ИЗВЕСТИЯ

на Съюза на учените - Варна

Серия "Медицина и екология"

1'2020, том 25

СЪДЪРЖАНИЕ

ДИАНА ГАНЧЕВА-ТОМОВА, ЛИЛИ ТРИФОНОВА
Роля на диетата в лечението на еозинофилния езофагит 5

ПАВЛИНА БОЙКОВА-ВЪЛЧЕВА, ДИАНА ГАНЧЕВА, АНТОНИЯ АТАНАСОВА
Неалкохолна мастна чернодробна болест при слаби или друга рядка диференциална диагноза – клиничен случай. 12

СТЕЛА ДИМИТРОВА, ИЛИНА МИЧЕВА
Роля на хепцидина в патогенезата, тежестта на клинична изява и прогнозата при пациенти с миелофиброза 18

АНТОНИЯ АТАНАСОВА, МАРИЯ ТЕНЕВА
На границата на възпалението и фиброзата - серумна експресия на микрорибонуклеиновата киселина 29 при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата 24

КАЛИН КАЛЧЕВ
Ролята на RIP3 при простатен карцином 30

ЕЛИЦА ХРИСТОВА, ЗОРНИЦА ЗЛАТАРОВА
Външноретинни тубулации и тяхната прогностична стойност. 34

ДИМИТЪР ГРУПЧЕВ
Трансплантации в офталмологичната практика в България – проучване на база въпросник 40

ЯВОР ГРИГОРОВ, СТАНИСЛАВ ФИЛИПОВ, РОСЕН СПАСОВ, МАРИЯН КЪНЧЕВ, СВЕТЛА ГЕОРГИЕВА
Юинг сарком на клавикула (клиничен случай) 47

КРАСИМИРА ДИМИТРОВА
Българският опит в профилактиката на детското очно здраве – реалности и бъдещи възможности за развитие 53

ДЕСИСЛАВА ВАНКОВА
Дефиниране и разработване на Делфи техники като част от интегративните научни подходи към общественото здраве. 59

ЗОРНИЦА ВЪЛЧЕВА, ХРИСТИНА АРНАУТСКА, ГЕРГАНА ИВАНОВА, ИЛИЯНА АТАНАСОВА, КИРИЛ ГОГУШЕВ
Влиянието на аденотомията/аденоидектомията върху начина на дишане и оклузията при устно дишащи деца. 67

ХРИСТИАНА МАДЖОВА
Орална патология при пациенти с кардиоваскуларни заболявания. 72

Главен редактор:
Проф. д-р Валентин Игнатов, д.м.

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 Красимир Иванов, д.м.н.
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
Значимост на неклинични параметри за клинична манифестация
на некавитирани кариозни лезии при деца с нефротичен синдром. 78

ДОБРИНКА ДОНЧЕВА, МИРОСЛАВ МАРИНОВ,
МАРГАРИТА ВЕЛИКОВА
Влияние на ендоканабиоидната система върху паметовите процеси 84

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ. 93

JOURNAL
of the Union of Scientists - Varna
Medicine and Ecology Series
1'2020, vol. 25

CONTENTS

Editor-in-Chief:
Prof. Valentin Ignatov, MD, PhD

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

Editorial Board and Council:
Prof. Krasimir Ivanov, MD, PhD, DSc
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

DIANA GANCHEVA-TOMOVA, LILI TRIFONOVA
The Role of Diet in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis 5

PAVLINA BOYKOVA-VALCHEVA, DIANA GANCHEVA, ANTONIA ATANASOVA
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals or Another Rare Differential Diagnosis – a Clinical Case 12

STELA DIMITROVA, ILINA MICHEVA
Severity of Clinical Manifestation, and Prognosis of Patients with Myelofibrosis 18

ANTONIA ATANASSOVA, MARIA TENEVA
At the Border of Inflammation and Fibrosis - Serum Expression of Microribonucleic Acid 29 in Patients with Inflammatory Bowel Disease 24

KALIN KALCHEV
The Role of RIP3 in Prostate Cancer 30

ELITSA HRISTOVA, ZORNITSA ZLATAROV
Outer Retinal Tubulations and Their Predictive Value 34

DIMITAR GRUPCHEV
Transplantation in Ophthalmic Practice in Bulgaria - A Study Based on a Questionnaire Survey 40

YAVOR GRIGOROV, STANISLAV FILIPOV, ROSEN SPASOV, MARIAN KANCHEV, SVETLA GEORGIEVA
Ewing Sarcoma of the Clavicle (Case Report) 47

KRASSIMIRA DIMITROVA
Prevention of Children's Eye Health, Current State and Opportunities for Further Development – The Bulgarian Perspective 53

DESISLAVA VANKOVA
Defining and Developing Delphi Techniques in Integrative Public Health Research 59

ZORNITSA VALCHEVA, HRISTINA ARNAUTSKA, GERGANA IVANOVA, ILIYANA ATANASOVA, KIRIL GOGUSHEV
Influence of Adenotomy/Adenoidectomy on the Respiration and Occlusion in Mouth-Breathing Children 67

CHRISTIANA MADJOVA
Oral Pathology in Patients with Cardiovascular Diseases 72

SIRMA ANGELOVA
Significance of Non-Clinical Parameters for the Clinical Manifestation of Non-Cavitated Carious Lesions in Children with Nephrotic Syndrome 78

DOBRINKA DONCHEVA, MIROSLAV MARINOV, MARGARITA VELIKOVA
Influence of the Endocannabinoid System on Memory Processes 84

РОЛЯ НА ДИЕТАТА В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЕОЗИНОФИЛНИЯ ЕЗОФАГИТ

Диана Ганчева-Томова[1,2], Лили Трифонова[2,3]

[1]Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[2]Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
[3]Катедра по хигиена и епидемиология, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна

THE ROLE OF DIET IN THE TREATMENT OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

Diana Gancheva-Tomova[1, 2], Lili Trifonova[2,3]

[1]Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[2]Clinic of Gastroenterology, St. Marina University Hospital, Varna
[3]Department of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Public Health, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Еозинофилният езофагит (EoE) е хронично имуно- или антигенмедиирано състояние, водещо до еозинофилно възпаление на хранопровода. В резултат на това се развива езофагеална дисфункция, представяща се при възрастните главно с дисфагия и парене зад гръдната кост. При децата основните симптоми са коремна болка, рефрактерни рефлуксни оплаквания, гадене и повръщане. Лечението с перорални топични кортикостероиди и инхибитори на протонната помпа са утвърдени терапевтични инструменти. Диетичните ограничения са с доказан благоприятен ефект върху клиничната симптоматика. Елиминационните диети не са без риск и могат да повлияят нутритивния статус, удоволствието от храненето и качеството на живот. При адекватен подбор и балансираност диетичната терапия може да е ефективна и неблагоприятното въздействие върху начина на живот да бъде сведено до минимум. Обзорът представя кратък преглед на възможностите и насоките за диетична терапия на това все по-разпознаваемо заболяване.

Ключови думи: *еозинофилен езофагит, диетична терапия*

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immuno- or antigen-mediated condition leading to eosinophilic inflammation of the esophagus. As a result, esophageal dysfunction develops, presenting in adults mainly with dysphagia and heartburn. In children, the main symptoms are abdominal pain, refractory reflux complaints, nausea and vomiting. Treatment with oral topical corticosteroids and proton-pump inhibitors are well-established therapeutic tools. Dietary restrictions have a proven beneficial effect on clinical symptoms. Elimination diets are not without risk and can impact nutritional status, eating pleasure and quality of life. With adequate selection and balance, dietary therapy can be effective and the adverse effects on lifestyle can be minimized. The review presents a brief overview of the possibilities and guidance for dietary therapy of this increasingly recognizable disease.

Keywords: *eosinophilic esophagitis, dietary therapy*

ВЪВЕДЕНИЕ

Еозинофилният езофагит (EoE) е хронично, имуномедиирано, възпалително заболяване на хранопровода, на което се отделя все по-голямо внимание. Днес то е второто най-често възпалително заболяване на хранопровода след гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) и често подценявана причина за дисфагия и болусна обструкция при деца и възрастни.

EoE се дефинира като хронично, имуномедиирано или антигенмедиирано заболяване на хранопровода. Характеризира се клинично със симптоми на езофагеална дисфункция и хистологично - с преобладаващо еозинофилно възпаление с ≥15 еозинофила на поле при голямо увеличение (eos/hpf - high power field) (10,3), след изключване на други системни и локални причини за еозинофилия, като ГЕРБ, еозинофилен гастроентерит, паразитни инфекции, възпалителни чревни заболявания и др. Приема се, че доминиращите антигени, които медиират това заболяване, са хранителни алергени.

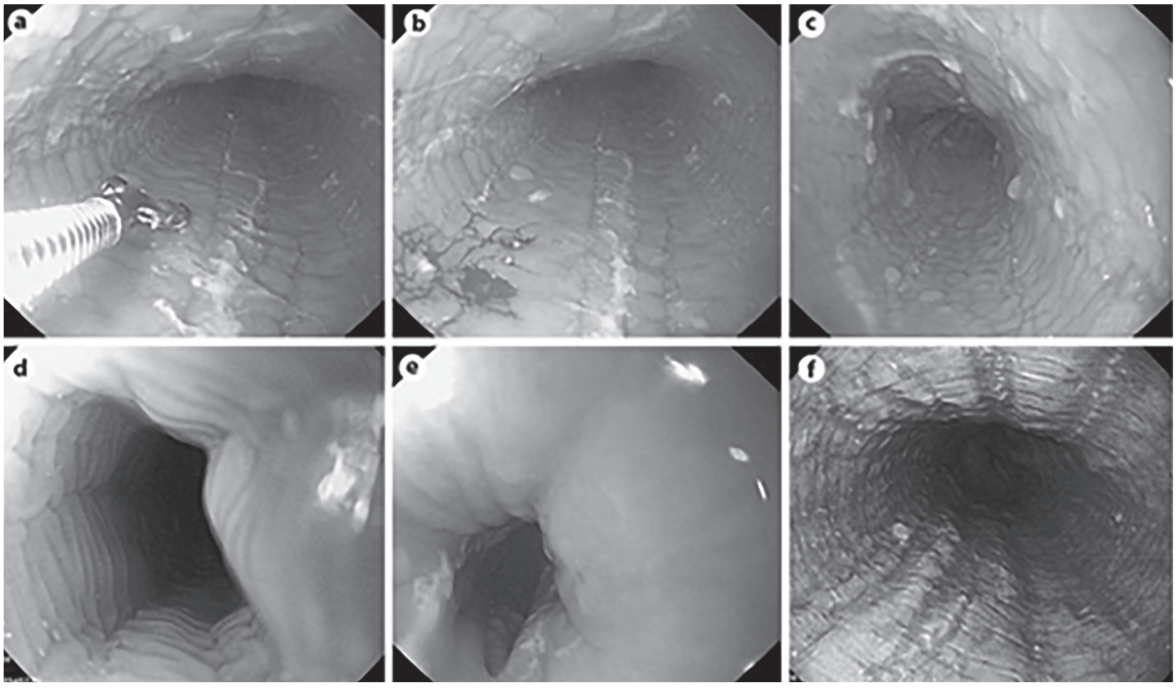
В предшестващи години се е приемало, че ГЕРБ и EoE са взаимно изключващи се състояния. По-късно редица изследователи са наблюдавали, че голяма част от пациентите с клинични симптоми и езофагеална еозинофилия (≥15 eos/hpf) отговарят на лечение с висока доза инхибитор на протонната помпа (ИПП), но нямат клинично представяне, съответстващо на ГЕРБ. Във връзка с това, диагностичните насоки, публикувани през 2011, 2013 и 2014 г., дефинират ново състояние, наречено *PPI-responsive esophageal eosinophilia – PPI-REE* (отговаряща на ИПП езофагеална еозинофилия). В следващите години редица проучвания показват, че EoE и ГЕРБ не са непременно взаимно изключващи се състояния, а имат сложни взаимоотношения: могат да съществуват едновременно; EoE може да доведе до вторичен рефлукс поради намален езофагеален комплайънс или дисмотилитет; ГЕРБ може да доведе до намален епителен бариерен интегритет, позволяващ въздействие на антигени, с последваща еозинофилия. Настоящите насоки класифицират PPI-REE пациентите като подгрупа на EoE. Клиничният ефект на ИПП при EoE пациентите вероятно се основава на киселинно-независимия еотаксин-3-блокиращ ефект (10).

Хранопроводът е уникален и различен от останалата част на гастроинтестиналния тракт – нормално в него няма еозинофили. При EoE голям брой еозинофили се натрупват в епитела на хранопровода. Това натрупване, което е реакция на множество фактори, като храни, алергени, атопични състояния, болести или киселинен рефлукс, може да влоши или увреди тъканта на езофага, което допринася за развитие на фиброза и стриктури (7).

Епидемиология

Първите случаи са описани през 1978г. и 1982г. и погрешно интерпретирани като ахалазия. Болестта за първи път е разпозната и описана като отделно клинико-патологично състояние през 1993 г. от Attwood (2) и Straumann. Редица епидемиологични проучвания са установили увеличаване на честотата и разпространението на EoE през последните над 20 години (10). Проучвания сред населението показват честота от 1.7/100 000 и разпространение от 16.1/100 000 жители при възрастни в Европа.

В други студии се съобщава разпространение от 58.9/100 000 лица над 20-годишна възраст и 50.5/100 000 под 20 г., с пик във възрастта 35–39 г. (2), между 30-52/100 000 лица от общата популация (7), което очертава ръст на болестта. Налице са широки географски флуктуации, на места с превес в градските региони. Сред пациенти, подложени на ендоскопия поради затруднения в преглъщането, разпространението е значително по-високо – до 54% (3). EoE е описан във всички възрастови групи. Началните прояви са в ранна училищна възраст, с връх в късна юношеска възраст и между 30–50 години. Засяга предимно мъже от европеидната раса – мъжете имат 2-3 пъти по-висок риск за развитие на болестта. Налице е и силен наследствен ком-



Фиг. 1. Ендоскопски характеристики на EoE: **a.** *линеарни бразди;* **b**. *мукозна чупливост и ранимост;* **c.** *множество бели нодули;* **d.** *трахеализация;* **e.** *стеснен хранопровод с ексудати;* **f.** *тежки еозинофилни абсцеси с линеарни бразди (Khah et al.).*

понент, с висок риск за развитие у сиблингите (3,7,10).

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Клиничното представяне на пациентите с EoE варира с възрастта. Кърмачетата и малките деца най-често имат неспецифични симптоми – гадене, повръщане, коремна болка, отказ от хранене или забавяне в развитието. Децата в училищна възраст често изпитват повтарящи се коремни болки или повръщане. При юношите и възрастните симптомите стават специфични за стесняване на хранопровода – най-често затруднено преглъщане на твърди храни (дисфагия 70-80%), присядане на хапката (33-55%), пареща болка зад гръдната кост (~30% от възрастните, особено след прием на алкохол), гръдна болка и регургитации (2,3,7,10).

Ендоскопия

Ендоскопските характеристики при деца с EoE включват или нормален вид на езофагеалната тъкан, или плаки или оток. При възрастните се установява мукозна ранимост и чупливост, езофагеални пръстени (трахеализация), бели ексудати или плаки, надлъжни бразди, дифузно стесняване на хранопровода и стриктури (2 3,7,8,10) (Фиг. 1).

Хистологични характеристики на EoE

Повишеният брой еозинофили в езофагеалния епител, мукоза, която типично е лишена от еозинофили, е хистологичният отличителен белег на EoE. Най-малко 6 биопсии трябва да се вземат от различни участъци от хранопровода, насочени към зоните с ендоскопски промени. Въпреки това се препоръчват биопсии и от видимо нормална лигавица поради липсата на ендоскопски промени в 10-15% от случаите (10).

Шест до 8 биопсии от проксимална и средна и/или дистална част на хранопровода са необходими за идентифициране на EoE. Наличието на еозинофили ≥15 на поле (eos/hpf) е задължително условие за диагнозата на пациенти с активен EoE.

Патофизиологични аспекти

Различни фактори на околната среда, хранителни алергени, както и генетични фактори играят роля в патогенезата на EoE.

Обсъжда се ролята на солната киселина за повишаване пропускливостта на епитела към различни алергени. Установена е по-висока честота на други атопични състояния, като астма, алергичен ринит, атопична екзема при пациенти с EoE, в сравнение с общата популация (10). Фактори, вероятно променящи стимулацията на имунната система и предразполагащи към болестта, са раждане с Цезарево сечение, преждевременно раждане, антибиотично лечение в кърмаческа възраст, липса на кърмене. Множество храни, като краве мляко, пшеница и глутен-съдържащи храни, фъстъци/ядки, соя, яйца, риба, морски дарове, бобови храни, са сред най-важните хранителни алергени (7, 10). Възвръщането на езофагеалната еозинофилия след реинтродукция на тези храни доказва ролята на хранителните алергени. Клинично наблюдение (11) установява при деца наличие в серума на специфични, асоциирани с EoE, IgG4 към основни протеини в храните: трите основни млечни протеини – α-лакталбумин, β-лактоглобулин и казеин, към пшеница/глутен, соя, яйца, фъстъци (11). Промяната в езофагеалната микробна флора играе жизненоважна роля в EoE, включително и промененият слюнчен микробиом (7). Посочва се ролята на въздушните алергени и обратната връзка между *Helicobacter pylori* инфекцията и EoE (3,7). Установен е нарастващ брой EoE сред пациенти, подложени на орална имунотерапия за IgE-медиирана хранителна алергия (към мляко, яйца, миди). Проучване показва, че IgE-медиираната хранителна алергия и EoE са резултат от общ алерген-специфичен Th2 (Т-хелпери тип 2) отговор. Освен това е оправдано и опасението за ятрогенен EoE при пациенти, провеждащи орална имунотерапия, което налага тяхното стриктно мониториране за EoE симптоми (7).

ДИАГНОЗА

Основава се на базата на клиничните симптоми, ендоскопските и хистологични характеристики.

ЛЕЧЕНИЕ

Целите на лечението на EoE включват индукция на клинична и хистологична ремисия, възстановяване на функцията, поддържане на ремисията, профилактика на усложненията и подобрено качество на живот. Могат да се използват три подхода за постигане на тези цели: диета, лекарства и ендоскопски интервенции (3, 8, 10). Диетичната елиминационна терапия постига клинична и хистологична ремисия при деца и възрастни без риск от лекарствено свързани странични ефекти (4). Съществуват три възможности за диетична терапия: елементна диета, емпирична елиминационна диета и насочена към тестване елиминационна диета (1, 4, 8).

Елементна диета (ЕД)

ЕД се състои от базирана на аминокиселини формула (*AAF* - amino acid-based formula), приложена за първи път през 1995 г. (3), без протеини или пептиди, елиминира всички потенциални хранителни алергени и е установено, че води до ремисия в по-голямата част от децата с EoE. Скорошни метаанализи показват, че AAF е най-ефективната терапия с хистологична ремисия в 90.8% при деца и възрастни (9) и е толкова ефективна, колкото стероидното лечение в резолюцията на симптомите. Основните алергологични и гастроентерологични общества предлагат използването на AAF върху екстензивно хидролизирана формула. Преди да се пристъпи към ЕД, индивидуалните цели трябва да се персонализират така, че да отговарят на нуждите на пациента от енергия, протеини, витаминни и минерали. Модифицираната ЕД чрез добавяне на 1 или 2 храни (яйца, ябълка или сладък картоф) може да помогне за запазване или развитие у децата на устните двигателни умения и подобряване на приемането на храна. AAF се различават по вкус, с което се улеснява приемането им. При възрастните е разрешен прием на черен и зелен чай. Въпреки че ЕД е доказано, че води до значително хистологично подобрение при деца и възрастни, трудностите с поддържането на тази диета (лоши

вкусови качества, непридържане към нея), както и високата цена, могат да я направят по-малко желан избор. Поради това ЕД е с ограничено приложение при EoE (3,4,9).

Емпирична елиминационна диета (ЕЕД)

ЕЕД е най-често използваната диетотерапия за EoE (1,3,4,5). Базира се на концепцията, че емпиричното избягване на храните, които най-често причиняват незабавна свръхчувствителност в популацията, също ще е решение за EoE. Началната форма на тази диета е елиминиране на шест храни за 6 седмици (6-food elimination diet - *SFED*), която отчита по-голямата част от IgE-медиираните хранителни реакции – мляко, яйца, соя, пшеница, фъстъци/черупкови плодове, риба/миди/черупчести. Клинични наблюдения докладват отговор в 70%-74% при деца и възрастни съответно. Придържането към диета с елиминиране на много храни е трудно, което поражда въпроса дали по-малко рестриктивни диети са опция като първоначален подход. Налице са данни, че риба/черупчести и фъстъци/черупкови плодове (ядки) са редки тригери за EoE. Поради това елиминирането на 4 храни (4FED) – мляко, яйца, соя ± други бобови растения и пшеница се приема като най-честата ЕЕД, последвана само от елиминиране на мляко. Елиминирането само на мляко е със сходен успех и се предпочита от някои пациенти. В този смисъл в някои случаи се предпочита step-up подход, при който се намалява честотата на ендоскопиите, по-рентабилен е и се понася по-лесно от пациентите (5,6). Друг подход е последователното увеличаване броя на елиминираните храни (1). Налице са данни за поддържане на ремисия с елиминираща диета едновременно с прекратяване на инхибитори на протонната помпа (ИПП) при пациенти, които първоначално са отговорили на ИПП (6).

Насочена към тестване елиминационна диета (TDED – test-directed elimination diet)

Нарича се още насочена елиминационна диета или базирана на тестване елиминационна диета. TDED се ръководи от комбинираните резултати от кожно-алергичните тестове (с убождане – prick-тест и пластир). Кожен prick-тест, който изследва незабавната свръхчувствителност към хранителни алергени, и тестване с пластир, който изяснява забавен тип клетъчно-медиирани реакции към храни, се провеждат за изследване на хранителни алергии. След това се елиминират храните с позитивен резултат (плюс кравето мляко поради неговата лоша отрицателна прогностична стойност) (1,4).

Важна уговорка, когато се обмисля използване на TDED, е, че кожният prick-тест е стандартизиран и валидиран, докато тестът с пластир не е. Позитивни нива на специфичен за храни IgE и кожно-алергичните тестове не са достатъчни сами за диагностициране на хранителните тригери на EoE. Мета-анализ показва ниска възпроизводимост на този диетичен подход. Нито един тест за алергия не може точно да предвиди хранителните тригери, идентифицирани чрез хранителна провокация с хистологична преоценка при лицата, отговорилите на диета с елиминиране на шест храни (9).

Единственият сигурен начин да се знае дали дадена храна е тригер за EoE е резолюцията на симптомите и хистологията с нейното елиминиране, последвана от рецидив след реинтродукция на същата храна (1, 4). TDED и SFED имат полза в сравнение с ЕД за елиминиране само на специфични храни, позволяващи на всички останали да присъстват в диетата. Пациентите се нуждаят от обучение за успешно избягване на елиминираните храни. Ако пациентът не предпочита или отказва алтернативни храни или те не осигуряват хранителните нужди, AAF може да е от полза като добавка към храната (4).

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

Независимо от избраната елиминационна диета, диетотерапията изисква задълбочено управление, тъй като пациентите с EoE може да са изложени на нутритивен риск както преди започването на диетата, така и след последователното премах-

ване на много храни (4). Основните симптоми, като дисфагия към твърди храни, гръдна болка, пареща коремна болка, допринасят за ранно засищане и намален хранителен прием. Съвременният консенсус за EoE силно препоръчва консултацията с квалифициран диетолог.

Диетична елиминационна терапия – изпълнение

- **Стъпка 1.** Оценка на хранителния статус (антропометрия, история на диетата, лабораторни изследвания, скрининг за допълнителни бариери за диетичното предписание).
- **Стъпка 2.** Елиминиране на хранителните антигени.
- **Стъпка 3.** Индивидуализиране, за да се отговори на хранителните нужди на елиминиращата диета.
- **Стъпка 4.** Практически съвети за заместване на елиминираните храни.

Ако диетичната елиминация се окаже успешна, препоръчително е последователно повторно въвеждане на храна, като елиминираните храни се добавят една по една и се следи за поява на симптоми. Целта на последователната реинтродукция е да се определи кои са действителните тригериращи храни. Ако симптомите и хистологията не се подобрят след начална диетична елиминация, може да се започне фармакологична терапия или може да се предприеме по-строга елиминация или елементарна диета (1). При неадекватен отговор към елиминационната диета трябва да се оцени придържането на пациента към режима (4).

Храната е неразделна характеристика на социално положение за деца и възрастни. Елиминационните диети могат да повлияят редица активности на пациентите. Квалифициран диетолог с опит в тези предизвикателства може да предостави на пациентите насоки за предотвратяване на социалната изолация (4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диетичната терапия е доказано, че предизвиква ремисия при повечето пациенти с EoE (4). Предлага потенциал за дългосрочно лечение на EoE. Елиминационните диети обаче не са без риск и могат да повлияят на хранителния статус, удоволствието от храненето и като цяло качеството на живот. С адекватни насоки и мониториране тези неблагоприятни въздействия могат да бъдат сведени до минимум, така че повече пациенти да се възползват от тази възможност за управление на болестта без лекарства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aceves SS. Dietary management of eosinophilic esophagitis. UpToDate. Aug 2020.
2. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. Dig Dis Sci. 1993;38(1):109-16. doi: 10.1007/BF01296781.
3. Futura GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med. 2015; 373(17):1640-8. doi:10.1056/ NEJMra1502863.
4. Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boersta B, Grimshaw K, Durban R, et al. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:312-24.
5. Hirano I, Futura GT. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2020;158:840-51. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.052.
6. Iglesia EGA, Reed CC, Nikolai E, Dellon ES. Dietary elimination therapy is effective in most adults with eosinophilic esophagitis responsive to proton pump inhibitors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1638-40. e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.010.
7. Khan S, Guo X, Liu T, Iqbal M, Jiang K, Zhu L, et al. An Update on eosinophilic esophagitis: etiological factors, coexisting diseases, and complications. Digestion. 2020 Jun 22:1-15. doi: 10.1159/000508191.
8. Kumar S, Choi SS, Gupta SK. Eosinophilic esophagitis: current status and future

directions. Pediatr Res. 2020;88(3):345-7. doi: 10.1038/s41390-020-0770-4.

9. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnum U, Bredenoord AJ, Bussmann C. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017;5(3):335-58. doi:10.1177/2050640616689525.

10. Miehlke S, Attwood S. Eosinophilic Esophagitis (EoE). Dr. Falk Pharma GmbH, Germany, 2018.

11. Schuyler AJ, Wilson JM, Tripathi A, Commins SP, Ogbogu PU, Kruzsewski PG, et al. Specific IgG4 antibodies to cow's milk proteins in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2018; 142(1): 139-148.e12. doi: 10.1016/jaci.2018.02.049.

