрофията на третата сливица. В ранно смесено съзъбие основна причина за затрудненото носово дишане*

ABSTRACT

Introduction: *Difficult nasal breathing is the condition where there is a partial or full, temporary or permanent obstruction of the airways and the processes of inhalation and exhalation are carried out through the mouth.*

Aim: *The aim of this paper is to define and analyse the reasons for mouth breathing among children with primary and mixed dentition.*

Materials and Methods: *A total of 1 667 children between the ages 3 and 12 years were examined. We used the methods of anterior and posterior rhinoscopy, acoustic rhinometry, and rhinomanometry.*

Results: *Among all the studied mouth-breathing children with deciduous dentition, the main reason for the difficult nasal breathing was allergic rhinitis. The children with first degree of obstruction predominated (54.50%), The second cause in this studied age group was adenoid hypertrophy. In early mixed dentition, the percentage distribution of second and third degree of obstruction was the same (45.70%). In the early mixed dentition, the most common cause of difficult nasal breathing was adenoid hypertrophy. The per-*

е хипертрофия на третата сливица. В тази група процентното разпределение на втора и трета степен на обструкция е едно и също (45.70%). В късно смесено съзъбие намалява процентът на децата с хипертрофия на третата сливица.

***Заключение:** Във временно съзъбие основна причина за затрудненото дишане е алергичният ринит (54.50 %), докато в ранното смесено съзъбие е хипертрофия на третата сливица. От всички деца със затруднено носово дишане 24% са с първа степен на назална обструкция, 39.30% са с втора степен, следвани от 36.70% с трета степен.*

centage of children in late mixed dentition who were with adenoid hypertrophy was lower.

***Conclusion:** The main reason for difficult nasal breathing in primary dentition is allergic rhinitis, but in early mixed dentition it is adenoid hypertrophy. Our results showed that of all the children with difficult nasal breathing 24% had first degree of nasal obstruction, 39.30% had second degree, followed by 36.70% children with third degree.*

Ключови думи: *затруднено носово дишане, причини*

Keywords: *difficult nasal breathing, reasons for mouth breathing*

УВОД

Затрудненото носово дишане е състояние, при което имаме частична или пълна, временна или постоянна обструкция на дихателните пътища и процесите на вдишване и издишване се осъществяват през устата. Случаите, когато няма налична морфологична или анатомична причина за появата на устно дишане, то се определя като вреден навик. Най-общо причините, които водят до неправилна функция на носа и до появата на устно дишане, могат да се систематизират в две основни групи (1,2).

ПЪРВА ГРУПА ПРИЧИНИ – ЗАБОЛЯВАНИЯ, КОИТО НАРУШАВАТ ДИШАНЕТО КАТО ФУНКЦИЯ

1. ***Хипертрофия на третата сливица:*** През 20-ти век процентът на децата, при които причина за устното дишане е хипертрофия на аденоидите, варира от 10.2% до 62%. Разликите в процентите се обясняват с различното мнение на авторите относно точната фаза на аденоидна хипертрофия, която се определя като патологична и води до появата на устно дишане (14).
2. ***Хронични алергични ринити:*** Редица автори посочват алергичните ринити като първостепенна причина за поява на устното дишане при деца (4,11,13). Ринитът представлява възпаление на носната лигавица, което може да бъде предизвикано от различни причинители – алергични, инфекциозни и др.
3. ***Хипертрофия на небните тонзили***: Според редица автори (5,7,10) честа причина за затрудненото носово дишане при децата е хипертрофията на тонзилите. Причината за хипертрофия на тонзилите обикновено е свързана с инфекция на сливиците и околните тъкани. При това състояние те са необичайно уголемени. Хиперплазията сама по себе си не е заболяване, а е резултат на повишена имунологична активност.
4. ***Девиация на назалния септум:*** Някои автори (9) установяват девиация на носната преграда като причина за затрудненото носово дишане при 16.3% от случаите. Според други автори (3) 179 деца от общо 370 имат изкривяване на назалния септум, но при само 1.0% от тях това е причина

за обструкция на горните дихателни пътища.