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

НЕАЛКОХОЛНА МАСТНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ ПРИ СЛАБИ ИЛИ ДРУГА РЯДКА ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Павлина Бойкова-Вълчева, Диана Ганчева, Антония Атанасова

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

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN LEAN INDIVIDUALS OR ANOTHER RARE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS – A CLINICAL CASE

Pavlina Boykova-Valcheva, Diana Gancheva, Antonia Atanasova

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

РЕЗЮМЕ

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 е основно свързана със затлъстяването и свързаните му коморбидности, но също така би могла да се наблюдава и при индивиди с нормален или граничен BMI. Това е т. нар. НАМЧБ при слаби и представлява субфенотипна изява на неалкохолната мастна чернодробна болест. Слабите индивиди с НАМЧБ показват по-леки признаци на метаболитния синдром, в сравнение с тези със затлъстяване, но са с по-висока честота на метаболитни промени, като дислипидемия, артериална хипертония, инсулинова резистентност и диабет, в сравнение със здрави контроли. Поставянето на диагнозата на НАМЧБ изисква изключване на вторични причини за чернодробна стеатоза, както и изключване на дневна алкохолна консумация ≥30 гр. абсолютен алкохол за мъже и ≥20 гр. абсолютен алкохол за жени.*

Клиничен случай: *Представяме клиничен случай на мъж на 29 години, постъпил в клиниката с оглед диагностично уточняване във връзка с ехографски данни за изразена чернодробна стеатоза, съпроводена с лекостепенна хепатоспленомегалия. Липсват данни за известен захарен ди-*

ABSTRACT

Introduction: *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a socially significant health problem 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. Non-alcoholic fatty liver disease is generally associated with obesity and the related comorbidities, but it can also develop in subjects with a normal body mass index (BMI). This sub-phenotype of NAFLD is called lean NAFLD. Lean subjects with NAFLD have milder features of the metabolic syndrome when compared with obese patients. Nonetheless, they have a higher prevalence of metabolic alterations (e.g., dyslipidemia, arterial hypertension, insulin resistance, and diabetes) compared with healthy controls. The diagnosis of NAFLD requires the exclusion of both secondary causes and of a daily alcohol consumption ≥30 g for men and ≥20 g for women.*

Clinical Case: *We present the clinical case of a 29-year-old man, who was admitted to the hospital because of diagnostic evaluation of ultrasound findings of severe liver steatosis accompanied with mild hepatosplenomegaly. There was no evidence of diabetes mellitus, hypertensive disease or obesity. The patient was overweight but without obesity: height – 187 cm., weight – 108 kg, BMI – 30, waist circumference – 111 cm. Laboratory examination revealed: normal blood count, normal level of CRP, AST, ALT, AF, total bilirubin, mild elevation of GGT and normal synthetic liver function tests. The lipid profile showed el-*

абет, ХБ или затлъстяване. Пациентът е с наднормено тегло, но без затлъстяване: ръст 187 см, телесно тегло 108 кг, BMI – 30, коремна обиколка 111 см. От лабораторните изследвания нормална ПКК, CRP, нормални АСАТ, АЛАТ, АФ и билирубин, леко повишен ГГТ, нормална синтетична чернодробна функция. Изследването на липидната обмяна показва повишени нива на LDL холестерол и ниско ниво на HDL холестерол. Проведен е лабораторен хепатологичен скрининг, при който са изключени хронични вирусни хепатити, болест на Уилсън и хемохроматоза, автоимунна чернодробна болест. Неинвазивните скоровете за доказване наличие на стеатоза показаха високи стойности. NAFLD fibrosis score: -3.35 и FIB-4 index: 0.52 отхвърлят наличието на значима фиброза. При ехографското изследване данни за изразена чернодробна стеатоза – 3 ст., горноограничен размер на черния дроб и лекостепенна спленомегалия. Фиброскан еластографията показва нормална плътност на черния дроб – 4.8 кРа, при CAP – 304 db/m, което доказва наличие на високостепенна стеатоза. Имайки предвид физикалните данни, категоричните резултати от неинвазивните скорове за стеатоза, ехографското изследване, данните от фиброскан еластографията и след изключване на алкохолна консумация и на други по-чести причини за стеатоза, се прие диагноза НАМЧБ при слаби. Направи се и изследване на суха капка кръв за лизозомални ензими, при което се изключи болест на Гоше. Установи се ниско ниво на кисела сфингомиелиназа, което е индикация за Niemann Pick A/B болест, която представлява рядка наследствена автозомно-рецесивна болест, засягаща липидния метаболизъм.

Заключение: *Клиничният случай представя пациент без затлъстяване, с категорични лабораторни, ехографски и фиброскан данни за НАМЧБ. В диференциално диагностичен план установихме данни за рядка наследствена болест – болестта на Niemann Pick, протичаща с нарушение в обмяната на мазнините. Клиничният случай доказва широкия спектър от диференциални диагнози при слаби пациенти с НАМЧБ.*

Ключови думи: *неалкохолна мастна чернодробна болест, слаби пациенти, без затлъстяване, BMI*

evated level for LDL cholesterol and low HDL cholesterol. Underlying chronic viral hepatitis, autoimmune liver diseases, Wilson's disease and hemochromatosis were ruled out. The calculated non-invasive scores for steatosis were high. The NAFLD fibrosis score: -3.35 and FIB-4 index: 0.52, ruled out presence of significant fibrosis. Abdominal ultrasound examination showed liver steatosis grade 3, upper limit of normal size, mild splenomegaly. Liver transient elastography (TE) with fibroscan revealed normal liver stiffness – 4.8 kPa and CAP – 304 db/m that proved the presence of severe steatosis. Based on physical examination data, definite results of non-invasive scores for steatosis, ultrasound examination and fibroscan elastography, and after excluding alcohol consumption and other common causes for steatosis, we established the diagnosis lean non-alcoholic fatty liver disease. We performed an examination for lysosomal enzymes from dried blood that ruled out classic Gaucher disease. Low activity of acid sphingomyelinase was found, which was indicative of Niemann-Pick disease A/B – rare inherited autosomal recessive condition involving lipid metabolism.

Conclusion: *The clinical case presents a patient without obesity, with definite laboratory, ultrasound and fibroscan data for non-alcoholic fatty liver disease. As a differential diagnosis we found a rare inherited condition – Niemann-Pick disease, characterized by impaired lipid metabolism. Our clinical case proves the broad spectrum of differential diagnoses of patients with NAFLD.*

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease, lean patients, non-obese, BMI*

ВЪВЕДЕНИЕ

Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е значим обществен здравен проблем, засягаща 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, че 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. НАМЧБ е основно свързана със затлъстяването и свързаните му коморбидности, но също така би могла да се наблюдава и при индивиди с нормален или граничен BMI. Това е т.н. НАМЧБ при слаби и представлява субфенотипна изява на неалкохолната мастна чернодробна болест. Слабите индивиди с НАМЧБ показват по-леки признаци на метаболитния синдром, в сравнение с тези със затлъстяване, но показват по-висока честота на метаболитни промени, като дислипидемия, артериална хипертония, инсулинова резистентност и диабет, в сравнение със здрави контроли. НАМЧБ при слаби е много добре проучена сред азиатската раса, но съществуват значително по-малко литературни данни за европеидната раса. Поставянето на диагнозата на НАМЧБ изисква изключване на вторични причини за чернодробна стеатоза, както и изключване на дневна алкохолна консумация ≥30 гр. абсолютен алкохол за мъже и ≥20 гр. абсолютен алкохол за жени.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на мъж на 29 години, постъпил в клиниката с оглед диагностично уточняване във връзка с ехографски данни за изразена чернодробна стеатоза, съпроводена с лекостепенна хепатоспленомегалия. При пациента липсват данни за известен захарен диабет, ХБ или затлъстяване. Антропометричните измервания са: ръст 187 см, телесно тегло 108 кг, BMI – 30, коремна обиколка 111 см, според които пациентът е с наднормено тегло, но без затлъстяване. От лабораторните изследвания нормален HB, левкоцити, Тр, CRP, нормални АСАТ, АЛАТ, АФ и билирубин, леко повишен ГГТ, нормална синтетична чернодробна функция (Табл 1).

Табл. 1. Лабораторни резултати – ПКК, биохимия

Hb	Leu	Tr	CRP	АСАТ	АЛАТ	ГГТ	АФ	Общ билир.	Албумин	ПИ%	ХЕ
161	5,63	248	1,39	25	31	70	74	17	49	101%	10894

При пациента е проведен лабораторен хепатологичен скрининг, при който са изключени други възможни причини за чернодробна стеатоза – хронични вирусни хепатити, болест на Уилсън и хемохроматоза, автоимунна чернодробна болест. Изчислен е HOMA index – 2.2, който показва горногранична стойност. Изследването на липидната обмяна показва повишени нива на LDL холестерол и ниско ниво на HDL холестерол (Табл. 2). Изчислени са следните скорове за доказване наличие на стеатоза: FLI: 91 и Hepatic steatosis index: 42.8, като и двата скора са с високи стойности и показват много висока вероятност за наличие на стеатоза. Изчисли се и Lipid accumulation product, който е със стойност 80.5. Този скор оценява вероятността за наличие на стеатоза, метаболитен синдром и кардиоваскуларния риск и показва много висока стойност. С оглед оценка на степента на фиброзата са изчислени и следните скорове: NAFLD fibrosis score: -3.35 и FIB-4 index: 0.52, отхвърлящи наличието на фиброза.

Табл. 2. Лабораторни резултати – липиден профил

Холестерол	Триглицериди	LDL холестерол	HDL холестерол
5.02	1.75	3.34	0.88

При ехографското изследване има данни за изразена чернодробна стеатоза – 3 ст., горнограничен размер на черния дроб (143 мм по ДМКЛ) и лекостепена спленомегалия (слезка с размер 145/68 см, обем 98,57 см^2). Извършена е фиброскан еластография, която показва нормална плътност на черния дроб – 4.8 кРа, IQR – 0.9, 20% вариабилност, доказваща липсва на напреднала фиброза. Измерването на стеатозата показва CAP – 304 db/m, IQR – 57, 19% вариабилност, което доказва наличие на стеатоза. Въз основа на този показател, според последни литературни данни за корелацията между стойността на CAP и степента на стеатозата, при нашия пациент стеатозата се оценява като тежка (Фиг. 1). Предложено е провеждане на чернодробна биопсия, която пациента отказа.

Фиг. 1. Фиброскан еластография

Имайки предвид физикалните данни, категоричните резултати от неинвазивните скорове за стеатоза, ехографското изследване, данните от фиброскан еластографията и след изключване на алкохолна консумация и на други по-чести причини за стеатоза, се прие диагноза неалкохолна мастна чернодробна болест. При BMI със стойност 30, при ръст 187 см и телесно тегло 108 кг, пациентът е с наднормено тегло, но без затлъстяване, поради което се прие диагноза неалкохолна мастна чернодробна болест при слаби, но се направи и изследване на суха капка кръв за лизозомални ензими, което доказа нормално ниво на бета-глюкозидаза, изключващо болест на Гоше. Установи се ниско ниво на кисела сфингомиелиназа, което е индикация за Niemann-Pick A/B болест, която представлява рядка наследствена автозомно-рецисивна болест, засягаща липидния метаболизъм. Наблюдава се натрупване на липиди в слезката, черния дроб, белите дробове, костен мозък или мозък. Болестта на Niemann-Pick тип B се асоциира с мутация на SMPD 1 гена, отговарящ за продукцията на ензима кисела сфингомиелиназа.

ДИСКУСИЯ

НАМЧБ е обществен здравен проблем с глобално значение, засягащ приблизително един милиард индивиди 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. Неалкохолната мастна чернодробна болест е най-честата чернодробна увреда в Западните страни, засягаща 17-46% от възрастните (1,2). Честотата на НАМЧБ е паралелна с честотата на разпространение на метаболитния синдром и неговите компоненти, които увеличават риска от развитие на по-напреднала болест (3). 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. Обичайният фенотип, който се асоциира с НАМЧБ, е затлъстяването, което е свързано с метаболитния синдром и свър-

заните с него ЗД тип 2, хипертонична болест и дислипидемия. Не всички пациенти със затлъстяване развиват НАМЧБ, но и НАМЧБ може да се установи при пациенти без затлъстяване. НАМЧБ се открива и при 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 (4). За наличието на НАМЧБ при пациенти без затлъстяване се съобщава при деца и възрастни с различна етническа принадлежност, но по-често сред азиатците. Съществуват голям брой проучвания при пациенти с НАМЧБ при слаби сред азиатската популация и по-малък брой сред останалата популация. Глобално съобщаваната честота на НАМЧБ при слаби варира между 3% и 30%. НАМЧБ без затлъстяване се дефинира, като наличие на НАМЧБ при пациенти с BMI по-нисък от 25 кг/м² за азиатската популация, цитирано в източни проучвания, и по-нисък от 30 кг/м² за европеидната раса цитирано от западни проучвания. Сред пациентите с НАМЧБ без затлъстяване, тези с НАМЧБ при слаби (lean NAFLD) се дефинират като пациенти с BMI по-нисък от 23 кг/м² за азиатската популация и по-нисък от 25 кг/м² за европеидната раса (5).

Съществуват малко проучвания и данни за хистологията при НАМЧБ без затлъстяване. Повечето проучвания, базирани на чернодробни биопсии, предполагат, че наличието на неалкохолен стеатохепатит и фиброза при пациенти с НАМЧБ със и без затлъстяване не се различават. Предполага се, че висцералният тип затлъстяване, обратно на общото затлъстяване, високият холестеролов и фруктозен прием и генетични рискови фактори са свързани с появата на НАМЧБ при слаби (5,6). Патофизиологичните механизми при тези пациенти включват дисфункция на мастната тъкан (висцерално затлъстяване, промени в адипоцитната диференциация и нарушен липиден търноувър), промени в телесната композиция (намалена мускулна маса), генетична предиспозиция и епигенетични промени, явяващи се рано през живота, промени в чревния микробиом (7). В клиничен аспект пациентите с НАМЧБ без затлъстяване се представят с нормален BMI, но с налични метаболитни промени, подобни на тези, свързани със затлъстяването. Това е т.нар. подтип пациенти „метаболитно със затлъстяване, но с нормално тегло“, чийто метаболитен профил показва характеристики на инсулинова резистентност. BMI не презентира разпределението на мазнините по тялото. Доказва се, че при пациенти с еднакъв BMI натрупването на мазнините в абдоминалната област има важни метаболитни последствия. Счита се, че висцералната мастна тъкан, асоциирана с метаболитния синдром, води до НАМЧБ. При пациентите с НАМЧБ без затлъстяване се установява по-висока честота на компонентите на метаболитния синдром – високо ниво на триглицериди и при двата пола, високо кръвно налягане, нарушена гликемия на гладно, нисък HDL холестерол при жените, в сравнение със здрави индивиди. Също така слабите пациенти с НАМЧБ имат по-добър и по-благоприятен метаболитен и възпалителен профил, в сравнение с пациентите с НАМЧБ и затлъстяване (8).

Наличието на НАМЧБ не трябва да се неглижира при пациенти с нормално телесно тегло. НАМЧБ при тези пациенти е индикатор за по-голям риск от наличие на метаболитни нарушения и сърдечно-съдова заболеваемост. В същото време, при тези пациенти с НАМЧБ и липса на затлъстяване се налага провеждане на по-обстойна диференциална диагноза за изключване на други вторични причини за чернодробна стеатоза, като висок фруктозен прием, вродена и придобита липодистрофия (вкл. при антиретровирусна терапия за HIV), малнутриция, ендокринни нарушения (поликистичен овариален синдром, хипотиреоидизъм или дефицит на растежен хормон), лекарствено свързани (амиодарон, метотрексат, тамоксифен), йеюнален байпас, гладуване, тотално парентерално хранене. Съществена група заболявания в диференциално диагностичен план са и ред-

ките вродените метаболитни дефекти – фамилна хипобеталипопротеинемия (FHBL) и лизозомната кисела липазна недостатъчност (LAL-D) (7). Към тези заболявания може да се добави и болестта на Niemann-Pick, при която се наблюдава натрупване на липиди в черния дроб, какъвто е гореописаният клиничен случай.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиничният случай представя пациент без затлъстяване, с категорични лабораторни, ехографски и фиброскан данни за неалкохолна мастна чернодробна болест. В диференциално-диагностичен план установихме данни за рядка наследствена болест – болестта на Niemann-Pick, протичаща с нарушение в обмяната на мазнините. Клиничният случай доказва широкия спектър от диференциални диагнози при слаби пациенти с НАМЧБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57. doi: 10.1002/hep.29367.
3. Vernon G, 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. 2011;34(3):274-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
4. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. Hepatology. 2008;48(3):792-8. doi: 10.1002/hep.22429.
5. Kim D, Kim WR. Nonobese fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(4):474-485. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.028.
6. Verdelho Machado M, Cortez-Pinto H. Fatty liver in lean patients: is it a different disease? Ann Gastroenterol. 2012;25(1):1-2.
7. Younes R, Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. Semin Liver Dis. 2019;39(1):86-95. doi: 10.1055/s-0038-1677517.
8. Young S, Tariq R, Provenza J, Satapathy SK, Faisal K, Choudhry A, et al. Prevalence and profile of nonalcoholic fatty liver disease in lean adults: Systematic review and meta-analysis. Hepatol Commun. 2020;4(7):953-972. doi: 10.1002/hep4.1519.

Адрес за кореспонденция:
Павлина Бойкова
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. Христо Смирненски 1
9000 Варна
e-mail: pavlina_gbv@abv.bg

РОЛЯ НА ХЕПЦИДИНА В ПАТОГЕНЕЗАТА, ТЕЖЕСТТА НА КЛИНИЧНА ИЗЯВА И ПРОГНОЗАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИЕЛОФИБРОЗА

Стела Димитрова, Илина Мичева

Клиника по хематология, УМБАЛ „Св. Марина" Варна, Медицински университет – Варна

THE ROLE OF HEPCIDIN IN THE PATHOGENESIS, SEVERITY OF CLINICAL MANIFESTATION, AND PROGNOSIS OF PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS

Stela Dimitrova, Ilina Micheva

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

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Първичната миелофиброза (ПМФ) е миелопролиферативно заболяване, характеризиращо се с костномозъчна фиброза и неефективна екстрамедуларна хемопоеза, водещи до клинични прояви на анемичен синдром, конституционални симптоми и ексцесивна спленомегалия. Редица фактори участват в патогенезата на анемичния синдром при ПМФ, като един от дискутираните е нарушена регулация на желязната обмяна. Доказано по-високите стойности на ключовия регулатор на железния метаболизъм - пептидният хормон хепцидин при болни с ПМФ, се свързват с тежестта на анемичния синдром, зависимостта от хемотрансфузии и скъсената преживяемост.*

Цел: *Целта на изследването е да се анализират серумните нива на хепцидин при болни с ПМФ и значението му за клиничното протичане, прогнозата и изхода на заболяването.*

Материал и методи: *Анализирани са 68 пациенти с ПМФ и 12 здрави контроли. Серумните нива на хепцидин са изследвани по метода ELISA. Резултатите са обработени статистически, като са използвани дисперсионен, сравнителен и корелационен анализи.*

Резултати: *Средните нива на хепцидин при пациенти с ПМФ са статистически значимо по-високи, в сравнение със здрави контроли (99.05 ng/mL; 20.57 ng/mL; F=7.95; p=0.006). Високите нива на хепцидин корелират с висок риск по*

ABSTRACT

Introduction: *Primary myelofibrosis (PMF) is a myeloproliferative disorder characterized by bone marrow fibrosis and ineffective extramedullary hematopoiesis, which presents with anemia, constitutional symptoms, and excessive splenomegaly. A number of factors are involved in the pathogenesis of the anemia in PMF, including impaired iron metabolism regulation. It was found that higher levels of the key regulator of iron metabolism - the peptide hormone hepcidin in patients with PMF, are associated with the severity of the anemia, blood transfusion dependence and decreased overall survival.*

Aim: *The aim of the study was to analyze the serum levels of hepcidin in patients with PMF and its impact on the clinical course, prognosis, and outcome of the disease.*

Materials and Methods: *A total of 68 patients with PMF and 12 healthy controls were analyzed. Serum hepcidin levels were measured by ELISA. The results were statistically analyzed by dispersion, comparison, and correlation methods.*

Results: *Then mean hepcidin levels in patients with PMF were statistically significantly higher compared to healthy controls. (99.05 ng/mL; 20.57 ng/mL; F=7.95; p=0.006). High levels of hepcidin correlated with high risk according to DIPSS (p=0.046), carrier of JakV617F mutation (p=0.022), fibrotic phase according to WHO 2016 (p=0.062), and the number of blood transfusions per month (p=0.005). Higher hepcidin levels were not relevant to overall survival.*

DIPSS (p=0.046), носителство на JakV617F мутация (p=0.022), фибротична фаза по WHO 2016 (p=0.062), брой на трансфузии на месец (p=0.005). Липсва корелация с преживяемостта на пациентите.

Заключение: *Хепцидинът е биологичен маркер, чието проследяване в хода на МФ би спомогнало за по-точна клинична и прогностична оценка на заболяването.*

Conclusion: *Hepcidin is a biological marker the monitoring of which in the course of MF would help for a more accurate clinical and prognostic assessment of the disease.*

Ключови думи: *хепцидин, миелофиброза, анемия, миелопролиферативни заболявания, железен метаболизъм*

Keywords: *nhepcidin, myelofibrosis, anemia, myeloproliferative diseases, iron metabolism*

ВЪВЕДЕНИЕ

Първичната миелофиброза (ПМФ) е миелопролиферативно заболяване, характеризиращо се с костномозъчна фиброза и неефективна екстрамедуларна хемопоеза, водещи до клинични прояви на анемичен синдром, конституционални симптоми и ексцесивна спленомегалия.

ПМФ се характеризира с хетерогенна и изменчива клинична изява. Проявява се с различна по тежест анемия, спленомегалия, левкоцитоза, левкопения, тромбоцитоза, тромбоцитопения и наличие на конституционални симптоми. Средната преживяемост на пациентите варира от месеци до години, в зависимост от хода на заболяването и някои прогностични показатели. Значение за преживяемостта имат редица клинични, биологични и пациентски характеристики, които се свързват с по-лоша прогноза - напреднала възраст, цитопении, левкоцитоза, необходимост от кръвопреливания, процент на циркулиращи в периферната кръв бласти, системни симптоми, степен на микросъдова плътност и цитогенетични аномалии. Сигнификантна значимост за общата преживяемост имат 5 основни характеристики на пациентите: възраст над 65 години, стойности на хемоглобина под 100 g/L, левкоцитен брой над $25x10^9$/L, циркулиращи бласти в периферията над 1% и наличие на конституционални симптоми (немотивирана висока температура, консумативен синдром, обилни нощни изпотявания, упорит сърбеж по кожата и други) (1,2).

Анемията е основна клинична изява на заболяването, повлияваща неблагоприятно неговата еволюция, качеството на живот на болните, възможността за провеждане на адекватно лечение, а оттам и общата преживяемост. Данни от литературата показват, че 38% от пациентите с МФ поддържат нива на хемоглобина под 100 g/L, а 24% от тях са трансфузионно зависими още при поставянето на диагнозата, със задълбочаване тежестта на анемията в хода на заболяването (3).

Развитието на анемия при пациентите с миелофиброза (МФ) се дължи на редица механизми, като понижени костномозъчни резерви, цитокин-медиирана костномозъчна недостатъчност, хронична хемолиза, кървене, хемодилуция, секвестрация в слезката, нутритивни нарушения, както и действието на миелосупресивни медикаменти (4,5).

Редица проучвания доказват ролята на хепцидина и желязната дисрегулация в патогенезата на анемията при някои хематологични заболявания, в това число и ПМФ.

Желязната хомеостаза е нарушена предимно при пациенти с МФ с клинично из-

разен анемичен синдром и неефективната екстрамедуларна еритропоеза. Допълнителна роля за нарушената желязна хомеостаза играят повишените нива на инфламаторни цитокини в циркулацията, желязното свръхнатрупване, последица от честите хемотрансфузии и абнормната абсорбция на желязо в тънките черва (3). Обединяването на тези фактори определя вероятната роля на нарушената хепцидинова секреция в развитието на анемичния синдром, прогнозата и еволюцията на заболяването.

ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да се анализират серумните нива на хепцидин при пациенти с МФ и значението му за клиничното протичане, прогнозата и изхода на заболяването.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В анализа са включени 68 пациенти с първична, постполицитемична и посттромбоцитемична МФ (43 мъже и 25 жени; средна възраст – 67.7 години) и 12 здрави контроли след подписано информирано съгласие. При пациентите са анализирани следните параметри: степен на фиброза в костния мозък, носителство на мутация в Jak2 гена, размер на слезка чрез ехографско изследване, показатели на периферна кръвна картина (хемоглобин, левкоцити, тромбоцити), показатели на желязна хомеостаза (феритин, ТЖСК, серумно желязо). Спрямо класификация на Световната здравна организация (WHO 2016) болните са разпределени както следва: първична миелофиброза – фибротична фаза: 27 болни; първична миелофиброза – префибротична фаза: 25 болни; посттромбоцитемична миелофиброза: 7 болни; постполицитемична миелофиброза: 9 болни. Според динамичната интернационална скорингова система (DIPSS) за стратификация на риска 6 болни са висок риск; 35 болни са с интермедиерен 2 риск; 22 болни са интермедиерен 1 риск; 5 болни са нисък риск. Спрямо броя трансфузии, които пациентите получават месечно, са разделени както следва: трансфузионно независими: 40 болни; получаващи средно 1 хемотрансфузия/месечно (ХТ/м): 5 болни; 2 ХТ/м: 7 болни; 3 ХТ/м: 4 болни; 4 ХТ/м: 7 болни; 5 ХТ/м: 4 болни; >6 ХТ/м: 1 болен. Пациентите, които са без индикации за лечение към момента на анализа, са 26; лекувани с циторедуктивна терапия: 26 болни (хидроксиурея – 23 болни; интерферон α – 3 болни); лекувани с таргетна терапия (ruxolitinib): 16 болни. При анализираните пациенти и здравите контроли са измерени серумни нива на хепцидин-25 по метода ELISA (Wuhan Huamei Biotech Co., Wuhan, P.R. China). Експериментът е проведен според инструкциите за работа на производителя. Статистическата обработка на данните е извършена чрез SPSS версия 20, като са използвани дисперсионен, корелационен, вариационен, регресионен и сравнителен анализ. При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост $p<0.05$ при доверителен интервал 95%.

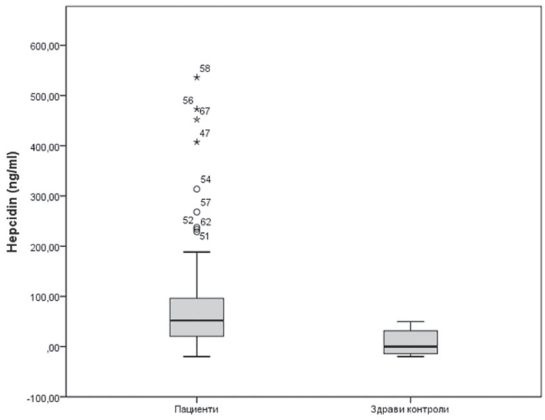
РЕЗУЛТАТИ

Установи се, че средните нива на хепцидин при пациентите с МФ са статистически значимо по-високи в сравнение със здравите контроли (99.05±115.99ng/mL; 20.57±16.9ng/mL; F=7.95; p=0.006) (Фиг. 1).

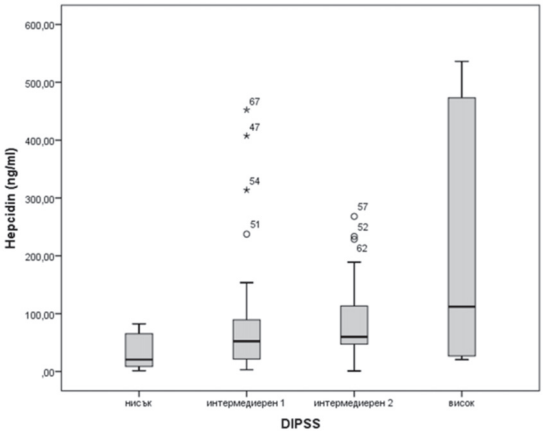
Анализът показа правопропорционална връзка между стойностите на хепцидин и по-високия риск спрямо DIPSS (p=0.046), без това да рефлектира като самостоятелен прогностичен фактор върху общата преживяемост в анализираната пациентска група (Фиг. 2).

Такава връзка се установи и между по-високи нива на серумен хепцидин и по-голям брой хемотрансфузии месечно (p=0.005). Не се установи връзка между стойностите на хепцидина и размерите на слезката, нивата на серумно желязо, феритин, ТЖСК, хемоглобин, левкоцити, тромбоцити и проведеното лечение.

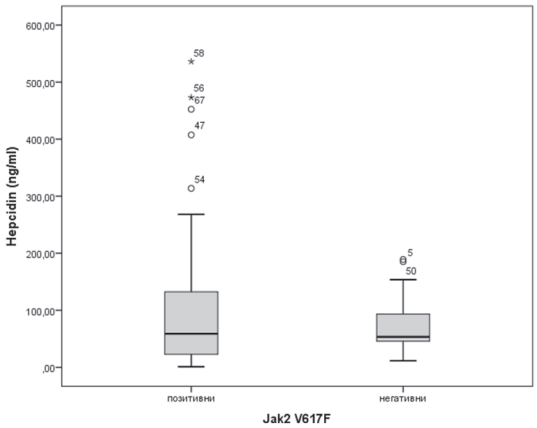
Установи се, че при болни с носителство на Jak2 V617F мутация, нивата на серумен хепцидин са значимо по-високи, в сравнение с Jak2 негативните пациенти (110.44±132.9 ng/mL; 79.0±55.5 ng/mL; F=5.5; p=0.022) (Фиг. 3).



Фиг. 1. Стойности на хепцидин при пациенти и здрави контроли. Графиката показва по-високи стойности хепцидин (ng/mL) в пациентската група в сравнение със здрави контроли (p=0.006)



Фиг. 2. Стойности на хепцидин спрямо DIPSS рисков профил. Графиката показва значимо по-високи стойности на хепцидин (ng/mL) в по-високата рискова група (p=0.046)



Фиг. 3. Стойности на хепцидин спрямо носителство на Jak2 V617F мутация. Графиката показва по-високи стойности на хепцидин (ng/mL) при Jak2 позитивните в сравнение с Jak2 негативните пациенти (p=0.022)

Хепцидинът не корелира със степените на фиброза в костния мозък. По-високи нива на хепцидин се отчетоха при пациенти с фибротична фаза на ПМФ, в сравнение с префибротична фаза според WHO 2016 без резултът да е статистически значим (117.3±138.6ng/mL; 75.0±90.1ng/mL; F=3.6; p=0.062). Не се установи подобна зависимост в групите болни с посттромбоцитемична и постполицитемична миелофиброза.

ДИСКУСИЯ

Проведеното проучване анализира ролята на хепцидина и ефектите от неговата свръхрегулация в патогенезата, клиничните, молекулярни и биологични характеристики на хетерогенна популация от болни с МФ. Сравнителен анализ на пациентската кохорта и здравите доброволци показа значимо по-високи стойности на хепцидина в групата на болните с МФ. Подобни резултати демонстрира и проучване на Pardarani и сътр. през 2013 година на 203 пациенти с МФ, където също са установени значимо по-високи нива на хепцидин в пациентската група в сравнение със здрави контроли. Високите хепцидинови нива корелират пряко и значимо и с хемоглобин под 100g/L , необходимост от чести хемотрансфузии, серумен феритин над 500mcg/L, по-висок DIPSS рисков профил, наличие на циркулиращи бласти, възраст над 65 години и левкоцитен брой под $4x10^9$/L (6). Подобно на тези резултати, и при нашите болни се установи правопорционална зависимост между хепдициновите нива и по-висок риск спрямо DIPSS, а така също и между високи стойности на хепцидин и по-честите трансфузионни нужди – два показателя, които поотделно и в комбинация повлияват клиничното протичане на заболяването и степента на тежест на изява на свързаните с болестта прояви и симптоми, качеството на живот, прогнозата и очакваната обща преживяемост. За разлика от публикуваните данни, в нашия анализ не се установи съответна значима връзка между нивата на хепцидин и стойностите на хемоглобин, левкоцити,

тромбоцити, както и показатели на желязната хомеостаза.

В експеримента на Pardanani мултивариационен анализ на четири прогностични показатели (нива на хепцидин, феритин, хемоглобин и трансфузионни нужди) разкрива, че повишените нива на хепцидин и феритин и нуждата от чести хемотрансфузии представляват предиктивни фактори за преживяемост при тези болни. При 29% от изследваните пациенти високите стойности на хепцидин и феритин, независимо от международния прогностичен индекс и повишените нива на циркулиращи инфламаторни цитокини, се свързват с по-ниска преживяемост и би могло да се използват като бъдещ прогностичен фактор при ПМФ (6). За разлика от тях, нашият анализ не показа директна връзка между хепцидина и очакваната обща преживяемост в популацията. Идентично на това, ретоспективен анализ на 224 болни с МФ показва, че сред редица предиктивни параметри за обща и свободна от прогресия преживяемост (циркулиращи инфламатрони цитокини, свободни леки вериги в серум, нива на хепцидин и феритин в серум и някои молекулярни маркери) хепцидинът не представлява самостоятелен маркер за по-лоша прогноза при анализираните болни (7).

В нашия анализ се доказа, че носителство на Jak2 мутация корелира правопорционално с високите хепцидинови нива. Jak2 има съществена роля в активиране на хепцидин-феропортин пътя на регулация на железния метаболизъм. Механизмите на повишена активация на Jak2 гена се обсъждат в генезата на анемия при хронично възпаление, като той допринася за свръхекспресията на хепцидин и произлизащия от това функционален железен дефицит (8). Тези познати механизми на патогенезата на анемията, свързана с хронично възпаление (участието на провокираната от Jak2 повишена транскрипция на хепцидиновия ген, стимулацията на хепцидинова секреция под влияние на инфламаторни импулси и др.), биха могли да допринесат и за възникване и задълбочаване на анемичния синдром и при болни с МФ (6,9). Неслучайно се обсъжда и ролята на таргетна терапия (Jak инхибитори) в повлияването на хепцидиновата секреция и възникващите от нея патофизиологични процеси на желязна дисрегулация и неефективна еритропоеза при болни с МФ (10). Получените резултати не доказват разлика в серумните нива на хепцидин спрямо проведеното лечение. Това може да се дължи на хетерогенността на пациентската кохорта, както и на едномоментния анализ на данни. Липсват данни в литературата за връзка на хепцидина с тежестта на фиброза в костния мозък. Интерес представлява установената от нас връзка на по-високи нива на хепцидин в групата на болни с фибротична фаза на ПМФ. По-задълбочено, проспективно проучване в хода на клинично наблюдение би спомогнало за по-добро разбиране на механизмите, повлияващи еволюцията, протичането и изхода при пациенти с МФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хепцидинът е биологичен маркер с определено значение за клиничното протичане, еволюцията и прогнозата на пациенти с МФ. Правилното му, нееднозначно, комплексно тълкуване в контекста на конкретен клиничен модел, би спомогнало за поточна оценка на изхода от заболяването.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhou A, Oh ST. Prognostication in MF: from CBC to cytogenetics to molecular markers. Best Pract Res Clin Haematol. 2014;27(2):155-64. doi: 10.1016/j.beha.2014.07.008.
2. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, Guglielmelli P, Pungolino E, Caramella M, Maffioli M, Pascutto C, Lazzarino M, Cazzola M, Tefferi A. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. 2010;115(9):1703-8. doi: 10.1182/blood-2009-09-245837.

3. Tefferi A, Mesa RA, Pardanani A, Hussein K, Schwager S, Hanson CA, et al. Red blood cell transfusion need at diagnosis adversely affects survival in primary myelofibrosis-increased serum ferritin or transfusion load does not. Am J Hematol. 2009;84(5):265-7. doi: 10.1002/ajh.21391.

4. Kanasakia M, Higuchib T, Kawamoto K, Koyamada R, Okada O. Acquired βthalassemia as an etiology of microcytic anemia in primary myelofibrosis. J Hematol. 2015;4(1):148-50. doi: 10.14740/jh190w.

5. Leitch HA, Chase JM, Goodman TA, Ezzat H, Rollins MD, Wong DH, et al. Improved survival in red blood cell transfusion dependent patients with primary myelofibrosis (PMF) receiving iron chelation therapy. Hematol Oncol. 2010;28(1):40-8. doi: 10.1002/hon.902.

6. Pardanani A, Finke C, Abdelrahman RA, Lasho TL, Tefferi A. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis. Am J Hematol. 2013;88(4):312-6. doi: 10.1002/ajh.23406.

7. Pardanani A, Lasho T, Finke C, Abdelrahman R, Hanson C, Tefferi A. Serum ferritin level at referral provides independent prognostic information for overall survival in primary myelofibrosis. Blood. 2013; 122(21):2824. doi: 10.1182/blood.V122.21.2824.2824

8. De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(10):3800-5. doi: 10.1073/pnas.0900453106. Epub 2009 Feb 20. Erratum in: Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(19):7583-6.

9. Strati P, Pemmaraju N, Estrov Z, Cardenas-Turanzas M, Pierce S, Newberry KJ, et al. Clinical significance of microcytosis in patients with primary myelofibrosis. Leuk Res. 2014;38(10):1212-6. doi: 10.1016/j.leukres.2014.08.007.

10. Oh S, Talpaz M, Gerds A, Gupta V, Verstovsek S, Mesa R et al. Hepcidin suppression by momelotinib is assocoated with increase iron availability and erythropoiesis in transfusion-dependent myelofibrosis patients. Blood. 2018; 132 (Suppl_1):4282. doi: 10.1182/blood-2018-99-111349.

Адрес за кореспонденция:
Стела Димитрова
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. Христо Смирненски 1
9000 Варна
e-mail: stelladimitrova@abv.bg

НА ГРАНИЦАТА НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО И ФИБРОЗАТА - СЕРУМНА ЕКСПРЕСИЯ НА МИКРОРИБОНУКЛЕИНОВАТА КИСЕЛИНА 29 ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРВАТА

Антония Атанасова[1], Мария Тенева[2]

[1]Катедра по анатомия и клетъчна биология, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[2]Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД - Варна

AT THE BORDER OF INFLAMMATION AND FIBROSIS - SERUM EXPRESSION OF MICRORIBONUCLEIC ACID 29 IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Antonia Atanassova[1], Maria Teneva[2]

[1]Department of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[2]Laboratory of Clinical Immunology, St. Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Напоследък се проучва експресията на микрорибонуклеиновите киселини (микроРНКи) в периферна кръв и тъкани при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата (ХВБЧ) като биомаркер за диагностика и проследяване на активността.*

Цел: *Целта на това изследване е да оцени корелацията между серумната експресия на микрорибонуклеиновата киселина 29 (miR-29) и различни клинични параметри: активност, тежест и обхват на заболяването при пациенти с ХВБЧ.*

Материал и методи: *При 70 пациенти с ХВБЧ (35 с язвен колит (ЯК), 35 пациенти с болест на Крон (БК)) и 30 здрави контролни субекти е изследвана експресията на miR-29 в серума чрез с обратна транскриптаза и количествена PCR в реално време (RT-qPCR).*

Резултати: *Групата на пациентите показа средна експресия на miR-29 в серума от 1.69 за БК, 1.23 за ЯК и 1.07 за контролната група, като има значима разлика в експресията между отделните групи.*

Заключение: *Съществува значима връзка между повишената серумна експресия на miR-29 и активността на заболяването, тежестта и обхвата при пациенти с ЯК.*

ABSTRACT

Introduction: *Recently, the expression of micro ribonucleic acids (microRNAs) in peripheral blood and tissues in patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD) has been studied as a biomarker for diagnosis and monitoring of activity.*

Aim: *The aim of this study is to evaluate the correlation between serum microribonucleic acid 29 (miR-29) expression and different clinical parameters: activity, severity and extent of disease in IBD patients.*

Materials and Methods: *Serum miR-29 expression was tested in 70 patients with IBD (35 with ulcerative colitis (UC), 35 patients with Crohn's disease (CD)) and 30 healthy control subjects through reverse transcriptase and real-time quantitative PCR (RT-qPCR).*

Results: *The group of patients showed a mean serum miR-29 expression of 1.69 for CD, 1.23 for UC and 1.07 for the control group with a significant difference in expression between the groups.*

Conclusion: *There is a significant relation between increased serum miR-29 expression and disease activity, severity and extent in patients with UC.*

Ключови думи: *miR-29, язвен колит, болест на Крон, хронични възпалителни заболявания на червата*

Keywords: *miR-29, ulcerative colitis, Crohn's disease, chronic inflammatory bowel disease*

ВЪВЕДЕНИЕ

МикроРНКите са ендогенни некодиращи РНКи (ncRNAs), които са с дължина около 19-24 нуклеотида. Биогенезата на микроРНКите минава през няколко стъпки на посттранскрипционни модификации в ядрото и цитоплазмата.

МикроРНКите са важни регулатори на различни клетъчни процеси, включващи развитие, диференциация, сигнализация, програмирана клетъчна смърт (5,11). Нарушената регулация на специфични микроРНКи води до различни заболявания: метаболитни нарушения, сърдечносъдови, чернодробни, имуномедиирани заболявания, както и появата на неоплазми (1,10,15).

Семейството на микрорибонуклеиновата киселина 29 (miR-29) има три представители: miR-29a, miR-29b и miR29c, които са кодирани от два отделни геномни локуса. В мезенхимните клетки на множество органи се наблюдава експресия на miR-29. Някои растежни фактори или цитокини, като трансформиращ растежен фактор-β (TGF-β), тумор-некрозис фактор алфа (TNF-a) и интерлевкин-4 (IL-4), потискат експресията на miR-29 (4).

Интересът към тази микроРНК се засили след като се установи, че взаимодействието на miR-29 с nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) е предпоставка за развитието на хронични възпалителни заболявания на червата. Чрез изследване на дендритна клетъчна линия се установи, че NOD2 индуцира освобождаване на miR-29 и ограничено освобождаване на интерлевкин-23 (IL-23).

Полиморфизми на NOD2 нарушават експресията на miR-29 в дендритните клетки и това води до свръхекспресия на IL-23 с последващо възпаление (3).

NOD2 полиморфизмът намалява експресията на miR-29, увеличава риска от образуване на стриктури при пациенти с болест на Крон (БК) (2) и развитието на този фенотип, който се характеризира с тежка чревна фиброза (14). NOD2 рецепторната система влияе и върху състава на микробиома (12), а miR-29 контролира и функцията на микробиома при чревна фиброза.

miR-29 има за цел (мишени) гените на основните компоненти на екстрацелуларния матрикс (ЕЦМ): колаген, еластин, фибрилин-1 (FBN1) и пероксидазин (4).

Антифибротичният ефект на miR-29 е демонстриран при миши модели по отношение на чревната фиброза чрез инхибиране на TGFβ-медиирано производство и отлагане на ЕЦМ (2).

Тези отличителни характеристики правят miR-29 изключително подходящ потенциален кандидат за антифиброзна терапия.

ЦЕЛ

Целта на това проучване е да се оцени серумната експресия на miR-29 при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата (ХВБЧ) и нейната корелация с обхвата, активността и тежестта на язвения колит (ЯК) и БК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

При 70 пациенти с ХВБЧ (35 с ЯК, 35 с БК) и 30 здрави контролни субекта е изследвана експресията на miR-29 в серума чрез с обратна транскриптаза и количествена PCR в реално време (RT-qPCR). За оценка на тежестта са използвани Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (7) за пациенти с БК, а за пациенти с ЯК са използвани Mayo score (8) и Монреалска класификация за активност на ЯК (S (severity)) (13) със степени от 0 (ремисия) до 3 (тежка активност). Резултатите са обработени статистически с

SPSS v. 20.0, като са използвани вариационен, дисперсионен, сранителен (ANOVA, t-test), корелационен и ROC curve анализ.

РЕЗУЛТАТИ

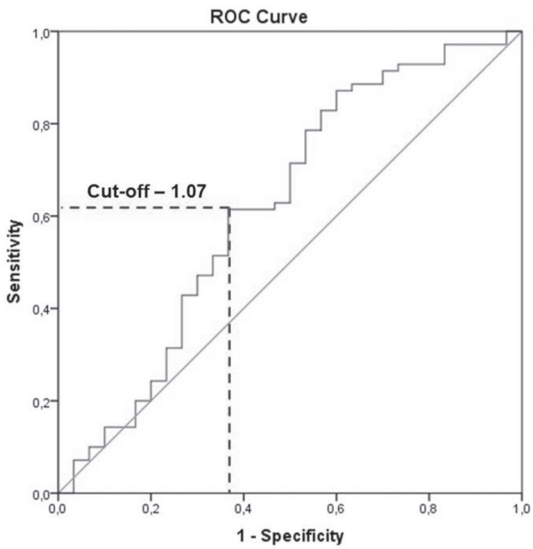
Изследвани са 70 пациенти с ХВБЧ и 30 здрави контроли, като резултатите са представени на Табл. 1.

Табл. 1. Характеристика на пациентите с ХВБЧ според Монреалската класификация

Показател		Пациенти		
		БК (n=35)	**ЯК (n=35)**	**Контроли (здрави лица) (n=30)**
Възраст, год. (mean±SD, range)	Моментна	41.51±13.55 (18-75)	41.54±15.21 (18-73)	26.2±6.2 (18-42)
Пол	Мъже	18/51.4 %	15/ 42.9%	15/50.0%
	Жени	17/48.6%	20/ 57.1 %	15/50.0%
Локализация БК/ЯК	L1/E1	19/54.3 %	1/ 2.9 %	-
	L2/E2	5/4.3%	11/ 31.4 %	-
	L3/E3	11/31.4 %	23/ 65.7 %	-
Форма на протичане	B1	17/48.6 %	-	-
	B2	11/31.4 %	-	-
	B3	6/17.1 %	-	-
	B2-B3	1/ 2.9 %	-	-
	Хронично рецидивираща	-	28/ 80.0 %	-
	Хронично персистираща	-	7/ 20.0 %	-
Давност на ХВБЧ, мес.	(median, range)	48.0 (3-204)	75 (1-492)	-
CDAI	CDAI < 150 - ремисия	18/52.9 %	-	-
	CDAI 150-220 - лека активност	5/14.7 %	-	-
	CDAI 221-450 - умерена активност	11/ 31.4 %	-	-
S (severity)	S0 – ремисия	-	8/22.9 %	-
	S1 – лека активност	-	13/37.1 %	-
	S2 – умерена активност	-	4/11.4 %	-
	S3 – тежка активност	-	10/28.6 %	-
Mayo score	Mayo score 0 – ремисия	-	8/22.9 %	-
	Mayo score 1 – лека активност	-	10/28.6 %	-
	Mayo score 2 – умерена активност	-	8/22.9 %	-
	Mayo score 3 – тежка активност	-	9/25.7 %	-
Лечение	5ACA	2/ 5.7 %	12/ 34.3 %	-
	КС	7/ 20.0 %	8/ 22.9 %	-
	Имуномодулатори	2/ 5.7 %	3/ 8.6 %	-
	Биологично лечение	24/ 68.6 %	12/ 34.3 %	-

Липсват валидирани референтни прагови нива на експресията на микроРНКите. Бе определена праговата стойност (cut-off) на експресията на miR-29 при здрави контроли, която е 1.07 (AUC=0.622 (0.493-0.751); p=0.054) с чувствителност 61.4% и специфичност 63.3 % (Фиг. 1). Тя е специфична за дадената популация и служи като ориентир за оценка експресията на БК и ЯК.

На Табл. 2 е представена характеристика на пациентите и сравнителен анализ на експресията на miR-29 при пациентите с БК и ЯК. Средните нива на серумната експресия на miR-29 са 2.41±2.96 (95%CI 1.31-3.52) Резултатите показват, че при пациентите с БК не се установява статистически значима разлика според изследвани-



Фиг. 1. ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на експресията на miR-29

те показатели, докато при пациентите с ЯК се установява разлика в експресията според локализацията и активността. Впечатление прави, че има правопропорционална умерена зависимост между експресията на miR-29 и възрастта на пациентите с БК (r=0.336; p=0.049), докато при пациентите с ЯК не беше установена подобна корелация (r=0.275; p=0.109). При здрави контроли се установи обратнопропорционална умерена зависимост между серумната експресия на miR-29 и възрастта (r=-0.349; p=0.039) От друга страна и при двете заболявания се установява правопропорционална умерена зависимост между експресията на микроРНКата и давността на заболяването (съответно Spearman's rho=0.314; p=0.046 за БК и Spearman's rho=0.322; p=0.049 за ЯК).

При сравняване на получените резултати с праговата стойност при здравите контроли е намерена съществена разли-

Табл. 2. Серумна експресия на miR-29 (mean±SD; 95%CI) според Монреалската класификация

Показател		Експресия на miR-29	
		БК (n=35)	ЯК (n=35)
Пол	Мъже	1.79±1.04 (1.27-2.32)	1.21±0.64 (0.85-1.56)
	Жени	1.59±0.77 (1.19-1.99)	1.25±0.69 (0.93-1.57)
Локализация БК/ЯК	L1/E1	1.92±0.98 (1.44-2.39)	**2.43**
	L2/E2	1.44±0.30 (1.06-1.82)	**1.01**±0.**44 (0.71-1.31)**
	L3/E3	1.43±0.92 (0.81-2.06)	**1.28±0.70 (0.98-1.58)**
Форма на протичане	B1	1.37±0.52 (1.10-1.64)	-
	B2	1.92±1.18 (1.12-2.72)	-
	B3	2.11±1.11 (0.94-3.28)	-
	B2-B3	2.33	-
	Хронично рецидивираща	-	1.21±0.70 (0.94-1.48)
	Хронично персистираща	-	1.31±0.49 (0.84-1.76)
CDAI	CDAI < 150 – ремисия	1.54±0.69 (1.20-1.89)	-
	CDAI 150-220 – лека активност	1.43±0.86 (0.36-2.51)	-
	CDAI 221-45 – умерена активност	1.98±1.22 (1.17-2.80)	-
S (severity)	S0 – ремисия	-	**1.07±0.43 (0.71-1.43)**
	S1 – лека активност	-	**1.53±0.86 (1.01-2.05)**
	S2 – умерена активност	-	**1.56**±0.**30 (1.08-2.04)**
	S3 – тежка активност	-	**0.84±0.32 (0.60-1.07)**
Mayo score	Mayo score 0 – ремисия	-	1.57±1.04 (0.70-2.44)
	Mayo score 1 – лека активност	-	1.26±0.49 (0.91-1.62)
	Mayo score 2 – умерена активност	-	0.97±0.52 (0.54-1.41)
	Mayo score 3 – тежка активност	-	1.12±0.44 (0.78-1.46)
Лечение	5ACA	1.38±0.22 (0.58-3.35)	1.07±0.62 (0.68-1.47)
	КС	1.91±1.46 (0.56-3.26)	1.21±0.51 (0.78-1.65)
	Имуномодулатори	1.61±0.92 (0.49-2.73)	1.63±0.92 (0.64-3.92)
	Биологично лечение	1.67±0.81 (1.33-2.01)	1.29±0.75 (0.82-1.77)

ка по всички показатели като за пациентите с БК, така и за пациентите с ЯК.

Впечатление прави, че при пациентите с ляв колит и тези с умерена и тежка активност на ЯК експресията на miR-29 е под тази установена за прагова стойност. При пациентите в ремисия, според Монреалската класификация (S), стойностите на експресията се доближават до тези на здравите контроли.

ДИСКУСИЯ

Резултатите от настоящото изследване показват, че експресията на miR-29 има 61.4% чувствителност и 63.3% специфичност при разграничаването на пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата от здрави контроли (AUC=0.622 (0.493-0.751); p=0.054). В литературата не бяха открити данни за чувствителността и специфичността на miR-29 при пациенти с ХВБЧ, но J. Wang и J. Gu (2012), при изследването на 74 пациента с колоректален карцином, установяват, че miR-29 има 75% специфичност и чувствителност (AUC=0.803) (16). През 2016 г. Zhu et al., отново при пациенти с простатен карцином, установяват 85% чувствителност и 61% специфичност на микроРНКата (AUC=0.777) (20).

Изследването на серумната екпресия на miR-29 при пациенти с БК показа значително повишени стойности (1.69) спрямо пациенти с ЯК (1.23) и здрави контроли (1.07). Подобни резултати при пациенти с БК се съобщават от Paraskevi et al. (9), съответно 1.89±0.39 за пациенти с БК и 0.85±0.44 за пациенти с ЯК. От друга страна някои автори (6,17,18) установяват, че експресията на микроРНКата е повишена и при пациенти с ЯК, за разлика от настоящото изследване. При сравняването на експресията на miR-29 при пациенти с активен БК и в ремисия спрямо здрави контроли Fasseu et al. установяват повишена експресия (6), което се потвърждава и в настоящото проучване. Подобни резултати са установени и при пациенти с ЯК.