5. ***Полипи и тумори:*** По литературни данни (6,8,9,12) полипите на носа, като причина за назална обструкция, се срещат рядко при деца. Рядка причина за проявата на затруднено носово дишане при деца е наличието на тумори на носа и околоносните кухини.

ВТОРА ГРУПА ПРИЧИНИ – МОРФОЛОГИЧНИ

1. ***Компресия в горна челюст***: Според Андреева (1) причината за развитието на компресия в горна челюст е промяната в анатомията на средния лицев етаж. Намаляването на размера на горната челюст води до намаляване на вентилацията през носа и появата на затруднено носово дишане.
2. ***Език***: Липсата на формиращото действие на езика върху горната челюст предизвиква отклонения в нейното развитие. Тя започва да изостава в растежа и развитието си и остава хипопластична.
3. ***Липса на контакт между горната и долната устна***: Според Андреева (1,2) липсата на контакт между устните много често е причинена от функционални затруднения. Късата горна устна е анатомична причина и предпоставка за липса на точка stomion, но не е задължителен фактор при децата със затруднено носово дишане (1).

ЦЕЛ

Целта на настоящата статия е се определят и анализират основните причини за развитието на затрудненото носово дишане при деца във временно и смесено съзъбие.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са общо 1 667 деца на възраст от 3 до 12 години. Всички изследвани деца бяха прегледани от един и същ дентален лекар, а децата с устно дишане бяха консултирани и диагностицирани от специалист уши-нос-гърло. Използвани бяха методите на предна и задна риноскопия, акустична ринометрия и риноманометрия и назалната резистентност бе отчетена по обструкционни класове.

При предната риноскопията бе използван назален спекулум на Hartmann, а при задната риноскопия - назофарингеално огледало. С помощта на тези методи отчетохме следните степени на аденоидна хипертрофия:

1. **Първа степен** – аденоидна хипертрофия до 25%, като тонзилите заемат по-малко от 25% от трансверзалния размер на орофарингеалното пространство.
2. **Втора степен** – аденоидна хипертрофия от 25% до 49%, като тонзилите заемат до 50% от трансверзалния размер на орофарингеалното пространство.
3. **Трета степен** - аденоидна хипертрофия от 50% до 74%, като тонзилите заемат до 74% от трансверзалния размер на орофарингеалното пространство.
4. **Четвърта степен** - аденоидна хипертрофия над 75%, като тонзилите заемат 75% или повече от трансверзалния размер на орофарингеалното пространство.

С метода на *предна риноманометрия* измерихме въздушния поток (в mL/s) при постоянно зададено налягане от 150 Pa. Използвахме апарат Combi 4000 M на фирмата Homoth Medical Electronics Ltd. (Германия) и отчетохме по следните обструкционни класове:

1. **Клас I** (VR<=0.75, Flow >500 Pa) – много ниска (липсваща) степен на обструкция
2. **Клас II, Първа степен на обструкция** (VR=0.75-1.00, Flow =300- 500 Pa)
3. **Клас III, Втора степен на обструкция** (VR=1.00-1.25, Flow =180-300 Pa)

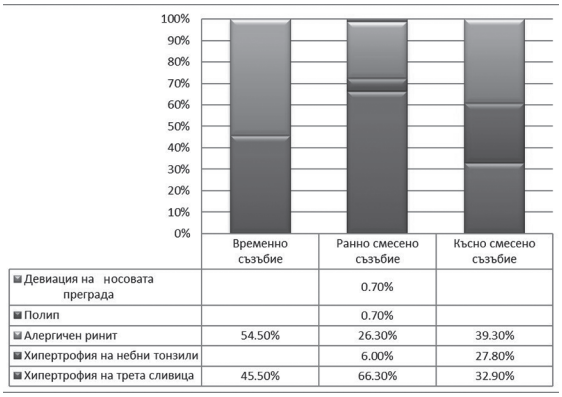
4. **Клас IV, Трета степен на обструкция** (VR=1.25-1.50, Flow =60-180 Pa)
5. **Клас V, Четвърта степен на обструкция** (VR>1.50, Flow <60 Pa)

Всички изследвани децата бяха разделени по пол и вид съзъбие – временно съзъбие, ранно смесено и късно смесено съзъбие.