Експресията на miR-29 според формата на протичане на БК показа понижена експресия при пациентите със стриктуриращ фенотип (1.92), като резултатите подкрепят тези в литературата (19). По литературни данни понижената експресия на miR-29 при тежка болест и активност при пациентите с ХВБЧ спрямо здравите контроли се свързва с повишено фиброобразуване и стенотични усложнения (19).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от настоящото проучване показват, че има повишена експресия на miR-29 както при пациентите с БК, така и при тези с ЯК спрямо здрави контроли, независимо от активността и постигнатата ремисия. Експресията на miR-29 се различава сигнификантно според локализацията и тежестта на заболяването при пациентите с ЯК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blenkiron C, Miska EA. 2007. miRNAs in cancer: approaches, aetiology, diagnostics and therapy. Hum Mol Genet 16 Spec No 1:R106–R113
2. Brain O, Owens BM, Pichulik T, Allan P, Khatamzas E, Leslie A, Steevels T, Sharma S, Mayer A, Catuneanu AM. The intracellular sensor NOD2 induces microRNA-29 expression in human dendritic cells to limit IL-23 release. Immunity.2013;39:521-536
3. Chuang AY, Chuang JC, Zhai Z, Wu F, Kwon JH. NOD2 expression is regulated by microRNAs in colonic epithelial HCT116 cells. Inflamm Bowel Dis.2014;20:126-135
4. Cushing L, Kuang P, Lü J. The role of miR-29 in pulmonary fibrosis. Biochem Cell Biol 2015;93(2):109–18. doi: 10.1139/bcb-2014-0095
5. Du T, Zamore PD. 2007. Beginning to understand microRNA function. Cell Res 17(8):661–663
6. Fasseu M, Treton X, Guichard C, et al. Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. PLoS One 2010; 5:e13160
7. Liu JK., Lichtenstein GR. Chapter 21 - Inflammatory Bowel Disease. Clinical Gastrointestinal Endoscopy (Second Edition). 2012, 243-264

8. Mantzaris G. Mucosal healing. State of the art lecture. 35th ECCO Educational Workshop.ECCO Guidelines. 13 June 2014, Sofia

9. Paraskevi A, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, et al. Circulating microRNA in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2012; 6:900–904

10. Poy MN, Spranger M, Stoffel M. 2007. microRNAs and the regulation of glucose and lipid metabolism. Diabetes Obes Metab 9 Suppl 2:67–73

11. Rane S, Sayed D, Abdellatif M. 2007. MicroRNA with a MacroFunction. Cell Cycle 6(15):1850–1855

12. Rehman A, Sina C, Gavrilova O, Häsler R, Ott S, Baines JF, et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. Gut 2011;60(10):1354–62. doi: 10.1136/gut.2010.216259

13. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis.Part 2: Current management. Journal of Crohn`s and colitis (2012)6, 991-1030

14. Seiderer J, Brand S, Herrmann KA, Schnitzler F, Hatz R, Crispin A, et al. Predictive value of the CARD15 variant 1007fs for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in Crohn's disease in clinical practice: results of a prospective study. Inflamm Bowel Dis 2006;12(12):1114–21. doi: 10.1097/01.mib.0000235836.32176.5e

15. van Rooij E, Olson EN. 2007. MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. J Clin Invest 117(9):2369–2376

16. Wang LG, Gu J. Serum microRNA-29a is a promising novel marker for early detection of colorectal liver metastasis. Cancer Epidemiol 2012;36:e61–7

17. Wu F, Zikusoka M, Trindade A, et al. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. Gastroenterology 2008; 135:1624–1635

18. Xu XM, Zhang HJ. miRNAs as new molecular insights into inflammatory bowel disease: Crucial regulators in autoimmunity and inflammation. World J Gastroenterol. 2016 Feb 21;22(7):2206-18. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2206

19. Zeng Z, Mukherjee A, Zhang H. From Genetics to Epigenetics, Roles of Epigenetics in Inflammatory Bowel Disease. Front Genet. 2019;10:1017. Published 2019 Oct 31. doi:10.3389/fgene.2019.01017

20. Zhu, Y., Xu, A., Li, J., Fu, J., Wang, G., Yang, Y., et al. (2016). Fecal miR-29a and miR-224 as the noninvasive biomarkers for colorectal cancer. Cancer Biomark. 16, 259–264. doi: 10.3233/CBM-150563

Адрес за кореспонденция:
Антония Атанасова
Факулетет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: aniatanassova@abv.bg

РОЛЯТА НА RIP3 ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Калин Калчев

Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

THE ROLE OF RIP3 IN PROSTATE CANCER

Kalin Kalchev

Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Процесът на некроптоза и неговата роля при тумори с различни локализации се проучва детайлно през последните години. За значението й за простатния карцином обаче все още не се знае много, може би защото некрозата е рядък морфологичен феномен в тази локализация. При това проучване сме оценили количествено експресията на маркера за некроптоза RIP3 в туморни и нетуморни жлези при случаи на простатен карцином и сме анализирали връзката й с някои морфологични показатели и преживяемостта на пациентите.

Ключови думи: *RIP3, некроптоза, простатен карцином*

ABSTRACT

The process of necroptosis and its role in tumors with different locations have been studied in detail in the last few years. However, not much is known about its significance for prostate cancer, perhaps because necrosis is a rare morphological phenomenon in the prostate. In this study, we quantify the expression of the necroptosis marker RIP3 in tumor and non-tumor glands in cases of prostate cancer and analyze its correlation to some morphological parameters and patients' survival rate.

Keywords: *RIP3, necroptosis, prostate cancer*

ВЪВЕДЕНИЕ

Ролята на апоптозата като естествена защита срещу появата и растежа на злокачествените тумори е добре известна. Тя представлява генетично програмиран механизъм на клетъчна смърт при многоклетъчните еукариоти и играе важна роля в развитието им и в поддържането на хомеостазата при възрастни организми (3). При нея единични увредени клетки се свиват в малко, трудно забележимо апоптотично телце, разпадат се и биват изконсумирани от околните клетки (6). От друга страна, ролята на некрозата е по-слабо проучена, въпреки че се среща често при солидни злокачествени тумори. За разлика от апоптозата, при нея клетките се увреждат масово, като се подуват, разкъсват се и изливат съдържимото си в междуклетъчното пространство (6). Некрозата се смята за случайно събитие на хаотичен, неконтролиран клетъчен разпад, но при някои обстоятелства тя, по подобие на апоптозата, се подчинява на определени регулаторни механизми (5). Некроптозата е такъв тип клетъчна смърт, който съчетава характеристиките на апоптозата и некрозата.

Процесът на некроптоза протича в регулирани условия, като се характеризира със същата морфологична характеристика като нерегулираната некротична смърт на клетките. (3). Некрозата е характерна за много напреднали солидни злокачествени тумори, въпреки това понякога е спорно

дали ефектът й е полезен или вреден при злокачествените заболявания (6). Едно от предизвикателствата в клиничната терапия на карциномите е резистентността на злокачествените заболявания към апоптоза. Тъй като много противотуморни лекарства са индуктори на апоптоза, индуцирането на RIP3-зависима некроза е иновативна стратегия за заобикаляне на апоптозната резистентност на раковите клетки. В допълнение към ДНК алкилиращи агенти, които индуцират некроза по PARP-зависим път (13,4,10), се съобщава, че, при определени състояния, някои лекарства предизвикват RIP3-зависима некроза (11,2,1). Тъй като некрозата също улеснява възпалението, нейният ефект върху възпалението в туморната микросреда трябва да бъде внимателно обмислен (7). Това налага необходимостта от бъдещи изследвания, за да се разбере как може да се използва механизмът на RIP3-зависимата некроза в терапията на злокачествените заболявания.

ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да се проучи и сравни имунохистохимичната експресия на RIP3 в туморни жлези, жлези с простатна интраепителна неоплазия III ст. (PIN III) и нетуморни жлези без дисплазия при пациенти с простатен карцином и доброкачествена простатна хиперплазия във връзка с клинико-морфологичните параметри.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

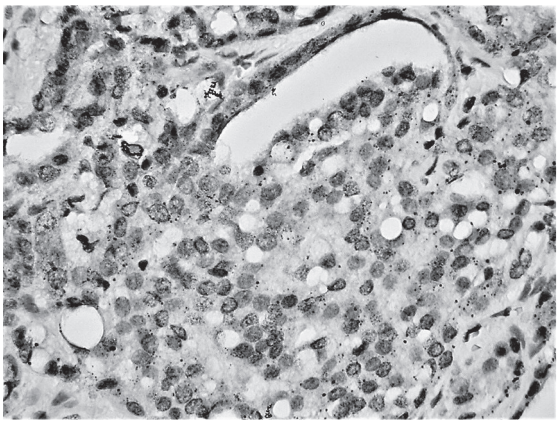
Изследвана е ядрената експресия на антитялото за некроптоза RIP3 в биопсични материали от 74 пациенти с карцином на простатната жлеза и контролна група от 10 пациента с доброкачествена простатна хиперплазия. Експресията на антитялото в туморните, диспластичните и нетуморните жлези е оценена чрез H-score, като се разпредели в три групи – лека експресия (1+), умерена експресия (2+) и изразена експресия (3+), измерена в проценти. H-score се определи по формулата: 1x(1+)% + 2x(2+)% + 3x(3+)%, при което стойностите на H-score варират в диапазон от 0 до 300.

Резултатите са обработени статистически с помощта на програмата SPSS v. 20.0, като са използвани вариационен, сравнителен и корелационен анализи. За статистически значима разлика се прие $p<0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

От изследваните 74 мъже с простатен карцином, на средна възраст 68.6 г. ± 8.5 г. (45-87 г.), 46 (54.8%) са с ранен, неметастатичен простатен карцином, а 38 (45.20%) са с напреднал простатен карцином с далечни метастази. Изследвана е експресията на RIP3 в туморни жлези, в доброкачествени жлези и жлези с тежка дисплазия – т.нар. простатна интраепителна неоплазия III степен (PIN III) и експресия в доброкачествени жлези без дисплазия. Експресията на RIP3 се отчете като използвахме H-score (Фиг. 1).

Разликата между експресията на RIP3 в туморните жлези, жлезите с PIN III и нетуморните жлези се изследва при пациентите, при които и трите компонента присъстват на един препарат. За контролна група е използван биопсичен материал от 10-те пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия, с PIN III и без PIN III. За целите на статистическата

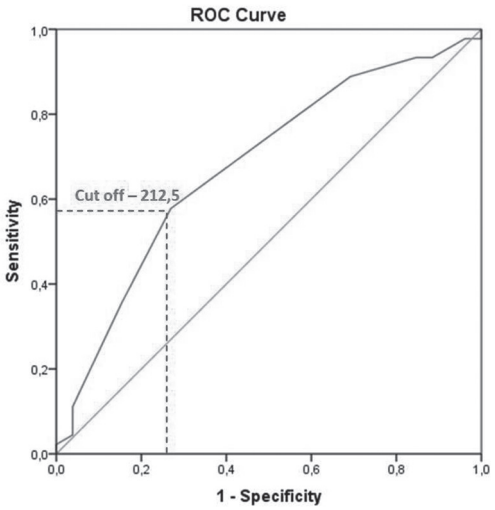


Фиг. 1. Ядрена експресия на RIP3 в простатен карцином със степен на диференциация по Gleason 4. На образа е показана разликата в експресията на антитялото в различните ядра

обработка бяха определени възрастта на пациентите по време на взимане на биопсията, хистологичният тип на тумора, степента на диференциация на туморите по Gleason (Gleason score), наличието или липсата на PIN III, на периневрална инвазия (PNI), на туморна некроза, на далечни метастази (нодални, костни, органни), на остро и хронично възпаление, стойностите на PSA, стадият на тумора по последната актуална TNM класификация.

Резултатите от анализите показват, че има съществена разлика между ядрената експресия на RIP3 в туморни, диспластични и недиспластични жлези по разглежданите от нас показатели (p>0.05). Най-висока е експресията на RIP3 в туморните жлези с H-score 210.98±15.39, като постепенно намалява при жлезите с PIN III с H-score 199.56±6.38, с пренебрежима разлика с нетуморните жлези с H-score 199.0±6.36.

За да анализираме преживяемостта на пациентите в зависимост от експресията на RIP3 и да оценим риска от летален изход, се направи ROC curve анализ за определяне на cut-off за ниска и висока стойност на H-score за RIP3, която е 212.5 (Фиг. 2).



Фиг. 2. ROC curve анализ за определяне на cut-off стойност на експресията на RIP3 (AUC=0.679 (0.550–0.809) P=0.012)

С ниска експресия са 39 (53.43%) от изследваните лица, а с висока са 34 (46.57%) пациенти.

Съществена разлика в експресията на RIP3 в трите групи жлези по отношение на клинико-морфологичните показатели не беше намерена, с изключение на Т-стадия и хистологичния тип при експресията на маркера в туморната тъкан.

Интересен е резултатът, че експресията на RIP3 в туморните жлези намалява с увеличаване на Т-стадия (p=0.031), като най-висока е в Т1 стадия (H-score 220), а най-ниска в стадий Т4 (H-score 190.0). Установена е слаба обратнопропорционална зависимост между Т-стадия и експресията на RIP3 (r=-0.228; p=0.05). Установена е слаба обратнопропорционална зависимост между туморния стадий Т и експресията на RIP3 (r=-0.228; p=0.05).

Според хистологичния тип, най-висока експресия на RIP3 се наблюдава при пациенти с муцинозен карцином (H-score 220,91), докато пациентите с ацинарен и невроендокринен карцином са по-ниски и имат приблизително еднаква експресия на маркера, съответно с H-score 206.53±8.61 и 206.54±28.82. Разликата при муцинозния карцином е статистически значима (p=0.001). При пациентите с висока експресия на RIP3, най-малка преживяемост имат пациентите с невроендокринна туморна компонента (69.3 месеца), следвани от тези с муцинозна туморна компонента (71.0 месеца). Най-висока преживяемост имат пациентите с класическия ацинарен карцином (82.6 месеца) (long rank p<0.001).

ДИСКУСИЯ

При анализа на прогностичната стойност на RIP3 като самостоятелен показател за ниска преживяемост не установихме съществена разлика между починалите и преживелите пациенти по отношение на клинико-морфологичните показатели (p>0.05). Според нас, експресията на RIP3 не може да се използва като самостоятелен показател за ниска преживяемост, а само като допълнение към класическите прогностични показатели: Т-стадий и Gleason

score. При корелационния анализ на данните не се установи статистически значима разлика между експресията на RIP3 в доброкачествените простатни жлези, жлезите с PIN III и туморните жлези при конвенционалния дребноацинарен простатен карцином. Установи се обаче слаба статистически значима разлика в експресията на RIP3 при карциномите с невроендокринна диференциация и дори по-изразена статистически значима разлика в експресията при карциномите с муцинозна компонента – слузообразуващи и пръстеновидноклетъчни карциноми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Некроптоза-базираната таргетна противотуморна терапия би имала слаб или никакъв ефект в общия случай при лечение на конвенционалния дребноацинарен простатен карцином. Повишената експресия на RIP3 в простатни злокачествени тумори с невроендокринна диференциация и слузообразуване обаче показва, че такъв вид лечение би имало по-добър ефект при тях. Ето защо не бива да се изоставят изследванията на ролята на некроптозата при тези хистологични типове простатен карцином и евентуалното им лечение с такива противотуморни агенти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basit F, Cristofanon S, Fulda S. Obatoclax (GX15-070) triggers necroptosis by promoting the assembly of the necrosome on autophagosomal membranes. Cell Death Differ. 2013. doi: 10.1038/cdd.2013.45
2. Bray K, Mathew R, Lau A, Kamphorst JJ, Fan J, Chen J, Chen HY, Ghavami A, Stein M, DiPaola RS, et al. Autophagy suppresses RIP kinase-dependent necrosis enabling survival to mTOR inhibition. PLoS ONE. 2012. 7: e41831
3. Degterev A, Hitomi J, Germscheid1 M, Ch'en IL, Korkina1 O, Teng X, Abbott D, Cuny GD, Yuan C, Wagner G, Hedrick SM, Gerber SA, Lugovskoy A, Yuan J. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. Nature chemical biology, 2008, 4/5: 313-321
4. Fu D, Jordan JJ, Samson LD. Human ALKBH7 is required for alkylation and oxidation-induced programmed necrosis. Genes Dev. 2013. 27: 1089–1100
5. Galuzzi L, Kroemer G. Necroptosis: A Specialized Pathway of Programmed Necrosis. Cell, 2008. 135: 1161-1163
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell, 2011, 144: 646–674
7. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature, 2008. 454: 436–444
8. Moriwaki K, Ka-Ming Chan F. RIP3: a molecular switch for necrosis and inflammation. Genes & Development. 2014. 27:1640–1649
9. Pfeffer C, Singh A. Apoptosis: A Target for Anticancer. Therapy Int. J. Mol. Sci. 2018. 19, 448
10. Sosna J, Voigt S, Mathieu S, Lange A, Thon L, Davarnia P, Herdegen T, Linkermann A, Rittger A, Chan FK, et al. TNF-induced necroptosis and PARP-1-mediated necrosis represent distinct routes to programmed necrotic cell death. Cell Mol Life Sci. 2013. doi: 10.1007/s00018-013-1381-6
11. Tenev T, Bianchi K, Darding M, Broemer M, Langlais C, Wallberg F, Zachariou A, Lopez J, MacFarlane M, Cain K, et al. The Ripoptosome, a signaling platform that assembles in response to genotoxic stress and loss of IAPs. Mol Cell. 2011. 43: 432–448
12. Vanlangenakker N, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Many stimuli pull the necrotic trigger, an overview. Cell Death and Differentiation. 2012. 19, 75–86
13. Zong WX, Ditsworth D, Bauer DE, Wang ZQ, Thompson CB. Alkylating DNA damage stimulates a regulated form of necrotic cell death. Genes Dev (2004) 18: 1272–1282

Адрес за кореспонденция:
Калин Калчев
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: kalinkalch@gmail.com

ВЪНШНОРЕТИННИ ТУБУЛАЦИИ И ТЯХНАТА ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ

Елица Христова[1,2], Зорница Златарова[1,3]

[1]СБОБАЛ - Варна, Медицински университет - Варна
[2]Катедра по физиотерапия, рехабилитация, морелечение и професионални заболявания, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна
[3]Катедра по очни болести и зрителни науки, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

OUTER RETINAL TUBULATIONS AND THEIR PREDICTIVE VALUE

Elitsa Hristova[1,2], Zornitsa Zlatarova[1,3]

[1]Specialized Eye Hospital, Medical University of Varna
[2]Department of Physiotherapy, Rehabilitation, Thalassotherapy and Occupational Diseases, Faculty of Public Health, Medical University of Varna
[3]Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Цел: *Да се представят микроструктурните характеристики на външноретинните тубулации (ВРТ) при пациенти с ексудативна макулна дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ) и да се анализира тяхната прогностична стойност по отношение на зрителната острота.*

Материал и методи: *Изследвани са 55 очи на 50 индивида с ексудативна форма на МДСВ с помощта на оптичен кохерентен томограф 3D OCT-2000 Торсоп. За статистически анализ на получените резултати е използван програмен продукт SPSS v. 19.0.*

Резултати: *Пациентите са проследявани за среден период от време 8.31±8.86 мес. (от 3 до 36 мес.). ОСТ данни за ВРТ имаха 8 (14.5%) от изследваните 55 очи с ексудативна МДСВ. Направеният непараметричен корелационен анализ Sprearman's rho, изследващ връзката между зрителната острота при първата и последната визита на пациентите и наличието на ВРТ, не установи статистически значима корелация.*

Заключение: *ВРТ са сравнително рядко наблюдавани промени в очи с ексудативна МДСВ. Предвид ограничения брой на очите с външноретинни тубулации, които ние сме изследвали, на този етап трудно бихме могли да направим достоверна оценка за влиянието, което имат върху зрителната острота.*

ABSTRACT

Aim: *The aim of this article is to present the microstructural characteristics of outer retinal tubulations (ORTs) in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD) and to assess their predictive value for poor visual acuity.*

Materials and Methods: *Fifty-five eyes of 50 patients with wet AMD were examined. All subjects underwent a complete ophthalmic examination and optical coherence tomography (OCT). Statistical analyses were carried out using SPSS v. 19.0.*

Results: *The median follow-up period was 8.31±8.86 months (3 to 36 months). ORTs were found in 8 (14.5%) of all examined with OCT patients. There was no statistically significant correlation between these changes and visual acuity.*

Conclusion: *ORTs are rarely seen in patients with exudative AMD. Their predictive value of visual acuity based on such small amount of cases could be difficult to assess.*

Ключови думи: *ОСТ, външноретинни тубулации, МДСВ*

Keywords: *OCT, outer retinal tubulations, AMD*

УВОД

С напредването на технологиите и в частност развитието на спектрал-домейн оптичната кохерентна томография (SD-OCT) се достигна едно ново ниво в *in vivo* изобразяването на ретиналната микроархитектоника. С помощта на ОСТ имаме възможността да направим една много по-прецизна оценка на топографските взаимоотношения между интраретиналните структури по начин, непостижим за конвенционалните методи за изследване на ретината. Именно благодарение на този факт, през 2009 г. Zweifel и съавтори (1) за първи път описват особени морфологични промени във външните слоеве на ретината, характерни за голям брой от ретиналните дегенеративни заболявания в напреднал стадий. Тези промени получават името външноретинни тубулации. Те са локализирани във външния ядрен слой на ретината и имат вид на окръглени или овоидни хипорефлективни пространства с хиперрефлективни граници на конвенционалния ОСТ В-скан. За първи път тези тубулации за забелязани при пациенти с неоваскуларна макулна дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ). Тяхната прилика с кистоиден макулен едем или субретинална течност на конвенционален ОСТ В-скан би могла да бъде подвеждаща индикация за ненужно инвазивно лечение. Авторите смятат, че тубулациите са резултат от пренареждане на слоя на фоторецепторите в отговор на ретинална увреда. В годините са изследвани техният размер, форма, локация, промяна във времето и повлияването им от анти-VEGF медикаменти. За разлика от кистоидния макулен едем, който тубулациите наподобяват на отделни В-скан срезове, те са разположени само и единствено във външния ядрен слой, като кръгли или овоидни структури с хиперрефлективни граници (Фиг. 1).

Фиг. 1. Външноретинни тубулации на В-скан SD-OCT

Тубулациите се забелязват най-често в зони със значително нарушена външноретинна архитектоника, но със запазена елипсоидна зона (EZ), над увреждания на пигментния епител на ретината (ПЕР) или субретинална фиброза. При пациенти, подложени на лечение с анти-VEGF медикаменти, тубулациите се наблюдават в зони, където преди лечението е имало голямо количество интраретинална течност. Обикновено те не се повлияват от анти-VEGF терапия, но е възможно размерите им временно да намалеят след нея.

Външноретинните тубулации се наблюдават най-често при пациенти с хороидална неоваскуларизация, дължаща се на заболявания, като неоваскуларна МДСВ, псевдоксантома еластикум, мултифокален хороидит, но също се описват и при състояния с липсваща неоваскуларизация, като географска атрофия при МДСВ, отлепване на ретината и пигментен ретинит (2-5).

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да се представят микроструктурните харак-

теристики на външноретинните тубулации (ВРТ) при пациенти с ексудативна МДСВ и да се анализира тяхната прогностична стойност по отношение на зрителната острота.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

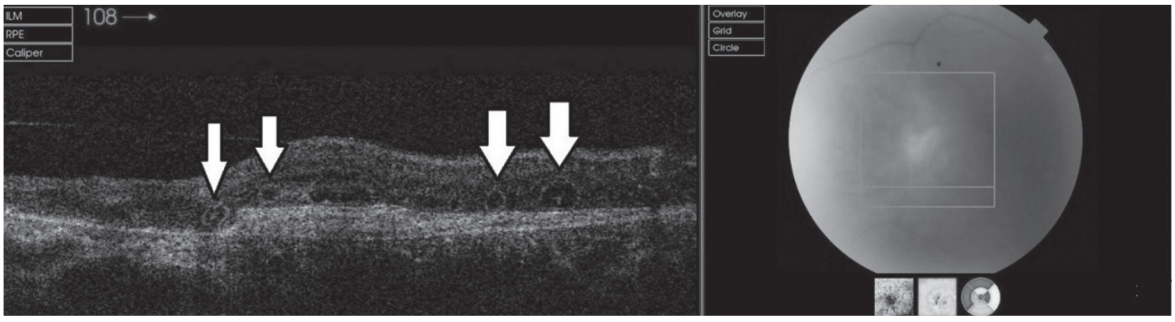
В проучването са включени 55 очи на 50 индивида с ексудативна форма на МДСВ. Всички пациенти са преминали през рутинен офталмологичен преглед, включващ щателно снета анамнеза, изследване на зрителна острота с оптимална оптична корекция, биомикроскопия на преден очен сегмент, индиректна офталмобиомикроскопия на заден очен сегмент, измерване на ВОН. Зрителната острота на пациентите е изследвана при първата и при последната тяхна визита. Освен това диагнозата на пациентите е потвърдена, освен с оптична кохерентна томография, така и с флуоресцеинова ангиография. Статистическата обработка на информацията се осъществи с програмен продукт IBM SPSS v. 19.0. Поради липса на нормално разпределение на изследваните показатели е приложен непараметричен корелационен анализ Sprearman's rho за установяване на зависимости между тях. За ниво на значимост на нулевата хипотеза се прие $p<0.05$ при интервал на доверителност 95%.

РЕЗУЛТАТИ

Изследвани са 50 пациенти (55 очи; 29 десни и 26 леви) на средна възраст 71.74±7.4 г. (от 53 до 85г.), от които 24 мъже (48%) и 26 жени (52%) с ексудативна форма на МДСВ. Пациентите са проследявани за среден период от време 8.31±8.86 мес. (от 3 до 36 мес.). От изследваните 55 очи, 40 очи са подложени на терапия еднократно или неколкократно с анти-VEGF медикамент. На пациентите беше отчетена зрителната острота с оптимална оптична корекция при първата и последната визита. Медианата на зрителната острота при първата визита на пациентите бе 0.15 (CF-0.8), а при последната визита – 0.1 (CF-0.8). Поради липса на нормално разпределение на показателите в изследваната група се приложи непараметричен статистически анализ.

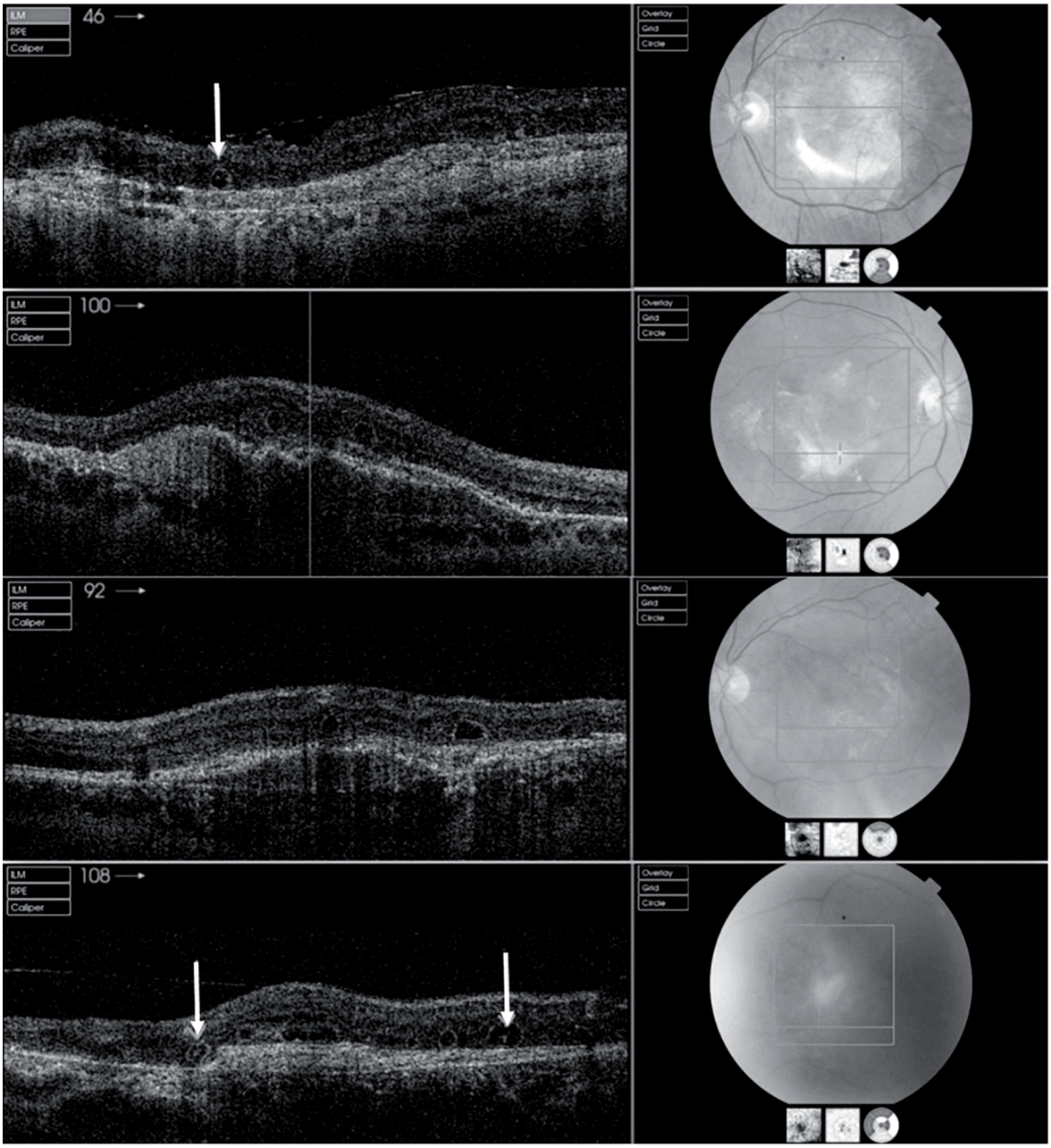
ОСТ сканове на всички пациенти бяха оценени за наличие на ВРТ, но също така и за основните признаци за активност на влажната форма на МДСВ, а именно: интраретинални кистични пространства (ИРК), субретинална течност (СТ) (серозно отлепване на невросензориума), дифузен ретинален едем (ДРЕ), отлепване на ПЕР (ОПЕР), хороидална неоваскуларизация/субретинална тъкан (ХНВ).