РЕЗУЛТАТИ

От всички изследвани деца **412 или 24.7%** са със затруднено носово дишане, 317 деца с вреден навик да стоят и спят с отворена уста и 938 деца дишат през носа. Разпределението на децата със затруднено носово дишане според етиологичния фактор, който е установен като причина за обструкцията на дихателните пътища, е:

- **235 деца с хипертрофия на третата сливица**, от които 25 деца са във временно съзъбие, 184 деца са в ранно смесено и 26 деца са в късно смесено съзъбие;
- **39 деца с хипертрофия на небните тонзили**, от които 17 деца са в ранно смесено и 22 деца са в късно смесено съзъбие;
- **134 деца с алергични ринити**, от които 30 деца са във временно съзъбие, 73 деца са в ранно смесено и 31 деца са в късно смесено съзъбие;
- **2 деца с полипи на носа;**



Фиг. 1. Причини за появата на затруднено носово дишане във временно, ранно и късно смесено съзъбие

- **2 деца с девиация на носовата преграда.**

Резултатите от изследването са графично изобразени на Фиг. 1. Във временно съзъбие при всички изследвани устно дишащи деца основна причина за затрудненото дишане е алергичният ринит (n=30, 54.50%). Втората причина по честота в тази изследвана възраст е хипертрофията на третата сливица (n=25, 45.50%).

В ранното смесено съзъбие първа причина по честота за затрудненото носово дишане е хипертрофия на третата сливица (n=184, 66.30%). В тази възраст намалява процентът на децата с алергични ринити (26.30%).

В късното смесено съзъбие намалява процентът на децата с хипертрофия на третата сливица (32.90%) и се увеличава процентът на деца с хипертрофия на небните сливици (27.80%).

Табл. 1. Процентно разпределение на децата със затруднено носово дишане спрямо степента на назална обструкция и вида на съзъбието

Вид съзъбие **Степен на назална обструкция**	**Временно съзъбие (n=55)**	**Ранно смесено съзъбие (n=278)**	**Късно смесено съзъбие (n=79)**
Първа степен **(n=99)**	**30** (54.50%)	**24** (8.60%)	**45** (57.00%)
Втора степен **(n=162)**	**4** (7.30%)	**127** (45.70%)	**31** (39.20%)
Трета степен **(n=151)**	**21** (38.20%)	**127** (45.70)	**3** (3.80%)
Четвърта степен **(n=0)**	-	-	-

От всички 412 деца със затруднено носово дишане във временно, ранно смесено и късно смесено съзъбие 99 (24%) са с първа степен на назална обструкция, 162 (39.30%) са с втора степен, следвани от 151 деца (36.70%) с третата степен. Във временно съзъбие преобладават децата с първа степен на обструкция (n=30, 54.50%), следвани от тези с трета степен (n=21, 38.20%). В ранно смесено съзъбие процентното разпределение на втора и трета степен на обструкция е едно и също (n=127, 45.70%). В късно смесено съзъбие най-многобройни са децата с първа степен на обструкция (n=45, 57%), следвани от тези с втора степен (n=31, 39.20%) (Табл.1.)