Външноретинни тубулации наблюдавахме при 8 (14.5%) от изследваните 55 очи с ексудативна МДСВ (Фиг. 2).



Фиг. 2 Външноретинни тубулации (бели стрелки)

Установените с ОСТ външноретинни тубулации бяха с кръгла, овоидна или тубуларна форма, с хипорефлективна централна част и хиперрефлективни граници. Именно това, както и техните размери, ги отличаваше от ИРК. В две от изследваните очи с ВРТ, в центъра им, се наблюдаваше по една хиперрефлективна точка (Фиг. 3 – бяла стрелка). При всички очи ВРТ се наблюдаваха над зона с наличие на ХНВ в областта на вътрешния нуклеарен слой, външния



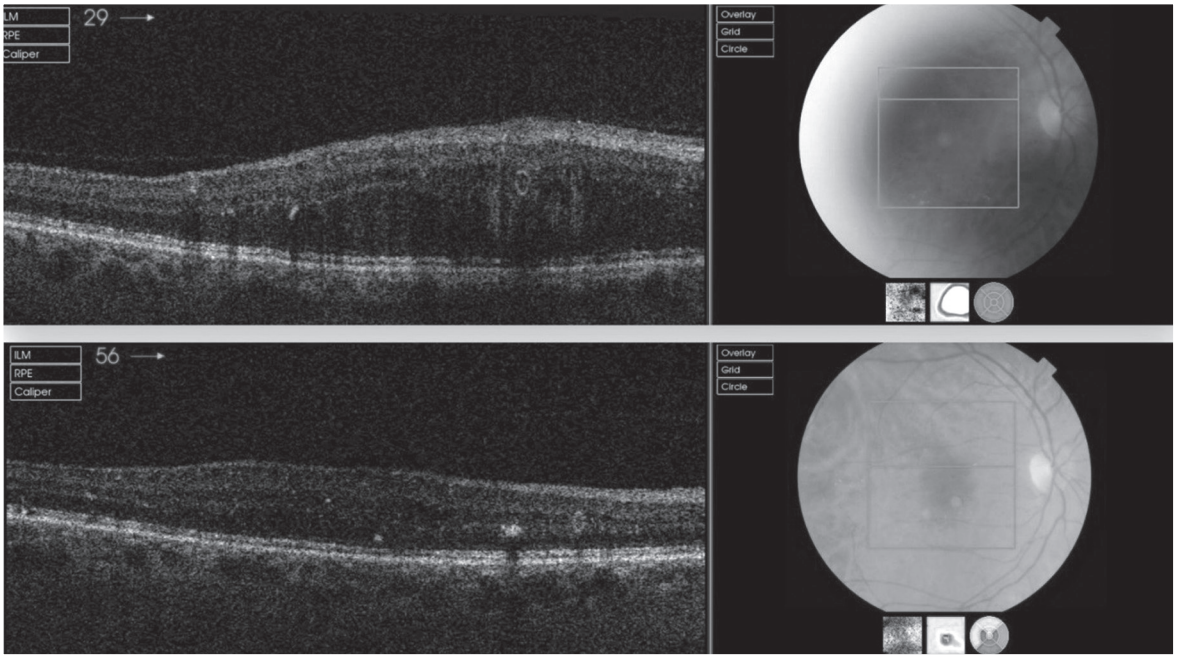
Фиг. 3. ОСТ изображения на външноретинни тубулации. Със зелена стрелка е показано наличието на една хиперрефлективна точка в центъра на тубулациите при 2 очи

плексиформен и външния нуклеарен слой. Пет от тези очи бяха с класическа ХНВ, а 3 - с окултна. Три от изследваните очи бяха подложени на анти-VEGF терапия, която не доведе до изчезване на ВРТ, а напротив - до тяхното нарастване (Фиг. 4).

За да установим средните размери на тубулациите, измерихме със софтуерно вграден калипер диаметъра и височината на всички забелязани на ОСТ скан външноретинни тубулации. Средният им диаметър беше 145±74 μm (от 20 до 314 μm), а средната височина - 81±22 μm (от 42 до 130 μm), което се доближава до диаметъра и височината на най-малките интраретинални кисти при ексудативна МДСВ, измерени от нас.

Зрителната острота на пациентите с ексудативна МДСВ и наличие на ВРТ при първата визита беше 0.15, а при последната визита - 0.12

Направеният непараметричен корелационен анализ Sprearman's rho, изследващ връзката между зрителната остро-



Фиг. 4. OCT изображение на външноретинни тубулации преди и след анти-VEGF терапия

та при първата и последната визита на пациентите и наличието на ВРТ, не установи статистически значима корелация.

ДИСКУСИЯ

Външноретинните тубулации са описани от Zweifel и съавтори (1) като структури, намиращи се в ONL на 54 очи с МДСВ и 9 очи с други диагнози, като средните им височина и широчина са били съответно от 40 до 140 μm и от 40 до 2260 μm. Средната им височина, установена от нас - 81±22 μm (от 42 до 130 μm), е близка до тази, измерена от Zweifel и екип, а диаметърът на ВРТ, установен в нашето проучване, беше 145±74 μm (от 20 до 314 μm), значително по-малък от този, посочен от Zweifel и екип. Прави впечатление фактът, че външноретинните тубулации, установени от нас, се намират не само във външния нуклеарен слой, но и във вътрешния нуклеарен и външния плексиформен слой. При повечето случаи, описани от Zweifel и екип, външноретинните тубулации персистират във времето, дори и след провеждане на анти-VEGF терапия, а понякога е възможно височината и диаметърът им постепенно да намалеят след нея. Hua и екип (6) докладват за изчезване на външноретинните тубулации при три очи след анти-VEGF терапия. При три от изследваните от нас очи има проведена анти-VEGF терапия, която не води до изчезването на външноретинните тубулации, а до тяхното нарастване след лечението. Curcio и екип (7) и Zweifel и екип (1) докладват за наличие на хиперрефлективен материал, съдържащ се във външноретинните тубулации, който вероятно е израз на деструкцията на външните сегменти на фоторецепторите. При две от изследваните от нас очи с ВРТ, в центъра им се наблюдаваше по една хиперрефлективна точка. В едно от големите проучвания за МДСВ (8) са описани някои рискови фактори, като ниска зрителна острота, географска атрофия, наличие на субретинални хиперрефлективни частици и голям размер на лезиите, асоцииращи се с появата на външноретинни тубулации и това как те влияят върху зрителната острота. Според същото проучване, очи с външноретинни тубулации имат по-ниска зрителна острота от такива без. Направеният от нас корелационен анализ между зрителната острота и наличието на външноретинни тубулации не показа такава зависимост. Разбира се трябва да се има предвид ограниченият брой на очите с външноретинни тубулации, които ние сме изследвали и съ-

ответно не бихме могли да направим достоверна оценка на рискови фактори за появата им и влиянието, което имат върху зрителната острота.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Външноретинните тубулации, макар и рядко срещана находка при пациенти с ексудативна форма на МДСВ, трябва да се познават добре с оглед отдиференцирането им от интраретиналните кисти. Честото им комбинирано присъствие с други патологични микроструктурни промени в ретината, ги оставя на по-заден план при една стандартна клиничната оценка на OCT скан. Негативната им прогностична стойност по отношение на зрителната острота не беше доказана от нас.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zweifel SA et al., "Outer Retinal Tubulation: A Novel Optical Coherence Tomography Finding," Archives of Ophthalmology 127, no. 12 (December 14, 2009): 1596–1602, doi:10.1001/archophthalmol.2009.326.
2. C. A. Curcio, N. E. Medeiros, and C. L. Millican, "Photoreceptor Loss in Age-Related Macular Degeneration," Investigative Ophthalmology & Visual Science 37, no. 7 (June 1996): 1236–49.
3. A. H. Milam and S. G. Jacobson, "Photoreceptor Rosettes with Blue Cone Opsin Immunoreactivity in Retinitis Pigmentosa," Ophthalmology 97, no. 12 (December 1990): 1620–31.
4. W. Tulvatana et al., "Photoreceptor Rosettes in Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa with Reduced Penetrance," Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960) 117, no. 3 (March 1999): 399–402.
5. D. H. Anderson et al., "Morphological Recovery in the Reattached Retina," Investigative Ophthalmology & Visual Science 27, no. 2 (February 1986): 168–83.
6. Rui Hua et al., "The Occurrence and Progression of Outer Retinal Tubulation in Chinese Patients after Intravitreal Injections of Ranibizumab," Scientific Reports 5 (2015): 7661, doi:10.1038/srep07661.
7. C. A. Curcio, N. E. Medeiros, and C. L. Millican, "Photoreceptor Loss in Age-Related Macular Degeneration," Investigative Ophthalmology & Visual Science 37, no. 7 (June 1996): 1236–49.
8. Joo Yong Lee et al., "Outer Retinal Tubulation in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT)," Ophthalmology 121, no. 12 (December 2014): 2423–31, doi:10.1016/j.ophtha.2014.06.013.

Адрес за кореспонденция:
Елица Христова
СБОБАЛ-Варна
ул. Дойран 15
9002 Варна,
e-mail: elica_gercheva@abv.bg

ТРАНСПЛАНТАЦИИ В ОФТАЛМОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА В БЪЛГАРИЯ – ПРОУЧВАНЕ НА БАЗА ВЪПРОСНИК

Димитър Групчев

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

УС „Медицински оптик“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна

TRANSPLANTATION IN OPHTHALMIC PRACTICE IN BULGARIA - A STUDY BASED ON A QUESTIONNAIRE SURVEY

Dimitar Grupchev

Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

TRS Medical Optician, Medical College, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Цел: *Целта на анкетното проучване на трансплантацията в офталмологията в България е да се установи опитът на хирурзите, видът на извършваната трансплантация, географското разпределение на това ключово за офталмологичната практика лечение и източникът на тъкан в национален мащаб.*

Материал и метод: *За целта на проучването е разработен въпросник, който е раздаден на 42 български офталмолози с придобита специалност по офталмология и активна хирургическа дейност на база Изпълнителна агенция (ИА)“Медицински надзор“.*

Резултати: *Въпросникът е попълнен от 38 български офталмолози с придобита специалност по офталмология и изразен интерес към трансплантацията на роговица и амниотична мембрана. Трансплантацията на роговица и амниотична мембрана е концентрирана в София и Варна – градовете, в които има очни и тъканни банки. Частните болници и центрове са сериозна конкуренция на специалистите от университетските центрове. В България повече специалисти извършват трансплантация на амниотична мембрана в региона на гр. Варна.*

В България в над 90% от трансплантациите на роговица се извършват с класически пенетриращи техники. Само по 2% са случаите на предна и

ABSTRACT

Aim: *The purpose is to study transplantation habits in ophthalmology in Bulgaria based on the opinion of experienced surgeons. The pillars are: type of transplant performed, the geographical distribution of the treatment, surgical experience and eye bank utilization.*

Materials and Methods: *For the purpose of the study, a questionnaire was developed and distributed to 42 Bulgarian ophthalmologists with a recognized proficiency in ophthalmology and active records in transplantation based on the Executive Medical Agency.*

Results: *The questionnaire was completed by 38 Bulgarian ophthalmology specialists with a strong interest in corneal and amniotic membrane transplantation. Ophthalmic transplantation in Bulgaria is concentrated in Sofia and Varna - the cities where there are eye and tissue banks. Private hospitals and centers are in serious competition with the specialists from the university centers. In Bulgaria, more specialists perform amniotic membrane transplantation in Varna.*

Nationwide over 90% of cases performed are penetration corneal grafts, and only 2% are lamellar keratoplasty. Tissue supply and bank utilization are uneven.

Conclusion: *Bulgaria has the potential to develop corneal and amniotic membrane transplantation in ophthalmology, as well as in the development of bio-analogues. The rapid introduction of new methods for the treatment of the anterior ocular surface is important for improving the quality of life and vision of the*

задна ламеларна кератопластика. Потреблението от очните банки е неравномерно.
Заключение: *България има потенциал за развитие на трансплантацията на роговица и амниотична мембрана в офталмологията, както и в създаване на био-аналози. Бързото въвеждане на нови методики за лечение на предната очна повърхност има важно значение за подобряване на качеството на живот и зрението на пациентите. Приложението на новите технологии при оперативно лечение на предната очна повърхност осигурява по-голяма ефективност и по-добро качество на работа. Обучението на офталмохирурзите за възможностите на регенеративната терапия и трансплантацията е важна предпоставка за подобряване на офталмологичната грижа.*

patients. The application of new technologies in surgical treatment of the anterior ocular surface provides greater efficiency and better quality of ophthalmic care. Training ophthalmic surgeons in new methodology based on regenerative therapy and transplantation is an important prerequisite for improving the ophthalmic care in the country.

Ключови думи: *роговична трансплантация, трансплантация на амниотична мембрана, пенетрираща кератопластикиа, послойна кератопластика, очна банка*

Keywords: *corneal transplantation, amniotic membrane transplantation, penetrating keratoplasty, lamellar keratoplasty, eye bank*

ВЪВЕДЕНИЕ

България е малка държава, но все пак не най-малката в ЕС. От друга страна, средствата за медицина са много ограничени, което поставя медицината като наука, практика и бизнес в изключително неравностойно положение. По закон трансплантацията е безплатна, но за съжаление това, което закона гарантира като реимбурсация, важи само частично за роговичната тъкан, а не важи за амниотичната мембрана.

Независимо от всички тези неблагоприятни фактори, България е един от лидерите в изготвянето на стандаризиран амниотичен трансплант за офталмология в Източна Европа. В Румъния например се ползва „свежа мембрана“ и няма банка за амниотична мембрана, а също така има само една роговична банка. Същото важи за Унгария, където има роговична банка, но тя не се занимава с подготовка на амниотична мембрана.

В България има три банки за амниотична мембрана (Тъканна банка „Пирогов“, „Биорегенерация“, банка към центъра по транслационна медицина и клетъчна терапия в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна), като определено може да се каже, че Центърът по транслационна медицина и клетъчна терапия има лидерска позиция. Това е така не само заради високата технология, но и поради пионерския и научно-изследователски дух на Катедрата по очни болести и зрителни науки. Това обаче не е достатъчно за да се разположи банката на европейския и световен пазар, както и да разшири портфолиото си.

По закон биологичният материал може да се предостави извън страната, ако локалните нужди са задоволени. Амниотичната мембрана по правило е отпаден биологичен материал, който подлежи на унищожаване по съответна процедура (1). Неговото приложение в офталмологията дава възможност на хора с болка, дразнене и намалено зрение да получат по-високо

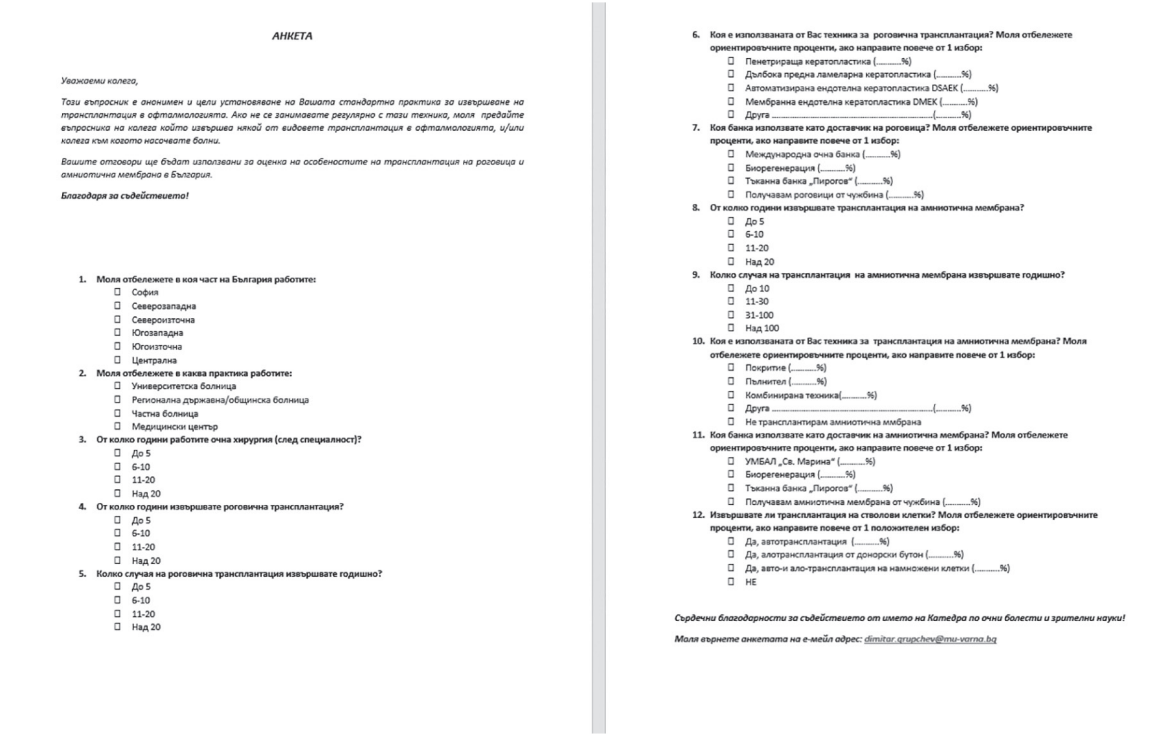
качество на живот (2). Още повече че предоставяне на медицинско изделие или биопродукт извън страната би позволило реинвестиция и подобряване на технологията, от което биха имали полза гражданите на РБ и в частност пациентите с болести на предната очна повърхност.

Намирането на разумно компромисно решение и създаването на горепосоченото медицинско изделие и биологични продукти би имало много важно клинично, научно и социално значение. Не трябва да се забравя, че България е част от Европа и транс-европейският обмен е една перспективна възможност. Добър хипотетичен пример е замяна на продукти от амниотична мембрана за роговични тъкани, тъй като от първите има излишък, а при вторите - недостиг.

Не така стои въпросът с роговичната трансплантация в нашата страна. Отново има три банки (Тъканна банка „Пирогов“, Международна очна банка – София, „Биорегенерация“), които териториално са разположени само в София-град и предоставят, но и вземат, материал от цялата страна. Анализът в този труд показва, че това е не само неефективно, но и води до увеличаване на риска от първично отхвърляне на роговичния трансплантат в резултат на удължаване на транспортното време. Поради недостига на роговична тъкан, в България е немислим обмен чрез експорт. Законодателната уредба обаче се нуждае от осъвременяване с цел по-правилно използване на взетата тъкан и осъществяване на повече от една процедура с тъканта от едно око. Това е установена технология в други европейски и световни очни тъканни банки (3-7).

Към момента в България има регистър за чакащи роговична трансплантация, но в него не се упоменава за вида на трансплантацията (послойна, пенетрираща), която се планира. Това е причината, поради която няма информация нито каква е използваната от специалистите техника на трансплантация, нито какво е разпределението на различните видове трансплантация на национално ниво.

На база горепосочените съображения беше изготвен въпросник, насочен към най-активните според регистъра на Изпълнителна агенция (ИА) „Медицински одит“



АНКЕТА

Уважаеми колега,

Този въпросник е анонимен и цели установяване на Вашата стандартна практика за извършване на трансплантация в офталмологията. Ако не се занимавате регулярно с тази техника, моля предайте въпросника на колега който извършва някой от видовете трансплантация в офталмологията, и/или колега към когото насочвате болни.

Вашите отговори ще бъдат използвани за оценка на особеностите на трансплантация на роговица и амниотична мембрана в България.

Благодаря за съдействието!

1. **Моля отбележете в коя част на България работите:**
   - ☐ София
   - ☐ Северозападна
   - ☐ Североизточна
   - ☐ Югозападна
   - ☐ Югоизточна
   - ☐ Централна
2. **Моля отбележете в каква практика работите:**
   - ☐ Университетска болница
   - ☐ Регионална държавна/общинска болница
   - ☐ Частна болница
   - ☐ Медицински център
3. **От колко години работите очна хирургия (след специалност)?**
   - ☐ До 5
   - ☐ 6-10
   - ☐ 11-20
   - ☐ Над 20
4. **От колко години извършвате роговична трансплантация?**
   - ☐ До 5
   - ☐ 6-10
   - ☐ 11-20
   - ☐ Над 20
5. **Колко случая на роговична трансплантация извършвате годишно?**
   - ☐ До 5
   - ☐ 6-10
   - ☐ 11-20
   - ☐ Над 20
6. **Коя е използваната от Вас техника за роговична трансплантация? Моля отбележете ориентировъчните проценти, ако направите повече от 1 избор:**
   - ☐ Пенетрираща кератопластика (.....%)
   - ☐ Дълбока предна ламеларна кератопластика (.....%)
   - ☐ Автоматизирана ендотелна кератопластика DSAEK (.....%)
   - ☐ Мембранна ендотелна кератопластика DMEK (.....%)
   - ☐ Друга .....(.....%)
7. **Коя банка използвате като доставчик на роговица? Моля отбележете ориентировъчните проценти, ако направите повече от 1 избор:**
   - ☐ Международна очна банка (.....%)
   - ☐ Биорегенерация (.....%)
   - ☐ Тъканна банка „Пирогов“ (.....%)
   - ☐ Получавам роговици от чужбина (.....%)
8. **От колко години извършвате трансплантация на амниотична мембрана?**
   - ☐ До 5
   - ☐ 6-10
   - ☐ 11-20
   - ☐ Над 20
9. **Колко случая на трансплантация на амниотична мембрана извършвате годишно?**
   - ☐ До 10
   - ☐ 11-30
   - ☐ 31-100
   - ☐ Над 100
10. **Коя е използваната от Вас техника за трансплантация на амниотична мембрана? Моля отбележете ориентировъчните проценти, ако направите повече от 1 избор:**
    - ☐ Покритие (.....%)
    - ☐ Пълнител (.....%)
    - ☐ Комбинирана техника(.....%)
    - ☐ Друга .....(.....%)
    - ☐ Не трансплантирам амниотична ммбрана
11. **Коя банка използвате като доставчик на амниотична мембрана? Моля отбележете ориентировъчните проценти, ако направите повече от 1 избор:**
    - ☐ УМБАЛ „Св. Марина“ (.....%)
    - ☐ Биорегенерация (.....%)
    - ☐ Тъканна банка „Пирогов“ (.....%)
    - ☐ Получавам амниотична мембрана от чужбина (.....%)
12. **Извършвате ли трансплантация на стволови клетки? Моля отбележете ориентировъчните проценти, ако направите повече от 1 положителен избор:**
    - ☐ Да, автотрансплантация (.....%)
    - ☐ Да, алотрансплантация от донорски бутон (.....%)
    - ☐ Да, авто-и ало-трансплантация на намножени клетки (.....%)
    - ☐ НЕ

Сърдечни благодарности за съдействието от името на Катедра по очни болести и зрителни науки!

Моля върнете анкетата на е-мейл адрес: *dimitar.grupchev@mu-varna.bg*

Фиг. 1. Анкета за тестване на опита и хирургичните навици на българските офталмолози, извършващи трансплантация на роговица и амниотична мембрана

очни хирурзи. Целта на анкетното проучване е да се установи опитът на хирурга, видът на извършваната трансплантация, географското разпределение на това ключово за офталмологичната практика лечение и източникът на тъкан в национален мащаб.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

За целта на проучването е разработен въпросник, който е раздаден/изпратен на 100 и върнат от 42 български офталмолози с придобита специалност по офталмология и изразен интерес към трансплантацията на роговица и амниотична мембрана. Имената са получени от ИА "Медицински надзор" без лични данни.

Въпросникът има демографска част, събира информация за опита на специалистите, хирургичните техники, които използват, и източника на материал за трансплантация (Фиг. 1).

РЕЗУЛТАТИ

Разработеният въпросник позволи оценка на разпространението на техниките на трансплантация в офталмологията, както и методиките и детайлите за приложението им. Въпросникът е попълнен правилно от 38 български офталмолози с придобита специалност по офталмология и изразен интерес към трансплантацията на роговица и амниотична мембрана. Резултатите са предоставени в Табл. 1.

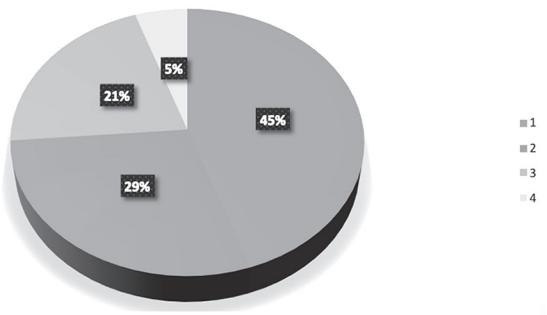
От таблицата е видно, че трансплантацията на роговица и амниотична мембрана се извършва основно в София и Варна – градовете, в които има очни и тъкани банки. Частните болници и центрове са сериозна конкуренция на специалистите от университетските центрове (Фиг. 2). В България повече специалисти извършват трансплантация на амниотична мембрана. С трансплантация на роговица се занимават само 9 хирурзи от 38 анкетирани. Амниотична мембрана трансплантират всички анкетирани, но 29 (76%) трансплантират максимум 10 случая годишно. Над 101 случая се трансплантират само от 2 специалисти от СБОБАЛ-Варна.