Установена бе съществена разлика в степента на назалната обструкция при отделните видове съзъбие ($\chi 2=131.14$; $p<0.001$), като първата степен на обструкция е по-характерна за временно съзъбие и късно смесено съзъбие, докато втората и третата са характерни за ранното смесено съзъбие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Във временно съзъбие основна причина за затрудненото дишане е алергичният ринит (54.50 %), докато в ранното смесено съзъбие е хипертрофия на третата сливица. От всички деца със затруднено носово дишане 99 (24%) са с първа степен на назална обструкция, 162 (39.30%) са с втора степен, следвани от 151 деца (36.70%) с трета степен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л, Етиология на устното дишане, сп. Ортодонтски преглед" кн. 1, том. 10, 2008, стр 11 – 17
2. Гургиева В, Йорданова Гр. Анатомични и функционални маркери на затрудненото носово дишане, Проблеми на денталната медицина, София, 2017,43: 61-68
3. Петрунов В. Епидемиологично проучване на зъбно-челюстните деформации и необходимостта от ортодонтско лечение при българи в периода от смесено до постоянно съзъбие. Дисертация за получаване на образователна и научна степен "доктор". София, Стоматологичен факултет, 2012
4. Berne RM, Levy MN. Principles of Physiology. 3 edition. Mosby. 2000. p. 680.
5. Cassanoa P, Gelardib M, Cassanob M, Fiorella ML , Fiorella R. Adenoid tissue rhinopharyngeal obstruction grading based on fiberendoscopic findings: a novel approach to therapeutic management, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2003) 67, 1303—1309
6. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. Clin Otolaryngol 2002;27(5):314-7.
7. Hooper F. Adenoid Vegetations in Children: Their Diagnosis and Treatment, M.D. Boston Med Surg J 1888; 118:261-268
8. Kollias I, Krogstad O. Adult cranio-cervical and pharyngeal changes - a longitudinal cephalometric study between 22 and 42 years of age. Part I: morphological cranio-cervical and hyoid bone changes. Eur J Orthod. 1999; 21:333–344.
9. Kotler R. Deviated Septum6,8,9 Surgery Retrieved 14 January 2012
10. Rhoades RA, Tanner GA. Medical Physiology. Little Brown and Company. 2009. p. 319-390.
11. Rubin RM. Mode of respiration and facial growth. Am J Orthod. 1980 Nov;78(5):504-10
12. Rueter K, Prescott S. Hot topics in paediatric immunology: IgE-mediated food allergy and allergic rhinitis. Aus Fam Physician 2014;43(10):680-685
13. Tourné LPM. Growth of the pharynx and its physiologic implications. Am J Dentofacial Orthop 1991; 99(2): 129-39.
14. Warren DW, Hairfield WM, Seaton D, Morr KE, Smith LR. The relationship between nasal airway size and nasal-oral breathing, Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1988 Apr;93(4):289-93

Адрес за кореспонденция:
Зорница Вълчева
Факултет по дентална медицина
Медицински университет-Варна
бул. Цар Освободител 84
9002 Варна
e-mail: zornica.vulcheva@gmail.com

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ

Авторите трябва стриктно да следват следните инструкции:

Изисквания за текст

Ръкописът на оригинала, на български език, не трябва да надвишава 5 страници А4 с единично междуредие. Общият обем на текст, таблици и препратки не трябва да надвишава 15 000 знака. Печатните и електронни копия трябва да бъдат на Times New Roman, размер 12. Структурата на статията трябва да включва следните части: Увод, Материал и методи, Резултати, Дискусия, Заключение (я) и Литература. Освен това, трябва да има: структурирано Резюме от максимално 250 думи на български и английски език. В края да бъдат посочени Ключови думи на български и английски език (5-6 думи или вербални фрази), а след тях - пълен адрес на автора за кореспонденция (пощенски и адрес на електронна поща). Книгописът да съдържа до 20 цитирания. Таблици и фигурите да следват непосредствено след текста със съответните заглавия. Статиите трябва да съдържат максимално до 5 таблици и фигури общо, съдържанието на които не бива да повтаря в текста. Цитираните автори в текста трябва да са подредени по азбучен ред или по ред на цитирането (според списъка на цитиранията), с арабски цифри в скоби – например (1).