Интересно е да се отбележи, че в България в над 90% от случаите се използват

Табл. 1. Резултати от въпросника, насочен към очните хирурзи с интерес към трансплантацията. От разпратените 100 въпросника са върнати 42, като правилно са попълнени 38. Резултатите са обобщени, както следва:

Регион	**София-град - 15, Североизточна България - 12, Останали региони -10**						
Практика	Университетска болница – 17; частна болница – 11; медицински център – 8; държавна/общинска болница - 2						
Индивидуални характеристики	**Опит в години**		**Брой трансплантации годишно**		**Предпочитана техника**	**Използвана банка**	
Роговица	**До 5 г.**		**До 5**	3	Пенетрираща кератоластика - 96% DALK - 2% DMEK - 2%	МОБ*	8
	6-10 г.		**6-10**	2		БР**	6
	11-20 г.	7	**11-20**	2		ТБП****	2
	Над 20 г.	2	**Над 20**	2		Чужбина	1
Амниотична мембрана	**До 5 г.**	**29**	**До 10**	29	Покритие - 90% Пълнител - 5% Комбинирана техника - 5%	БР**	15
	6-10 г.	**2**	**11-30**	6		ТБП****	10
	11-20 г.	**2**	**31-100**	1		ТБ СМ***	8
	Над 20 г.	**5**	**Над 101**	2		Чужбина	2
Стволови клетки	Автотрансплантация - 80%; алотрансплантация от донорски бутон - 15%; намножени клетки - 5%						

Международна очна банка - София, ** „Биорегенерация" - София * Тъканна банка УМБАЛ „Св. Марина"- Варна **** Тъканна банка към УМБАЛЦМ „Н. И. Пирогов" - София*



Фиг. 2. Разпределение на лечебните заведения извършващи трансплантация в България: университетска болница (1); частна болница (2); частен медицински център (3); държавна/ общинска болница (4)

класически техники. Само по 2% са случаите на предна и задна ламеларна кератопластика. Комплицираните техники за трансплантация на амниотична мембрана се ограничават до 10%. Това е една възможност за развитие, която българските очни хирурзи трябва да използват в следващите години.

Неравномерно е и потреблението от различните тъканни банки. За предоставяне на роговичния материал най-голям е делът на Международна очна банка, а най-малък на Тъканна банка към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“. За трансплантаацията на амниотична мембрана безспорният лидер като брой подготвени и усвоени в клиничната практика трансплантати е УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна, като брой лечебни заведения-потребители лидер е ТБ „Биорегенерация“. Важно е да се отбележи, че тъканта от УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ не е разфасована в индивидуални опаковки и е трудно да се прецени броят трансплантации, направени от една предоставена виала.

ДИСКУСИЯ

Трансплантацията е важна медицинска интервенция, която има живото- и органосъхраняващ ефект. В България регулаторния орган на всички дейности по трансплантация на тъкани, органи и клетки е ИА “Медицински одит“. Развитието на науката, новите технологии и персонализираните подходи променят класическите разбирания за трансплантация. Все по-големи ще бъдат възможностите за частично изкуствени органи, получени от клетки или тъкани. Това важи и за офталмологията.

В европейските центрове съществува устойчива тенденция за намаляване на броя на пенетриращите кератопластики и значително увеличаване на броя на послойните кератопластики (6, 8-11). Според проучване на Парк и съавтори, още преди 5 години пенетриращата кератопластика е заемала под 50% от всички извършени трансплантации в САЩ. Сред ламеларните техники, посочени от авторите, най-често е използвана дълбоката мембранна ендотелна кератопластика (DMEK), в 50% от случаите с ламеларни техники (6). В проучване на Рьок и съавтори, ограничено в щата Баден-Вюртемберг в Германия, се вижда, че за 12-годишен период на проследяване до 2017 година, пенетриращите кератопластики не са се променили като брой, но послойните са нарастнали 4 пъти и са надвишили двукратно пенетриращите кератопластики (9). Това е в контраст със събраните от въпросника за България данни, където послойните кератопластики са минимален брой, дори три години след публикуването на резултатите за Германия. Това поставя и друг много важен въпрос, а именно наличието на материал за пенетрираща кератопластика. Към момента за България е демонстрирана директна зависимост между наличието на тъканна банка, предоставяща съответната тъкан, и броя на извършените трансплантации. Определено липсата на роговична тъкан в национален мащаб има негативен ефект по отношение на трансплантацията, но този проблем има две възможни решения: увеличаване на броя на послойните кератопластики и използване на роговичната тъкан от едно око за повече от една трансплантация или въвеждане на нови методики на тъканно инженерство с цел създаване на биопродукти и медицински изделия. За да следва европейската тенденция, България трябва да внедрява тези нови технологии и да намира източници за тяхното финансиране. Липсата на това създава условия за нарушение на правилата, като типичен при-

мер е заплащане на амниотичната мембрана (понастоящем трансплант) от пациента, което намалява шанса на нуждаещите се от трансплантация на амниотична мембрана.

Базите на МУ-Варна са квалифицирани както във вземането, обработката, преработката и разпространението на амниотична мембрана, така и в трансплантацията с всичките и възможни приложения. Разширяването на дейността и функциониране на комплексна очна банка би подобрило неравномерната концентрация на роговична трансплантация в София-град. Трансплантацията на роговица е важен елемент от терапевтичния процес в офталмологията и подобряването на инфраструктурата за осигуряване на преработени трансплантати е от особено значение за развитието на тази високоспециализирана медицинска дейност.

Тъканното инженерство доведе до създаване на иновативни продукти, един специфичен от които (холоклар) е регистриран като медицинско изделие от Европейската агенция по лекарствата (12, 13). По-пряк път за иновативно приложение, съгласно принципите на транслационната медицина ("bench to bed and back"), е разбира се преработването на трансплантатите в биологични продукти. За съжаление това е труден процес в България, поради липса на закон, който урежда правилата за подобни терапевтични средства. Проведената анкета показва, че усилията на институциите, лечебните заведения и учените в България трябва да бъдат насочени към създаването на нови терапии за лечение на предната очна повърхност чрез трансплантация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

България има потенциал за развитие на трансплантацията на роговица и амниотична мембрана в офталмологията, както и в създаване на био-аналози. Бързото въвеждане на нови методики за лечение на предната очна повърхност има важно значение за подобряване на качеството на живот и зрението на пациентите. Приложението на новите технологии при оперативно лечение на предната очна повърхност осигурява по-голяма ефикасност на терапията и по-добро качество на работа. Обучението на офталмохирурзите за възможностите на регенеративната терапия и трансплантацията е важна предпоставка за подобряване на офталмологичната грижа.

Благодарности

Изказвам благодарност на моя научен ръководител проф. д-р Зорница Златарова-Ангелова дмн, както и на колегите от цялата страна, попълнили анкетата на настоящото проучване.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hettiarachchi, D., V.H. Dissanayake, and H.W. Goonasekera, Optimizing amniotic membrane tissue banking protocols for ophthalmic use. Cell Tissue Bank, 2016. 17(3): p. 387-97.
2. Şapte, E., et al., Histological, immunohistochemical and clinical considerations on amniotic membrane transplant for ocular surface reconstruction. Rom J Morphol Embryol, 2017. 58(2): p. 363-369.
3. Alabi, R.O., et al., Novel Use of Telemedicine for Corneal Tissue Evaluation in Eye Banking: Establishing a Standardized Approach for the Remote Evaluation of Donor Corneas for Transplantation. Cornea, 2019. 38(4): p. 509-514.
4. Martin, D.E., et al., Ethical Issues in Transnational Eye Banking. Cornea, 2017. 36(2): p. 252-257.
5. Gain, P., et al., Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. JAMA Ophthalmol, 2016. 134(2): p. 167-73.
6. Park, C.Y., et al., Keratoplasty in the United States: A 10-Year Review from 2005 through 2014. Ophthalmology, 2015. 122(12): p. 2432-42.
7. Litwiniuk, M. and T. Grzela, Amniotic membrane: new concepts for an old dressing. Wound Repair Regen, 2014. 22(4): p. 451-6.
8. Singh, R., et al., Corneal transplantation in the modern era. Indian J Med Res, 2019. 150(1): p. 7-22.

9. Röck, T., et al., The Evolution of Corneal Transplantation. Ann Transplant, 2017. 22: p. 749-754.

10. Lavy, I., et al., Outcome and Histopathology of Secondary Penetrating Keratoplasty Graft Failure Managed by Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Cornea, 2017. 36(7): p. 777-784.

11. Ple-Plakon, P.A. and R.M. Shtein, Trends in corneal transplantation: indications and techniques. Curr Opin Ophthalmol, 2014. 25(4): p. 300-5.

12. Pellegrini, G., et al., Navigating Market Authorization: The Path Holoclar Took to Become the First Stem Cell Product Approved in the European Union. Stem Cells Transl Med, 2018. 7(1): p. 146-154.

13. Yu, T.T.L., et al., Recent Progress in European Advanced Therapy Medicinal Products and Beyond. Front Bioeng Biotechnol, 2018. 6: p. 130.

Адрес за кореспонденция:
Димитър Групчев
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: dgrupchev@gmail.com

ЮИНГ САРКОМ НА КЛАВИКУЛА (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ)

Явор Григоров[1], Станислав Филипов[1], Росен Спасов[1], Мариян Кънчев[1], Светла Георгиева[2]

[1]Болница „Лозенец" - гр. София
[2]МБАЛ – Бургас

EWING SARCOMA OF THE CLAVICLE (CASE REPORT)

Yavor Grigorov[1], Stanislav Filipov[1], Rosen Spasov[1], Marian Kanchev[1], Svetla Georgieva[2]

[1]Lozenetz Hospital – Sofia, Bulgaria
[2]Burgas University Hospital

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Американският патолог James Stephen Ewing (1866 - 1943) описва за първи път този тумор през 1920 г. Саркомът произхожда от зачатъци на нервната тъкан. Съдържа малки, кръгли, незрели клетки с правилен размер и е тясно свързан с мекотъканните тумори, като pPNET, тумор на Аскин и невроепителиома, които заедно съставляват едно семейство - тумори на Юинг (ESFT). Туморът засяга по-често мъже от бялата раса, изключително рядко се открива при афроамериканци и е характерен за детската и юношеска възраст. В 95% от случаите пациентите са на възраст между 4 и 25 години. Изключително рядка, почти казуистична, се оказва клавикуларната локализация на тумора, особено при мъжки индивиди над 35 години. В достъпната литература са описани единици подобни случаи.*

Цел: *Да обърне внимание на диагностичните предизвикателства, трудностите, свързани с хирургичното отстраняване, както и на ранното метастазиране на Юинг саркома с клавикуларна локализация.*

Материал и метод: *Представеният пациент е мъж на 35 години, с късно диагностициран Юинг сарком на лявата клавикула.*

Резултати: *Въпреки приложената ексцизия на туморната маса en bloc, проведената химио- и лъчетерапия, пациентът преживя три години.*

*Заключение**:** Ранната диагностика на саркома на Юинг, локализиран в клавикулата, е важна, защото анатомичните особености на областта, като интимната близост на изключително важни съдово-нервни снопове и органи, правят мекотъканната радикализация на тумора в напреднал стадий изключително сложна.*

ABSTRACT

Introduction: *The American pathologist James Stephen Ewing (1866 -1943) first described this tumor in 1920. The sarcoma originates in the beginnings of nerve tissue. It contains small, round, immature cells, and it is closely related to soft tissue tumors, such as pPNET, Askin's tumor and neuroepithelioma, which together form a family - Ewing's tumors (ESFT). The tumor affects more often Caucasian men, is extremely rare in African Americans, and is typical of children and adolescents. In 95% of cases, the patients are between 4 and 25 years old. The clavicular localization of the tumor is extremely rare, almost casuistic, especially in male individuals over 35 years of age. A few similar cases have been described in the available literature.*

*A**im:** The aim of this article is to focus on the diagnostic challenges, the difficulties associated with surgical removal, as well as the early metastases of Ewing's sarcoma with clavicular localization.*

Materials and Methods: *The presented patient is a 35-year-old man with late-diagnosed Ewing's sarcoma of the left clavicle.*

Results: *Despite the en-bloc excision of the tumor mass, chemo- and radiotherapy, the patient survived for only three years.*

Conclusion: *Early diagnosis of a sarcoma located in the clavicle is very important due to the anatomical features of the area, which makes soft tissue radicalization of the tumor extremely difficult at an advanced stage.*

Ключови думи: *Юинг сарком, клавикула, ексцизия en bloc*

Keywords: *Ewing sarcoma, clavicle, en bloc excision*

ВЪВЕДЕНИЕ

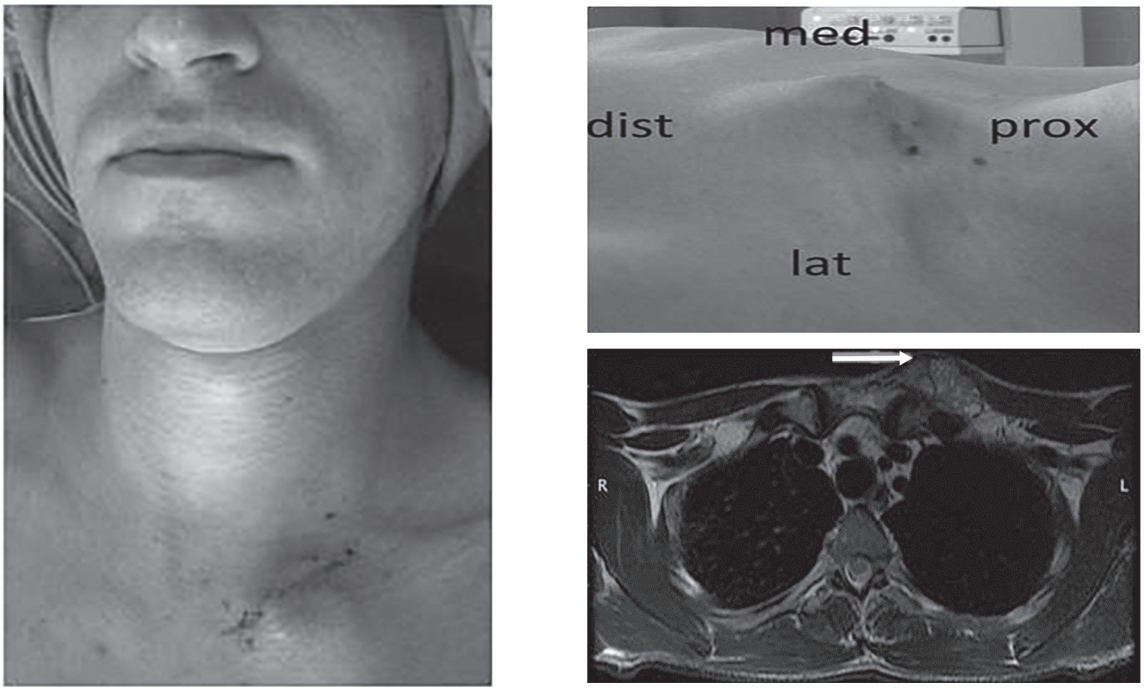
За първи път този тумор е описан от американския патолог James Stephen Ewing (1866 -1943) през 1920 г. Саркомът произхожда от зачатъци на нервната тъкан. Съдържа малки, кръгли, незрели клетки с правилен размер и е тясно свързан с мекотъканните туморите, като pPNET, тумор на Аскин и невроепителиома, които заедно съставляват едно семейство - тумори на Юинг (ESFT). Освен общите микроскопски, те имат и общи генетични характеристики, изразени в хромозомните промени t (11; 22) (q24; q12). Туморът засяга почесто мъже от бялата раса, изключително рядко се открива при афроамериканци и е характерен за детската и юношеска възраст. В 95% от случаите пациентите са на възраст между 4 и 25 години (2, 4). Дългите тръбести кости са засегнати най-често (около 50-60%), като най-висок дял (около 25%) се пада на бедрената кост. Характерно е също метадиафизарното или диафизарно разположение на тумора (3). Най-честите костни локализации са както следва – долен крайник – 45%, тазови кости – 20%, горен крайник – 13%, черепни кости – 2%. Вътрекостните локализации включват – метадиафиза – 44%, средна диафиза 33%, метафиза – 15%, епифиза – 1-2%. Саркомът на Юинг, засягащ клавикулата, е почесто срещан при млади индивиди от женски пол. Изключително рядка, почти казуистична, се оказва клавикуларната локализация на тумора при мъжки индивиди над 35 години. В достъпната литература са описани единици подобни случаи (5). На конвенционалната рентгенография могат да се открият деструктивни промени, израз на агресивността на тумора, периостална реакция, както и склеротични зони. Атипичните калцификати не са характерни и могат да се открият едва в 10% от случаите. Нуклеарните методи разкриват повишено натрупване, както на галий 67-цитрат, така и в трите фази на костно сканиране чрез метилен дифосфонат технеций 99m. Средство на избор в образната диагностика е ЯМР. Най-често метастази се откриват в костите и белия дроб. Диференциална диагноза се прави с остеомиелит, метастатични и хематологични злокачествени заболявания, еозинофилен гранулом, невробластом и др.

ПАЦИЕНТ И МЕТОД

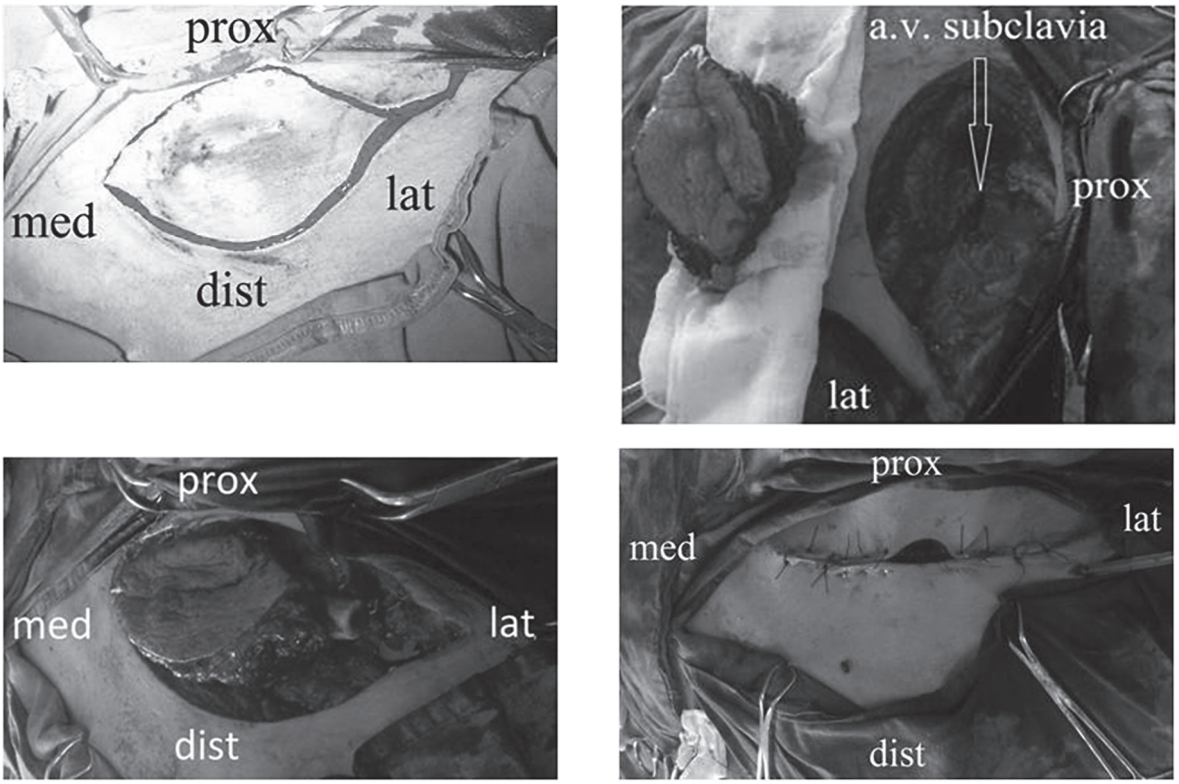
Представеният пациент е мъж на 35 години (И. В. С., ИЗ № 4082, 07.11.2014 г.), който постъпи за втори път в клиниката с оплаквания от болка и наличие на подутина в областта на лявата стерноклавикуларна става, върху която личеше стар оперативен цикатрикс от взетата преди около месец биопсия (Фиг. 1 а, б). Резултатът от хистологично изследване потвърждаваше диагнозата, остеосарком на Юинг. Палпаторно туморът беше с плътна консистенция и лека болезненост, не се палпираха патологично увеличени регионални лимфни възли. Лабораторните изследвания свидетелстваха само за умерена левкоцитоза - 12.1, при СУЕ 5 и CRP 1. ЯМР разкри туморна формация в областта на лявата стерноклавикуларна става с размери 47 – 30 - 27 мм (Фиг. 1в).

След съответна предоперативна подготовка на 10.11.2014 г. се приложи ексцизия en bloc, чрез резекция на лявата клавикула на граница средна-дистална 1/3 и дезартикулация на лявата стерноклавикуларна става. Туморът беше отстранен без да се наруши целостта му заедно с надлежащата кожа, подкожна тъкан, съседната мускулатура и медиалната част на ключицата. Отделните етапи на оперативната интервенция са представени на Фиг. 2.

Следоперативният период протече гладко, оперативната рана зарасна първич-



Фиг. 1 (а, б, в). ***(а, б)*** *- фотоснимки - състояние след биопсия и преди оперативната интервенция;* ***(в)*** *диагностичен ЯМР (бялата стрелка)*



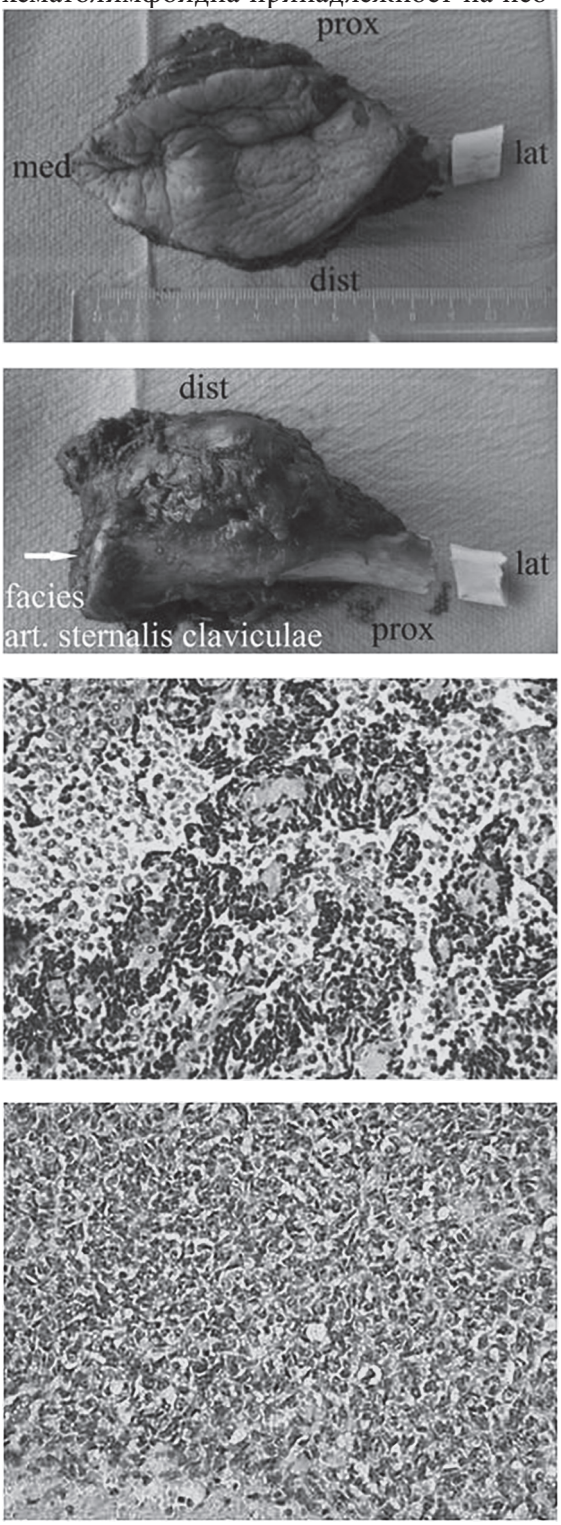
Фиг. 2 (а, б, в, г). Етапи на оперативната интервенция: ***(а)*** *овална кожна инцизия около клавикулата;* ***(б)*** *туморната формация след резекция на клавикулата и дезартикулация на стерноклавикуларната става;* ***(в)*** *оперативната рана след отстраняване на тумора; (г) преди окончателното затваряне на оперативната рана*

но (Фиг. 3). Проведе се курс ЛФК , химио- и лъчетерапия.

Хистопатологичната находка разкри дифузна, нискокохезивна, мономорфна популация от клетки с висок ядрено-цитоп-

Фиг. 3 (а, б, в). ***(а, б)*** *оперативната рана преди и след отстраняване на шевния материал;* ***(в)*** *ранен функционален резултат*

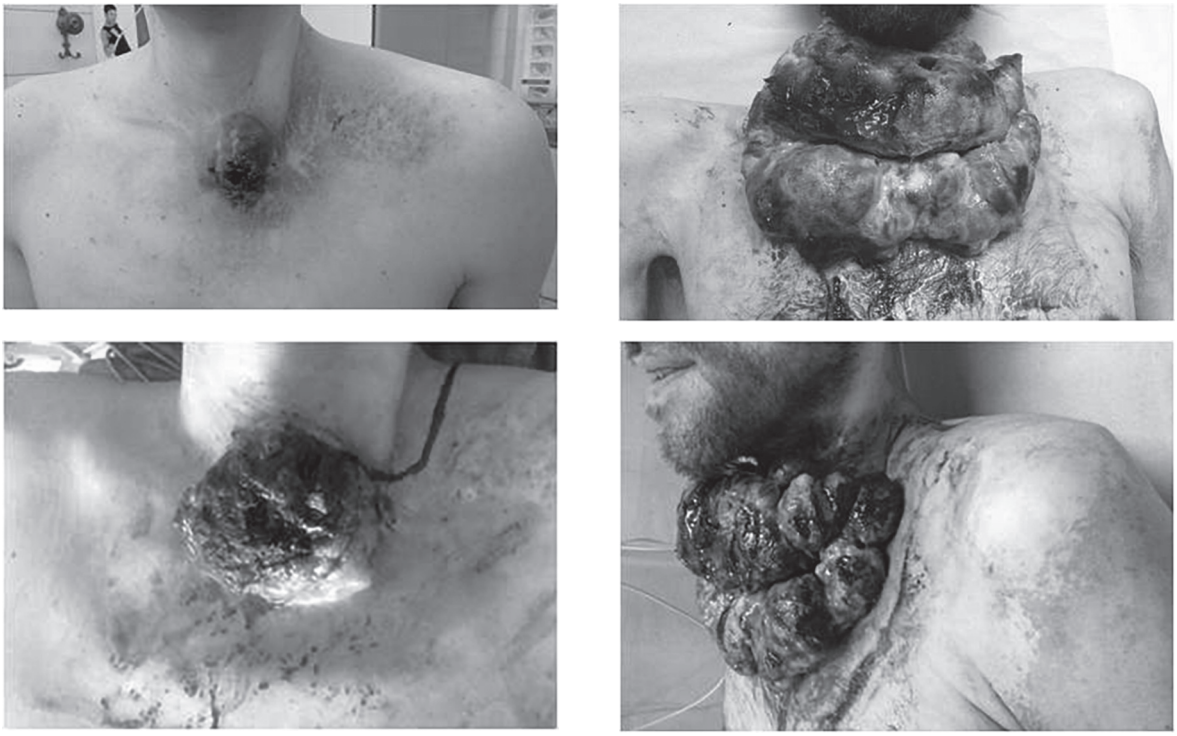
лазматичен индекс, бластен характер на хроматиново разпределение, изолирана /единична/ нуклеола и овален ядрен контур, апоптотични телца, както и периферна зона на crush феномен. На Фиг. 4 (в) се виждат овални до окръглени вретеновидни клетки, също и различни по площ зони, съдържащи розеткоподобни структури /розетки около неврофибриларни ядра/. На Фиг. 4 (г) са представени листове от малки, кръгли, униформени /еднообразни/ клетки с оскъдна светла цитоплазма, разделена на неправилни лобули от влакнести нишки и голям брой дилатирани съдове и кръвни елементи. От направеното имуномаркиране на тумора, може да се заключи, че отсъствието на бластни/стволовоклетъчни маркери и маркери за линейна принадлежност отхвърля възможността за хематолимфоидна принадлежност на нео-



Фиг. 4 ***(а, б)*** *макроскопски вид на тумора, отделен en bloc:* ***(а)*** *изглед отвън; (****б****) изглед откъм гръдния кош;* ***(в, г)*** *хистологична находка (виж текста)*

пластичния процес, както и че профилът /имунохистохимичен фенотип/ на тумора е с принадлежност към група на саркоми на Юинг/PNET.