Изисквания за снимки, фигури, диаграми, ренгенограми, ехограми и таблици

Фигурите се представят на отделни файлове в TIFF, JPEG или EPS формат. Всички снимки трябва да бъдат сканирани като grayscale в 300 DPI. Диаграмите трябва да се представят в отделни файлове в оригиналния файлов формат. Заглавията на фигурите и диаграмите трябва да бъдат задължително представени в текста под самата фигура. Всяка таблица трябва да има заглавие над самата таблица. Не са позволени повторения на данните в текста, таблиците и графиките. Мястото на снимки, диаграми, графики и таблици трябва да бъде указано в текста. Снимките и изображенията трябва да са достатъчно контрастни и с размер минимум 7,35 см в широчина (1 колона) или 15,5 см в ширина (2 колони).

Изготвяне на цитиранията

Номерата на всички публикации, цитирани в текста, трябва да съответстват на тези в списъка с цитиранията. Библиографски цитати от статии в списания трябва да съдържат инициалите и имената на всички автори (или първите три такива), заглавието на статията, съкратено заглавие на списанието, според стила, използван в Индекс Медикус (Националната библиотека по медицина, Бетезда, САЩ), том, година на издаване, номер на издаване (абсолютно задължително за български и руски издания) и номера на страници (от – до). Цитатите от книги трябва да съдържат инициалите и имената на авторите (до три), заглавие на книга,брой (ако има), редактор (и) (ако има), място на издаване, издателство и година на публикуване. Главите на книгата трябва да съдържат инициалите и имената на авторите на главата, заглавието на цялата книга, редактор(и) (ака има), място на издаване, издателство, година на издаване и номера на страници (от – до). Конгресните материали трябва да съдържат данни за: името на съответния научин форум, местоположение и дата на съответното заседание, вид на материала (резюме или пълни документи), така и номерата на страниците. Трябва да бъдат посочени името на автора и дисертацията, заглавие, място, институ-

ция и година на защитата. При патенти, лицензи, изобретения и рационализации се посочват: авторите, регистрационните им имена, следвани от годината. Личните съобщения, съдържащи цитирано името на автора и датата трябва да бъдат придружени от неговото (нейното) разрешение в писмена форма. Авторите носят пълна отговорност за точността на цитираните публикации.

Пример:

1. Bunt TJ. Synthetic vascular graft infection. J Vasc Surg 1983; 94: 1-9.
2. Roos DB. Transaxillary first rib resection outlet syndrome. In: Bergan JJ, Yao JST eds. Operative Techniques in Vascular Surgery. New York: Grune and Stratton, 1980: 125-129.
3. Terziivanov D, K. Bozhinova, V. Dimitrova et al. Nonparametic Expectation Maximization (NPEM) Population Pharmacokinetic Analysis of Caffeine Disposicion from Sparse Data in Adult Caucasians. Systemic Caffeine Clearance as a Biomarker for Cytochrome P450 1A2 Activity. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 1393-1409.

Оформените според изискванията за публикуване материали се насочват към списанието през сайта на издателството на МУ-Варна. В един брой на сп. „Известия на съюза на учените – Варна, серия „Медицина и екология" могат да бъдат приети за отпечатване до 2 статии на един автор.

Статиите се рецензират в 4-седмичен срок след предаването. След получаването на рецензиите Редакционната колегия на списанието приема за публикуване (респ. отхвърля) предложения текст и уведомява за това авторите. В случаи на некоректно, непълно или неясно съдържание, статията ще бъде върната на авторите за корекция. Авторите трябва да се съобразяват със забележките и корекциите на рецензентите и да представят окончателния вариант на ръкописа си в двуседмичен срок. При неспазване на изискванията, статиите ще бъдат извадени от графика за публикация в списанието.

ИЗВЕСТИЯ НА СЪЮЗА НА УЧЕНИТЕ – ВАРНА
СЕРИЯ "МЕДИЦИНА И ЕКОЛОГИЯ"

Том 24, 1'2019

ISSN 1310-5833 (Print)
ISSN 2603-4565 (Online)