Поради рецидив на тумора се наложи извършване на няколко палиативни интервенции, с цел намаляване на размера му и декомпресия на околни анатомични структури (Фиг. 5).



Фиг. 5 (а, б, в, г, д). Рецидив и еволюция на заболяването до терминален стадий

РЕЗУЛТАТИ

Въпреки приложената ексцизия на туморната маса en bloc, проведената химио- и лъчетерапия, пациентът преживя три години.

ДИСКУСИЯ

Клавикулата е единствената дълга кост в човешкото тяло, разположена хоризонтално. Изгражда се от два първични (ембрионални) и един вторичен (стернален) центрове на осификации, които се сливат до двадесет и петата година. Освен това костта притежава тесен медуларен канал, изпълнен с минимално количество костен мозък, както и недобро кръвоснабдяване. Вероятно на някои от тези характеристики се дължи ниската честота на локализация на костни тумори в нея (1). В началото на заболяването при възрастни пациенти с клавикуларна локализация на саркома на Юинг клиничната картина не е типична. Това затруднява ранната диагностиката и увеличава риска от микрометастазиране. Лечението включва клавикулектомия, с последвала или не костна пластика (най-често фибуларен авто- или алографт), съчетани с химио- и лъчетерапия. Прогнозата се определя от наличието на далечни метастази в момента на диагностициране. При липса на такива петгодишната преживяемост е между 50-75%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранната диагностика на саркома на Юинг, локализиран в клавикулата, е важна, защото анатомичните особености на областта, като интимната близост на изключително важни съдово-нервни снопове и органи, правят мекотъканната радикализация на тумора в напреднал стадий изключително сложна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Matthias H. Priemel, Norbert Stiel, Jozef Zustin, Andreas M. Luebke, Carsten Schlickewei, Alexander S. Spiro. Bone tumours of the clavicle: Histopathological, anatomical and epidemiological analysis of 113 cases. J Bone Oncol. 2019 Jun; 16: 100229.Published online 2019 Mar 6. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100229
2. Juan Rodriguez Martin, Juan Pretell Mazzini, Rafael Viña Fernandez, Rafael Marti Ciruelos, Angel Curto de la Mano. Ewing sarcoma of clavicle in children: report of 5 cases. J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Nov;31(11):820-4. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b7896f.
3. Tee Yu Jin, Frank Gaillard, et al. Ewing sarcoma. Radiopaedia. https://radiopaedia.org/articles/ewing-sarcoma.
4. Venkatraman Radhakrishnan, Shishir Rastogi, Sameer Bakshi. Ewing sarcoma of the clavicle: A case series. Indian Pediatrics, volume 48, pages133–134(2011).
5. Yijun Zhou, Zheng Tian, Akbar Yunus, Jiangtao Chen, Chong Wang, Leilei Xu, Xinghua Song. A Case of Ewing's Sarcoma of the Clavicle in Adults International Journal of Clinical Medicine, 2013, 4, 343-346 doi:10.4236/ijcm.2013.48060

Адрес за кореспонденция:
Явор Григоров
Болница „Лозенец“
ул. Козяк 1
1407 София
e-mail: yavorgrigorov@abv.bg

БЪЛГАРСКИЯТ ОПИТ В ПРОФИЛАКТИКАТА НА ДЕТСКОТО ОЧНО ЗДРАВЕ – РЕАЛНОСТИ И БЪДЕЩИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА РАЗВИТИЕ

Красимира Димитрова

Катедра по здравни грижи, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет - Варна

Специализирана болница по очни болести за активно лечение – Варна, Медицински университет – Варна

PREVENTION OF CHILDREN'S EYE HEALTH, CURRENT STATE AND OPPORTUNITIES FOR FURTHER DEVELOPMENT – THE BULGARIAN PERSPECTIVE

Krassimira Dimitrova

Department of Nursing Care, Faculty of Public Health, Medical University of Varna

Specialized Eye Hospital – Varna, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Профилактиката на детското очно здраве има за цел ранно откриване на зрителни нарушения, навременно лечение и предотвратяване на неблагоприятните здравни последици за качеството на живота на човека. Повечето от причините за зрителни нарушения са предотвратими или лечими. Подобряването на детското очно здраве чрез профилактика е съвременен аспект в професионалната дейност на медицинската сестра.*

Цел: *Целта на обзорната статия е да се проучи и представи българският опит в профилактиката на детското очно здраве и участието на медицинските специалисти в профилактичните дейности.*

Материал и методи: *Направен е анализ на българска научна литература, отразяваща националния опит в профилактиката на детското очно здраве и национални нормативни документи, свързани с профилактичните дейности в страната. Приложен е документален метод.*

Резултати: *Анализът показа, че към момента у нас се провеждат епизодични регионални профилактични програми за детско зрение. Има единични данни за участие на медицински сестри в програмите. Профилактичните дейности за*

ABSTRACT

Introduction: *Preventive measures addressing children's eye health include early detection of visual impairments and timely treatment, which is a guarantee for long-term quality of life. Most of the causes of visual impairment are preventable or treatable. Improving children's eye health through prevention is one of the contemporary aspects of the nurse professional activity.*

Aim: *The aim of the current article is to study and present the Bulgarian experience in the prevention of children's eye health and the participation of medical specialists in relative activities.*

Materials and Methods: *An analysis of Bulgarian scientific literature, reflecting the national experience in the prevention of children's eye health and national regulations related to preventive activities and measures was conducted. A documentary method was applied.*

Results: *The analysis showed that, at the moment in Bulgaria, only episodic regional prophylactic programs for children's vision are implemented. There are scarce data on the participation of nurses in the programs. The prophylactic activities for children's eye health provided by the NHIF are limited.*

Conclusion: *Good eye health is a prerequisite for normal development and good quality of life. In order to improve children's health and equal access of children*

детско очно здраве, предвидени от НЗОК, са лимитирани.
Заключение: *Доброто очно здраве е предпоставка за нормално развитие и добро качество на живот на детето и неговата профилактика в периода на детството е от ключово значение. С цел подобряване на детското здраве и равен достъп на децата до профилактична грижа е необходимо създаване на национална програма и участие на мултидисциплинарен екип, включващ профилирани специалисти по очно здраве.*

Ключови думи: *профилактика, детско очно здраве, медицински сестри*

to preventive care, it is necessary to create a national program and the participation of a multidisciplinary team, including medical specialists and nurses.

Keywords: *prevention, children's eye health, nurses*

ВЪВЕДЕНИЕ

Световната здравна организация (СЗО) и Международната агенция за превенция на слепотата предприемат инициативи за борба с предотвратимата и лечима слепота чрез контрол на причините за слепота, профилактични програми, обучение на специалисти и население (11).

През април 2020 г., в отговор на необходимостта от постигане на целите за устойчиво развитие, Министерството на здравеопазването на Република България и регионалният офис на СЗО за Европа подписват двугодишно споразумение, предмет на което са предприемане на действия за увеличаване на възможностите за насърчаване на здравето, провеждане на ефективна промоция на здравето и осигуряване на равен достъп до здравни услуги с участие на правителството, медицинските специалисти и населението (5).

Според Националната концепция "Цели за здраве 2020" у нас има потенциал за постигане на по-добро детско здраве и улесняване достъпа до здравна грижа чрез въвеждане на ефективни скринингови програми (4).

Профилактиката на детското очно здраве, като съвкупност от медицински и немедицински мерки, има за цел ранно откриване, навременно лечение и предотвратяване на неблагоприятните здравни последици за качеството на живот, резултат от детските очни заболявания (4). Повечето от причините за зрителни нарушения са предотвратими или лечими и могат да бъдат открити чрез профилактични дейности в периода на детството (4,6,11). Профилактиката на детското очно здраве при здрави нерискови деца включва проследяване на зрителната функция на 3-6-месечна възраст, на 1 година, на 3-, 5-, 7-годишна възраст, а в училищната възраст – всяка година (4).

Скрининговите програми за детско зрение са основен подход за ранното откриване на зрителни нарушения (4,11). Скринингът, като основен инструмент на вторичната профилактика, е отсяващо, реферираще изследване, а не диагностична процедура. Резултатите от скрининга не са диагноза, те дават повод за по-нататъшно диагностициране и проследяване от очен специалист. Това е основанието за включване и на други медицински специалисти, налични в нашата страна (медицински сестри, медицински оптици и оптометристи), освен офталмолози, в мултидисциплинарни екипи за профилактика (4,6).

През април 2020 г. СЗО и Международния съвет на сестрите (ICN) публикуват доклад за състоянието на световното сестринство, в който се посочва ключовата роля на медицинската сестра за здраве-

то на човека, за постигане на универсално здравно покритие и целите за устойчиво развитие (SDG 2030) (20). Подобряването на здравето чрез профилактика, като част от промоцията на здравето, е съвременен аспект от професионалната дейност на медицинската сестра (6).

ЦЕЛ

Цел на обзорната статия е да се проучи и представи българският опит в профилактиката на детското очно здраве и участието на медицинските специалисти в профилактичните дейности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Направен е анализ на българска научна литература, отразяваща националния опит в профилактиката на детското очно здраве и национални нормативни документи, свързани с профилактичните дейности в страната. Приложен е документален метод.

РЕЗУЛТАТИ

Проучването е направено в периода юли–октомври 2020 г. Разгледани са Наредба №8/03.11.2016г за профилактичните прегледи и диспансеризацията и Националният рамков договор за медицински дейности. Анализът на националните нормативни документи показа, че профилактичните дейности за детско очно здраве в страната се осъществяват от общопрактикуващите лекари (ОПЛ) и педиатри, съгласно действащото законодателство (9,10). Профилактичните дейности включват: при здрави нерискови деца – изследване на зрителната острота от ОПЛ/педиатър веднъж на 5 години; при деца с анамнестични данни за фамилна обремененост с катаракта, глаукома, страбизъм, хиперметропия, висока миопия, амблиопия, ретинобластом – консулт с офталмолог на 6-месечна и на 1-годишна възраст; за възрастта от 7 до 18 години – един път годишно оценка на зрителната острота и цветоусещането от ОПЛ/педиатър.

Проучени са 33 български литературни източници, отразяващи дейности по профилактика на детското очно здраве за периода от 1969 до 2019 година. Направеното проучване установи, че профилактични програми с различни цели и обхват се провеждат в различни райони на страната.

Бойкикев и сътрудници (1979) извършват профилактични прегледи на 36798 деца в училищна възраст в пет региона и публикуват данни за честота на миопията между 4.2 % и 8.2 % (1).

Филипов и колектив (1989) провеждат профилактични прегледи на деца в училищна възраст в Стара Загора. От прегледаните 911 деца, при 17.1% е установена билатерално намалена зрителна острота (15).

Василева и сътрудници (1997) публикуват данни за профилактични прегледи на 1863 деца от дом "Майка и дете" във възрастов диапазон между 0-15 години, при които са установени високи нива на амблиопия, страбизъм и вродена очна патология (3).

А. Попова (1999) установява приноса на вродената (93.1%) и придобита (6.9%) очна патология за зрителни нарушения при профилактични прегледи на 2394 новородени в София (14).

Чернодринска и сътрудници (2010) извършват профилактични прегледи в София на 2060 деца от 3 до 7 години, на 11.1% от които са открити зрителни отклонения от нормата за възрастта (хиперметропия, миопия, страбизъм) (16).

Кирилова и съавтори (2019) публикуват данни от проведени скринингови програми за деца. При скрининг в периода 2007–2011 г. на 1437 деца във възрастта 3–14 години е установено, че 78% от децата имат зрителна острота, съответстваща на възрастовата норма. При скрининг в периода 2013–2018 г на 860 деца на възраст 4–5 години в Смолян са установени рефракционни грешки (11%) и амблиопия (1.9%) (8).

През 2012 г. А. Оскар и организацията на евреите в България "Шалом" започват инициатива "Направи добро" за очни прегледи на деца на възраст от 4 до 10 години, която продължава и през 2020 г. Прегледани са над 20000 деца от цялата страна, на

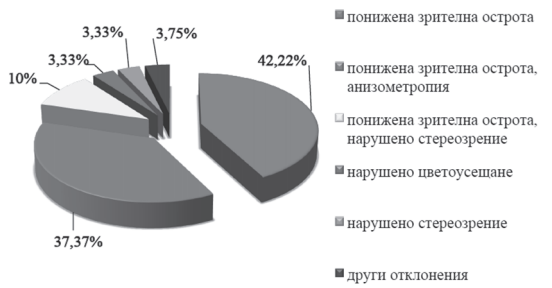
1000 от тях са дарени очила. Установени са рефракционни грешки (19.7%), страбизъм (1.2%), амблиопия (4.3%) (12).

От 2012 година оптичният бранш в страната ежегодно провежда кампания за профилактика на детско зрение, която продължава и през 2020 г. Прегледите са предназначени за деца от 6- до 18-годишна възраст. Известни личности и институции са привлечени за лица на кампанията (22).

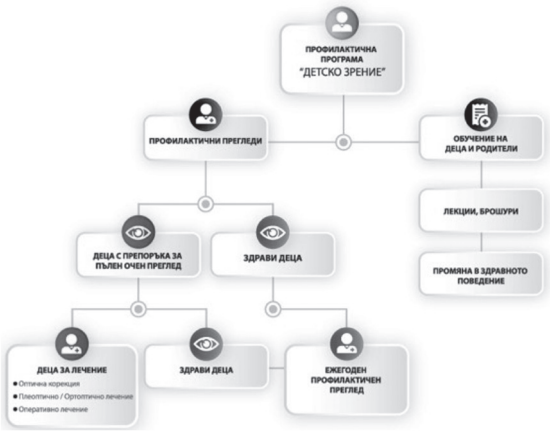
Добър опит в профилактиката на детското очно здраве имат и някои общини в страната. Община София в колаборация с Лайънс клуб провежда кампания "Мисия: Детско зрение" за деца в предучилищна възраст, която продължава и през 2020 г. (23). През октомври 2020 г. Община Бургас стартира петгодишна програма "Мързеливо око", която обхваща 6-годишните деца във всички детски градини (21).

Пример за добра практика в сферата на промоция на общественото здраве са профилактичните дейности в град Варна. През 1969 г. Дора Пенчева и колектив провеждат профилактични прегледи, при които се установява, че само 15.2% от прегледаните 754 деца от 3- до 7-годишна възраст са еметропи (13). От 1996 година специалисти от СБОБАЛ – Варна извършват профилактични дейности на деца с ретинопатия на недоносеното (19). От 2013 година се провежда общинска профилактична програма "Детско зрение" с участие на офталмолози и медицински сестри от СБОБАЛ – Варна (2). За периода 2013–2019 г. са направени профилактични прегледи на 7563 деца, на възраст между 5 и 8 години. На 26.5% от децата е дадена препоръка за преглед от специалист по очни болести (Фиг. 1).

Паралелно с профилактичните прегледи в рамката на програмата, офталмолозите и медицинските сестри провеждат обучение на децата и семействата относно грижа за очното здраве, Първоначално подходът за обучение е насочен към повишаване информираността на родителите. През 2018 г. започва обучение на децата в добра зрителна хигиена чрез изнасяне на



Фиг. 1. Причини за дадена препоръка за пълен очен преглед на деца по Общинска програма "Детско зрение" 2019 г.



Фиг. 2. Алгоритъм на профилактична програма "Детско зрение" в град Варна

серия от лекции, адаптирани за детска възраст (Фиг. 2).

Анализът на българската научна литература показа, че в страната се провеждат епизодични регионални профилактични програми за детско зрение, организирани от правителствени, неправителствени и здравни организации и институции. Към настоящия момент има единични данни за участие на медицински сестри в скрининги за детско очно здраве. Няма национална програма за профилактика на детското зрение.

ДИСКУСИЯ

В условията на пандемията COVID-19, здравните системи са изправени пред много предизвикателства, едно от които е достъпът на населението до профилактична грижа за очното здраве (18).

Тенденцията за устойчивост на профилактиката на детското зрение във Варна

се запазва и през 2020 г. се провежда общинска програма "Скрининг на очните заболявания". Специалистите по детско очно здраве от СБОБАЛ – Варна, спазвайки препоръките на СЗО и МЗ за мерки за безопасност по отношение на средата, децата и екипите, провеждат профилактични прегледи на деца до 18-годишна възраст.

Програмата за детско очно здраве, провеждана във Варна, дава възможност за апробиране на модел за мултидисциплинарна екипна профилактична грижа (17).

Динамичното развитие на офталмологичното сестринство е предпоставка за предоставяне на модерна, висококачествена и рентабилна офталмологична здравна грижа и в сферата на профилактиката (6).

От 2013 година в Медицински университет – Варна започва обучение на студенти по специалност "Медицински оптик", а три години по-късно и по специалност "Оптометрист". Разширяването на спектъра на медицинските специалисти дава възможност за сформиране на мултидицсиплинарен екип за профилактика на детското очно здраве. Медицинската сестра, като част от екипа, може реално да приложи съвременния аспект на офталмологичната здравна грижа - промоция, превенция, профилактика и обучение на деца и семейства (6).

В сравнение с българската практика, международният опит показва делегирана роля на обучената медицинска сестра в профилактиката на детското очно здраве в периода на ранното детство и училищната възраст. В САЩ училищната медицинска сестра провежда ежегоден скрининг на всички ученици по разработени протоколи и алгоритми, като насочва децата с отклонение от възрастовата норма към офталмолог (7). В Япония и Южна Корея медицинската сестра от здравния център се грижи за очното здраве на децата от тяхното раждане и реферира по своя преценка деца към офталмолог (7). В повечето страни в Европа медицинската сестра е част от мултидисциплинарен екип за профилактика на детско очно здраве (Белгия, Дания, Финландия, Норвегия, Франция, Холандия, Унгария, Люксембург, Малта, Швейцария и др) (7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доброто очно здраве е предпоставка за нормално развитие и добро качество на живот на детето и неговата профилактика в периода на детството е от ключово значение за всеки индивид. Грижата за детското очно здраве трябва да бъде обект на здравната и социална държавна политика. Лимитираните и недостатъчни дейности за профилактика на детското зрение, регламентирани от НДР и липсата на национална програма, правят грижата за детското очно здраве фрагментирана. За ефективен скрининг и прилагане на модерна грижа за детското очно здраве у нас са необходими промени в нормативната база. Осъществяването на профилактичните дейности от мултидисциплинарни екипи, включващи различни медицински специалисти по детско очно здраве, ще допринесе за подобряване на достъпа на населението до офталмологична здравна грижа и реализиране на пълния професионален потенциал на медицинската сестра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойкикев, Н., Маркова, В., Кожухаров, Ст. Разпространение на миопията в София, Русенски, Видински, Михайловградски и Благоевградски окръзи. Първа национална конференция, София, Детска офталмология. Сборник с доклади, 1979, 27-28.
2. Бояджиева, М., Барбукова, А., Бояджиев, Д., Радева, М., Димитрова, Кр., Групчева, Хр. Ефективност на скрининговата програма за опазване на детското зрение на територията на Варна, Български офталмологичен преглед, 2019, 63(1):13-20.
3. Василева, П., Колева, Й., Петров, Д., Лолова, Р., Чаушев, В., Бъчварова, Н. Навременно лечение при деца с очни увреждания. Конференция "Новости в офталмологията", Сборник с доклади, 1997, 250-252.

4. Групчева, Хр., Димитрова, Кр., Групчев, Д., Манолова, Я. Опазване на детското очно здраве – възможности и перспективи, Сборник резюмета и доклади, Издание на Български лекарски съюз, София,2017, 206 - 211

5. Двугодишно споразумение за сътрудничество между Министерството на здравеопазването на Република България и Регионалния офис за Европа на Световната здравна организация (СЗО) за 2020 – 2021 г., ДВ бр.35 от 10.04.2020

6. Димитрова, Кр. Мултидисциплинарната екипна грижа при профилактика на детското очно здраве – съвременен аспект в професионалната дейност на медицинската сестра, Здравни грижи, 2019, 3:18-24

7. Димитрова, Кр., Петрова, Г., Христова, Е. Международен опит в профилактиката на детското очно здраве, Здравни грижи, 2019, 4: 22-31

8. Кирилова, Й., Василева, П., Георгиев, И., Лалов, Гр., Янев, П., Кубатева, М. Скринингови програми за зрение за деца, GP News, 2019,12:38-40

9. Наредба №8 от 03.11.2016г, за профилактичните прегледи и диспансеризацията, ДВ бр.92/22.11.2016г

10. Национален рамков договор за медицински дейности, ДВ бр.7/24.01.2020г

11. Ненчева, Б. Зрение 2020 – мит или реалност, Варна, ИК"СТЕНО", 2015, 136:12,45-46

12. Оскар, А., Чернинкова, С., К Петрова, К. и кол., Инициатива "Направи добро". Офталмологичен статус на деца в училищна възраст от три града в Северозападна България. Български офталмологичен преглед, 2013,3:24-29

13. Пенчева, Д. За честотата на миопичната рефракция сред децата от предучилищна възраст. Офталмология. 1969, 1, 31-33

14. Попова, А. Очни проблеми при новородените деца. Български офталмологичен преглед. 1999, 43:19-21.

15. Филипов, Е., Петрова, Н., Рускова, К., Витанова, В., Христозов, В., Мумджиев, Н., Стоянова, Н., Сакарски, К. Първи данни от прилагането на програмата детско зрение в Старозагорски район. Национална конференция с международно участие "Наследствена и вродена очна патология. Стара Загора, Сборник с резюмета, 1989

16. Чернодринска В, Велева, Н., Алексиева, Г. Скринингова програма за изследване на рефракция и ортоптичен статус при деца на възраст от 3 до 7 години на територията на град София. Български офталмологичен преглед, 2010;1:17-21

17. Dimitrova K, Chirstina Grupcheva, Elica Hristova, Silvia Borisova, Multidisciplinary Approach to prevention of children's eye health in ophthalmological practice, KNOWLEDGE International Journal, 2020,Vol.40.5, 867-873

18. Grupcheva CN, Radeva MN, Grupchev DI, How to run an efficient eye care practice during and after the COVID – 19 pandemic, Scripta Scientifica Medica, 2020, Vol 52:9 -16

19. Nikolova S, Konrova E, Zlatarova Z, Retinopathy of Prematurity in Varna, Bulgaria – our experience over period of 12 years. World ROP congress 2009, 21-23 November, New Delhi. 69 – 70.

20. State of the world's nursing 2020: investing in education, jobs and leadership. Geneva: World Health Organization; 2020. 144 p: 11-18

21. www.burgas.bg, цитиран на 30.10.2020

22. www.kwiat.bg, цитиран на 30.10.2020

23. www.Sofia.bg, цитиран на 30.10.2020

Адрес за кореспонденция:
Красимира Димитрова
СБОБАЛ – Варна
ул. Дойран 15
9002 Варна
e-mail: kdimitrova3@gmail.com

ДЕФИНИРАНЕ И РАЗРАБОТВАНЕ НА ДЕЛФИ ТЕХНИКИ КАТО ЧАСТ ОТ ИНТЕГРАТИВНИТЕ НАУЧНИ ПОДХОДИ КЪМ ОБЩЕСТВЕНОТО ЗДРАВЕ

Десислава Ванкова

Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна

DEFINING AND DEVELOPING DELPHI TECHNIQUES IN INTEGRATIVE PUBLIC HEALTH RESEARCH

Desislava Vankova

Department of Social Medicine and Healthcare Organisation, Faculty of Public Health, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Интегративните научни подходи към общественото здраве са неделима част от общото движение в науката за премахване на изкуствено поставените граници между разнородните научни територии. Все по-актуална е идеята за интегративната медицина като нова трансдисциплинарна научна и приложна платформа. Тези процеси включват и модерното съчетаване на количествени и качествени методи в науката, наречено микс-метод подход.*

Цел: *Цел на настоящия доклад е да се представи качественият Делфи метод като историческо развитие, видово разнообразие, изследователски опит и бъдещо приложение.*

Материал и методи: *Използван е документален метод чрез преглед на достъпната научна литература. В контекста на изследователския опит се използват резултатите от две собствени проучвания, прилагащи Делфи техники за постигане на консенсус.*

Делфи методът е създаден в средата на XX век от Rand Corporation. Той е ефективен качествен метод за постигане на разбиране и при възможност на консенсус, в името на развитието на дадена област, концепция, бизнес. Делфи дава свобода за промяна според обхвата на конкретното изследване. Представени са три от вариантите: класическо/конвенционално Делфи (classical Delphi), полиси/политика Делфи (Policy Delphi) и Делфи в реално време (Real-Time Delphi).

Резултати от собствени Делфи проучвания: *Представят се синтезирано две проучвания: 1)*

ABSTRACT

Introduction: *Integrative scientific approaches to public health are an indivisible part of the global movement in science to remove artificial boundaries between the different scientific fields. As a result, the idea of integrative medicine as a new transdisciplinary scientific and applied platform is gaining popularity. These processes include the modern combination of quantitative and qualitative methods in science, called mix-methods approaches.*

Aim: *The aim of this report is to present the qualitative Delphi method with its historical development, different types, research experience, and future application.*

Materials and Methods: *A documentary method was used by reviewing the available scientific literature. In the context of the research experience, the results of two own studies using Delphi techniques to reach consensus are presented in brief.*

The Delphi method was created in the middle of the XX century by the Rand Corporation. It is an effective qualitative method for achieving understanding and consensus, if possible, in the name of the development of a given area, concept, business. Delphi has the freedom for change according to the scope of the specific study. Three of the Delphi types are presented: Classical or Conventional Delphi, Policy Delphi, and Real-Time Delphi.

Results from own Delphi studies: *Two studies are synthesized: 1) In 2013, a Policy Delphi study was applied in the second phase of a representative mix-methods research of health-related quality of life at the community level (the residents of Burgas, Bulgaria); 2) In 2019, a Classical Delphi survey was conducted (on-*

През 2013 г. Policy Delphi (полиси/политика Делфи) бе включено във втората фаза на представително микс-метод проучване на индивидуалното и популационно качество на живот, свързано със здравето на нивото на общността (жителите на град Бургас); 2) През 2019 г., бе проведено класическо Делфи проучване (в онлайн формат) с експерти в областта на висшето образование, спорта и хореографията за мястото и ролята на българските народни танци като пълноценна алтернатива на спортните занимания в учебната програма на студентите.

Заключение: *Делфи е качествен метод с бъдеще поради неговата адаптивност и приложимост при невъзможен, финасово неефективен или нежелателен персонален контакт. Интегрирането на Делфи в по-големи микс-метод проучвания дава възможност както за цялостно обхващане и разбиране на дадена изследователска тема, така и за дисеминиране на научна информация сред професионалисти и политици.*

Ключови думи: *качествени методи, интегративна наука, интегративна медицина, обществено здраве, Делфи метод*

line mode) with experts in higher education, sports, and choreography on the place and role of the Bulgarian folk dances as an elective discipline and alternative to sports in the academic curriculum.

Conclusion: *Delphi is a qualitative method with a future, due to its adaptability and applicability in cases of impossible, cost-ineffective or undesirable personal contact. The integration of Delphi into larger mixed-methods studies allows both for a comprehensive coverage and an understanding of a research topic, and for the dissemination of scientific information among professionals and policy-makers.*

Keywords: *qualitative methods, integrative science, integrative medicine, public health, Delphi technique*

ВЪВЕДЕНИЕ

Интегративните научни подходи към общественото здраве са част от общото движение в науката за премахване на изкуствено поставените граници между разнородните научни територии. Те са естествено продължение на парадигмата за **интегративна биоетика**, която предоставя философскоетична алтернатива на моноперспективния подход към света, и преосмисля концепцията „**интегративна наука**“ като водеща идея за новата епоха (1). В контекста на медико-социалната и клинична наука е все по-актуална идеята за **интегративната медицина** като нова трансдисциплинарна научна и приложна платформа, нова възможност за дългосрочно решаване на предизвикателствата в здравеопазването и медицинското образование чрез научни доказателства (2). Тези процеси включват и модерното съчетаване на количествени и качествени методи в науката, наречено микс-метод подход.

Доминирането на количествените изследователски методи при изследване на общественото здраве отстъпва място на хармоничното взаимодействие с целия спектър от качествени изследователски методи. Нито количествените, нито качествените данни са достатъчни сами по себе си, за да обхванат в детайли и дълбочина комплексни теми, свързани с иновативни концепции и тяхното приложение. Когато се използват в комбинация, количествените и качествените методи се допълват помежду си и дават възможност за цялостен анализ (3,4).

При количествения подход изследователят разчита на цифрови данни (5). Тестват се теории и хипотези, като изследователят определя кои променливи да изследва и в същото време избира инструменти, които ще дадат най-надеждни и валидни

резултати, като се изследва силата и честотата на зависимостите между различните неизвестни. Качествените изследвания във всички научни области са „изследователски процеси на разбиране", при които ученият развива комплексна, холистична картина, анализира исторически документи, термини, докладва за детайли от гледната точка на интервюираните, като се стреми да провежда проучването в реални условия (6). Тук анализът на данните се прави въз основа на ценностната система и възприятия на участниците в проучването. Големият принос на качествените изследвания са културно специфичните и контекстуално богати данни, които те ни предоставят (7). Тяхното интегриране с количествените данни, получени преди, заедно или след качественото проучване (в зависимост от микс-метод дизайна), води до всеобхватно разбиране и устойчиво развитие на проучваната тема (8).

Основен постулат при микс-метод подхода е, че методите от различните области на науката, количествени или качествени, са съвместими. Три са нещата, които трябва да бъдат взети под внимание при създаването на дизайн за проучване чрез микс-метод подхода: приоритет, прилагане и интегриране (9). Микс-метод дизайнът в едно проучване е протоколът, който определя събирането на кой вид данни ще бъде с приоритет, дефинира прилагането на изследователските стъпки, при които се събират, анализират и интегрират количествените и качествените данни, за да бъдат изследвани по-задълбочено поставените научни цели (10).

ЦЕЛ

Цел на настоящия доклад е да се представи качественият Делфи метод като историческо развитие, видово разнообразие, изследователски опит и бъдещо приложение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използван е документален метод чрез преглед на достъпната научна литература. В контекста на изследователския опит се използват резултатите от две собствени проучвания, прилагащи Делфи техники за постигане на консенсус.

Представяне на Делфи методът – история, инструментариум, интегративни подходи

„Опознай себе си" (Nosce te ipsum) е първата от делфийските максими, която осмисля инициацията на всяко качествено проучване. Всъщност, добавяйки и другите две максими, изписани в предверието на Аполоновия храм в Делфи: „Нищо в излишък" и „Сигурността носи разруха", дефинираме същността на **Делфи техниката, като ефективен качествен метод за постигане на разбиране и при въможност консенсус, в името на развитието на дадена област, концепция, бизнес**.

Делфи техниката за събирането на данни е подобна на фокус групите. Сериозно и много актуално предимство в условията на COVID-19 пандемия е, че членовете на Делфи групата не е нужно да се срещат физически. Визията на всяко Делфи проучване е задълбочено да бъдат изследвани идеи и експертни становища, за да се получи информация, подпомагаща вземането на конкретни консенсусни решения.

Делфи методът се прилага широко, включително и в образованието, в здравеопазването, при формиране на здравни политики (11,12,13,14). Няма стандартизиране на стъпките, които трябва да се следват при това качествено проучване. Следователно, при дизайн и инициране на конкретно Делфи проучване е необходимо, от една страна изучаване на натрупания опит, а от друга – адаптиране спрямо конкретните условия.

От създаването си в края на петдесетте години на XX век от Rand Corporation (15) Делфи техниките са претърпели еволюционно развитие и в настоящия момент съществуват много модификации според начина на провеждане и крайната цел, задължително постигане на консенсус до такива, при които не се постига консенсус, а се формулират различни сценарии и решения. Въпреки че Delphi за първи път е

представен в далечната 1964 г., може да се твърди, че в сравнение с другите качествени техники Delphi все още е в етап на развитие и промени (16).

Делфи дава свобода за промяна според обхвата на конкретното изследване, затова може да се твърди, че има толкова вида Делфи дизайн, колкото са проучванията, в които е прилагано. За целта на публикацията и в контекста на изследователския опит, открояваме три от вариантите: класическо или конвенционално Делфи (Classical Delphi), полиси или политика Делфи (Policy Delphi), и Делфи в реално време (Real-Time Delphi). Освен общите за всяко Делфи проучване характеристики, изброени по-горе, всеки един от тези формати има специфични особености.

Класическо/конвенционално Делфи (Classical Delphi)

RAND разработва метода Делфи в неговия класически вариант, първоначално за прогнозиране на въздействието на технологиите върху благополучието и качеството на живот. Методът носи името на древногръцкия Делфийския оракул (винаги от женски пол), която давала винаги точни предсказания, предпазващи от опасности и чертаещи бъдещето.

Делфи методът се основава на структуриран процес за събиране на идеи и мнения от експерти в конкретна област чрез поредица от въпроси, съчетани с информационен обмен и достигане до обобщен документ на финала (17). Включват се група експерти, които анонимно отговарят на въпросници и впоследствие получават обратна връзка под формата на статистическо представяне на „груповия отговор“, след което процесът се повтаря. Целта е да се намали обхватът на отговорите и да се стигне при възможност до експертен консенсус. Класическото Делфи е широко прието в научните и бизнес средите, като се използва и до днес.

Класическият Делфи метод разчита на експертно участие и има три принципни предимства: анонимност, повторяемост и обратна връзка (anonymity, iteration and feedback) (18). Анонимността е специфична характеристика на метода. Експертите правят своите оценки без да знаят кои са останалите членове на панела. Предполага се, че по този начин участниците изказват по-искрено и точно своите преценки. Разбира се, на финала, след информирано съгласие, се оповестяват експертите-участници. Повторяемостта означава, че методът включва обикновено два или три последователни кръга, а като резултат експертите имат възможност да ревизират и надградят своите отговори. Обратната връзка осигурява възможността всеки от експертите да види обобщените мнения на останалите членове от Делфи групата.

В класическото Делфи проучване се прилага нерандомизиран подход при формиране на извадката, внимателно се избират участници, които имат капацитета или отговорността да решат определена задача. Техниката се прилага на етапи, като във всеки следващ етап се показват резултатите от предходния етап, или мнението на всички участници във вид на списъци с идеи, подредени по приоритет. Всеки участник се произнася дали е съгласен с така направения списък: позиция на максимален консенсус; дали го отхвърля, а потвърждава личното си мнение - позиция на нулев консенсус; или дали иска да направи лично подреждане по приоритет след анализ на обобщения списък, направен от групата (позиция, към която обикновено се придържа мнозинството от участниците). Броят на членовете на Делфи групата може да варира. Ориентировъчно, ако броят участници е >30 човека, групата е голяма, средна е при около 10 до 30 екперти и малка при по-малко от 10 човека. Времевата рамка също е гъвкава, но приблизително от 4 седмици до 6 месеца или до постигане на консенсус. Консенсусните експертни изводи, в резултат на Делфи процеса, имат повече тежест, отколкото препоръки, по-

лучени от по-неформален процес на вземане на решения.

Полиси/политика Делфи (Policy Delphi)

Делфи проучването може да има приложение и при дисеминиране на иновативни идеи сред хората, формиращи политики, които не са задължително експерти в конкретната област. Често устойчивата промяна е резултат от бавни предварителни преговори и промотивни активности, които предшестват вземането на информирани решения. В тази връзка се създава т.нар. полиси или политика Делфи (Policy Delphi), което дава възможност да се очертаят разнообразни възможности за решаване на определен политически въпрос и да се осигури конструктивен политически форум, на който би могло да се постигне консенсус. Методологията и ключовите характеристики са подобни на класическото Делфи проучване. Основната разлика се корени в отправната дефиниция за „експерт", която се различава от тази в конвенционалното Делфи проучване. Приема се, че по конкретен обществоздравен/образователен/социален въпрос тези, които формират политиките, могат да бъдат различни от професионалистите-експерти. В този случай в Делфи участват хората, от които зависи развитието на дадена област, като политики и проектна активност. Делфи придобива и образователни и дисеминационни функции, целящи информирано застъпничество от страна на участниците. Този подход към Делфи е много актуален и приложим в съвременните общности, където все по-често политическа отговорност за развитието на дадена област поемат по-скоро мениджъри, отколкото тесни специалисти.

Делфи методът е вече на повече от половин век и, въпреки че в класическия си прочит и приложение има сериозен принос за решаването на много социалнозначими въпроси, той изисква множество кръгове от въпросници, които могат да отнемат месеци. Днес Делфи разчита на технологиите за ускоряване на процесите и тук е мястото за представяне на метода „Делфи в реално време" (Real-Time Delphi).

Делфи в реално време (Real-Time Delphi)

Делфи в реално време е сравнително нов и ефективен метод за събиране и синтезиране на експертни мнения (19). Голямото предимство на Real-Time Delphi (RTD) е, че е Делфи, което не залага на задължително провеждане на втори или трети кръг. Експертите участват чрез попълване на онлайн въпросник, а резултатите – както количествени, така и качествени, се актуализират, като отговорите се записват в „реално време". Участниците могат, а и се насърчават, да преразгледат въпросника толкова пъти, колкото искат. Всеки път им се показват техните собствени отговори, както и актуализираните отговори на останалите, и те могат да ревизират и променят собствените си данни въз основа на тази обратна връзка. Използват се съвременните платформи за комуникация, които позволяват анонимност, обратна връзка и повторяемост/промяна в момента. Голямо предимство на Делфи в реално време е, че предлага приложими и ефективни сценарии в условията на COVID-19 пандемията.

Резултати от собствени Делфи проучвания

В сравнение с по-широкото използване на другите качествени методи за експертна оценка (20) и за постигане на консенсус (брейнсторминг и фокус групи), Делфи все още е слабо прилаган у нас. В България има изследователски опит с Делфи техниките, главно в областта на социологията (21). Методът Делфи е проучен и учебно реализиран, като един от футуристичните методи за дългосрочно прогнозиране в социалната сфера на обществото (22). Прилаган е за верификация на получени вече количествени и качествени резултати, с цел ангажиране на заинтересованите страни с конкретен социално значим проблем (23).

В настоящата статия се представят синтезирано две собствени проучвания, които са от областта на общественото здраве. Едно от първите Делфи проучвания в тази област е проведеното от

Световната здравна организация (СЗО) в края на XX век международно консенсусно изследване за формулиране на най-важните функции на общественото здраве (the essential public health functions) (24). Това е програмно проучване, очертаващо отговорностите и възможностите на общественото здраве през XXI век, вдъхновило множество изследователски проекти, включително и представените в настоящата статия.

През 2013 г. в микс-метод проучване бе приложена Policy Delphi техниката (25) поради възможностите, които този подход дава за обмяна на информация и вземане на обосновано решение по дадена изследователска задача. Policy Delphi бе ползотворна платформа за очертаване на възможностите за осигуряване на конструктивен форум, на който бе постигнат консенсус. Policy Delphi бе включено във втората фаза на представително микс-метод проучване на индивидуалното и популационно качество на живот, свързано със здравето на нивото на общността (жителите на град Бургас). Конкретната задача бе проучване на информираността и нагласите на хората, формиращи здравните политики по отношение на термините „социален капитал", „качеството на живот, свързано със здравето" и неговите детерминанти и как тези термини се вграждат в регионалните обществоздравни приоритети. Методиката включваше две фази, с 15 участника, групирани в три панела. Данните и анализите от това Делфи проучване са международно представени и публикувани, което е добавена стойност и признание за надеждността на резултатите (26). Policy Delphi е ефективна техника, която може да подпомогне формирането на обществоздравните политики и постигането на ниво на консенсус по ключови въпроси. Методът дава възможност за валидиране на информираността на експертите, формиращи политиките по спорни въпроси, касаещи конкретни обществоздравни практики.

През март–юни, 2019 г. бе проведено класическо Делфи проучване (в онлайн формат) с експерти в областта на висшето образование, спорта и хореографията (27). Целта на качественото проучване бе да се установи позицията на експертите относно същността, културната и социална роля на българските народни танци; влиянието на танците върху здравето и качеството на живот; ролята на предмета „Български народни танци" като алтернатива на спортните занимания в учебната програма на студентите. Потърсено бе експертно становище относно изследователската теза, че преподаването на народни танци в Медицински университет - Варна е успешен академичен модел. Участниците в това Делфи проучване бяха 12, подбрани на квотен и доброволен принцип, избрани в резултат на предварително формирани критерии, с които се цели всеобхватност, т.е. участие на хора от всички области и нива, свързани както с преподаването на български народни танци и спорт, така и с формирането и прилагането на учебни програми на университетско ниво. Формираха се 3 панела, всеки от които представящ сравнително хомогенна група: експертен панел с ключови специалисти, които са водещи имена в областта на изучаването и преподаването на народни танци на национално ниво (4 души); институционален панел от експерти, които формират и одобряват учебните програми (4 души); преподавателски панел от специалисти, които отговарят за приложението на програмите за обучение по спорт за студентите (4 души). Приложеният инструментариум се състоеше от две анкетни карти, съответно за първи и втори кръг. Първата анкета се придружава от брифинг-документ, който запознава експерт-участника с резултатите от предхождащото количествено проучване, свързано с влияние-

то на народните танци върху здравето на студентите в Медицински университет - Варна. На финала се състави обобщаващ документ, който всички участници консенсусно подкрепиха. Делфи участниците, от позицията си на експерти, приемайки българските народни танци като интегративна детерминанта на здравето, са застъпници (12 от 12 участници) на идеята, че фолклорните ни танци трябва да бъдат изучавани и включени в учебната програма на всички висши учебни заведения в България, като равностойна алтернатива на спортните занимания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото представяне на Делфи метода няма претенции за изчерпателност, но предоставя доказателства за приложимостта на този качествен подход в здравеопазването и образованието. Делфи тип проучването е творчески метод за изследване на нови идеи и сложни проблеми, като осигурява прагматична рамка за провеждане на проучвания сред експерти и хора, от които зависи успешното формиране на конкретни политики. В допълнение, Делфи методът сред експерти е елегантен и ефикасен метод за дисеминиране на нови идеи и за последващо прилагане на иновативни модели. Делфи има бъдеще поради неговата адаптивност и приложимост при невъзможен, финасово неефективен или нежелателен личен контакт. Интегрирането на Делфи в по-големи микс-метод проучвания дава възможност както за цялостно обхващане и разбиране на дадена изследователска тема, така и за дисеминиране на научна информация сред професионалисти и политици.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perušić L. Integrative Bioethics as the Paradigm Model of Integrative Sciences: Developing Transdisciplinary Platforms for Long-term Problem Solving, University of Zagreb, Centre of Excellence for Integrative Bioethics, пленарна лекция, Методологичен семинар 28 - 29 май, 2017г., „Поколенчески модели на справяне с житейски кризи: биографични, социални и институционални дискурси", ФНИ. 2017.
2. Vankova D. Embedding integrative medicine in higher education – innovation and public health imperative, Published in: INTED2020 Proceedings, Pages: 820-828, Publication year: 2020, ISBN: 978-84-09-17939-8, ISSN: 2340-1079.
3. Green JC, Caracelli VJ, Graham WF. Toward a conceptual framework for mixed-method evaluation designs. Educational Evaluation and Policy Analysis, 1989. 11 (3), 255, 274.
4. Tashakkori A, Teddlie C. Mixed methodology: Combining qualitative and quantitative approaches. Applied Social Research Methods Series, 46, Thousand Oaks, CA: Sage Publications. 1998.
5. Charles CM, Mertler CA. Introduction to educational research (7th ed.), Boston, MA: Allyn and Bacon, 2011.
6. Creswell J W. Qualitative inquiry and research design: Choosing among five traditions, p. 15, Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2002.
7. Mack N, Woodsong C, MacQueen KM, Guest G, Namey E. Qualitative Research Methods: A Data Collector's Field Guide, FHI 360, USAID, 2005.
8. Miller D. Fall. Qualitative Research Course Packet, University of Nebraska – Lincoln. 2000.
9. Creswell JW, Plano CVL, Guttman M, Hanson W. Advanced mixed methods research designs. In: A. Tashakkori, C. Tedlie (Eds.), Handbook on mixed methods in the behavioral and social sciences, pp. 209-240. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2003.
10. Creswell JW. Educational research: Planning, conducting, and evaluating quantitative and qualitative approaches to research, Upper Saddle River, NJ: Merrill/ Pearson Education, 2002.
11. Moscovice I, Armstrong P, Shortell S. Health services research for decision-makers: the use of the Delphi technique to determine health priorities. J Health Policy Law 2:388–410. In Narayan, D., Cassidy, M., 2001. A Dimensional Approach to Measuring Social Capital: Development and

Validation of a Social Capital Inventory. Current Sociology, 49 (2), pp.59–102.

12. Schopper D, Torres AM, Pereira J, Ammon C, Cuendec N, Alonsoc M, Baylinc A, Ronchia A, Rougemonta A. Setting health priorities in a Swiss canton: what do different methods tell us?, J Epidemiol Community Health; 2000. 54:388-393 doi:10.1136/jech.54.5.388.

13. Pikora T, Giles-Cortia B, Bull F, Jamrozik K, Donovan R. Developing a framework for assessment of the environmental determinants of walking and cycling, Social Science & Medicine, 2003, 56, 1693–1703.

14. Aarts MJ, Schuit AJ, van de Goor IAM, van Oers, HAM, Feasibility of multi-sector policy measures that create activity-friendly environments for children: results of a Delphi study Implementation Science, 2011, 6:128.

15. Dalkey NC. The Delphi method: an experimental study of group opinion, Rand Corporation, Santa Monica, 1969.

16. Day J, Bobeva M, A Generic Toolkit for the Successful Management of Delphi Studies, The Electronic Journal of Business Research Methodology, 2005, Volume 3 Issue 2, pp 103-116.

17. Adler M, Ziglio E. Gazing into the Oracle: The Delphi method and its application to social policy and public health. London: Kingsley Publishers. 1996.

18. Kokko S, Kannas L, Villberg J, The health promoting sports club in Finland- a challenge for the settings-based approach, Health Promotion International Advance Access. 2006.

19. Gordon T, Peace A. RT Delphi: An efficient, "round-less" almost real time Delphi method, Technological Forecasting and Social Change, Volume 73, Issue 4, May 2006, Pages 321-333.

20. Джафер Н. Профилактика на онкологични заболявания в България. Възможности за скрининг в малки и отдалечени населени места, дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен "Доктор", Медицински университет- Варна, 2017.

21. Илиева С. Метод Делфи, София, Изд. „Фабер": В. Търново, 2011, ISBN 978-954-400-631-0.

22. Борисова С. Дългосрочно прогнозиране в социалната сфера чрез метод Делфи, дисертация, доктор на науките, БАН, ИИОЗ, Секция „Публични политики и социални промени", 2014.

23. UNICEF. Assessment of the Status and Analysis of the Profile of Adolescents and Young People not in Employment, Education or Training (NEETs), UNICEF Bulgaria, 2015.

24. Bettcher DW, Sapirie SA, Goon EHT. Essential public health functions: results of the international Delphi study. World health statistics quarterly (Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales, 1998; 51(1):44-54.

25. Ванкова, Д. Качество на живот, свързано със здравето на общността, Дисертация, Медицински университет „Проф. Д-р П. Стоянов", Варна, 2013.

26. Vankova D. Community-centered research in Bulgaria, a mixed-methods approach to health-related quality of life, European Journal of Public Health, 8th European Public Health Conference: Proceedings, Volume 25, Issue suppl. 3, page 291, 6 October 2015.

27. Vankova D, Videnova J. Delphi technique for curriculum development, Proceedings of ICERI2019 Conference, 11th-13th November 2019, Seville, Spain, pp. 6167-6171, ISBN: 978-84-09-14755-7.

Адрес за кореспонденция:
Десислава Ванкова
Факултет по обществено здравеопазване
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: desislava.vankova@mu-varna.bg

ВЛИЯНИЕТО НА АДЕНОТОМИЯТА/АДЕНОИДЕКТОМИЯТА ВЪРХУ НАЧИНА НА ДИШАНЕ И ОКЛУЗИЯТА ПРИ УСТНО ДИШАЩИ ДЕЦА

Зорница Вълчева[1], Христина Арнаутска[1], Гергана Иванова[1], Илияна Атанасова[1], Кирил Гогушев[2]

[1]Катедра по ортодонтия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

[2]Катедра клиника на протетичната дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

INFLUENCE OF ADENOTOMY/ADENOIDECTOMY ON THE RESPIRATION AND OCCLUSION IN MOUTH-BREATHING CHILDREN

Zornitsa Valcheva[1], Hristina Arnautska[1], Gergana Ivanova[1], Iliyana Atanasova[1], Kiril Gogushev[2]

[1]Department of Orthodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna

[2]Department of Prosthetic Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Затрудненото носово дишане е често срещан проблем, който може да се дължи на множество фактори, водещи до физиологични смущения и/или анатомични нарушения на носа и околоносните кухини. Една от най-често срещаните причини в детска възраст е аденоидната хипертрофия.*

Цел: *Целта на настоящата статия е да се установи влиянието на аденотомията и аденоидектомията върху начина на дишане и оклузията при деца със затруднено носово дишане.*

Материал и метод: *Изследвани са общо 412 деца, диагностицирани със затруднено носово дишане. На 139 от децата бе направен втори допълнителен клиничен преглед в период от 1 до 3 месеца за установяване на начина на дишане след аденотомия/аденоидектомия.*

Резултати: *Във временно съзъбие, след отстраняване на етиологичната причина за затруднено носово дишане, 68.00% от децата започват да дишат спонтанно през носа. В смесено съзъбие по-голям е процентът на децата, които запазват устното дишане като вреден навик.. При сравняването на зъбния клас след аденотомия/*

ABSTRACT

Introduction: *Difficult nasal breathing is a common problem, which may be a result of multiple factors, leading to physiological disturbance and/or anatomical disorders of the nose and paranasal sinuses. One of the most frequent reasons in childhood age is adenoid hypertrophy.*

Aim: *The aim of the current article is to determine the influence of adenotomy and adenoidectomy on the respiration and occlusion of children with difficult nasal breathing*

Materials and Methods: *A total of 412 children, diagnosed with difficult nasal breathing, took part in the study. Of them, 139 underwent a second clinical examination in the period of 1 to 3 months to determine the way of breathing after adenotomy/adenoidectomy.*

Results: *In primary dentition, after removing the etiological factor for difficult nasal breathing, 68.00% of the children began to breathe spontaneously through the nose. In mixed dentition, there was a higher percentage of children, who maintained mouth breathing as a bad habit. In comparison to the dental class after adenotomy/adenectomy, there was a higher percentage of Angle class II. In the saggital plane there was an*

аденектомия се установява по-висок процент на II клас по Angle. В сагитална посока се повишава главно честотата на овърджета от 1 до 3 mm, което е свързано със запазване на устното дишане

Заключение: *След аденотомия/аденектомия установихме, че във временно съзъбие по-голяма част от децата започват да дишат спонтанно през носа, докато в смесено съзъбие се запазва устното дишане като вреден навик. При децата със запазено устно дишане се наблюдава увеличаване на степента на тежест на ЗЧД и усложняване на деформацията*

Ключови думи: *хипертрофия на третата сливица, временно съзъбие, смесено съзъбие, оклузия*

increase of the frequency of the overjet from 1 to 3mm, which led to preservation of mouth breathing.

Conclusion: *After adenotomy/adenectomy we have determined that in primary dentition a higher percent of children begin to breathe spontaneously through the nose, whereas in mixed dentition mouth breathing is preserved as a bad habit. In children with preserved mouth breathing, there is an increase in the degree of severity of orthodontic deformations and complications of the deformation.*

Keywords: *hypertrophy of the adenoid, primary dentition, mixed dentition, occlusion*

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. Случаите, когато няма налична морфологична или анатомична причина за появата на устно дишане, то се определя като вреден навик (1,2) . Затрудненото носово дишане е често срещан проблем, който може да се дължи на множество фактори, водещи до физиологични смущения и/или анатомични нарушения на носа и околоносните кухини. При раждането фарингеалната тонзила обикновено е малка. Колкото повече детето претърпява рецидивиращи инфекции на горните дихателни пътища, толкова по-рано тя се уголемява (3). Често аденоидите започват да се размножават, като причиняват мукоцилиарна стаза, което води до увеличена аденоидна вегетация, която пък от своя страна води до назална обструкция. Диагнозата се поставя с помощта на предна и задна риноскопия и акустична ринометрия (4).

Лечението на хипертрофиралата аденоидна тъкан може да бъде консервативно или хирургично и се определя от специалист уши-нос-гърло. Водеща е не само големината на аденоидната тъкан, а и честотата на боледуване при детето и възникналите усложнения, получени на базата на нейното съществуване.

ЦЕЛ

Целта на настоящата статия е да се установи влиянието на аденотомията и аденоидектомията върху начина на дишане и оклузията при деца, диагностицирани със затруднено носово дишане.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

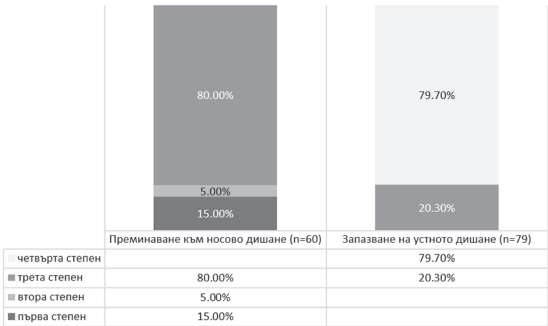
Изследвани са общо 412 деца, диагностицирани със затруднено носово дишане от специалист уши-нос-гърло. От тях 235 деца са с хипертрофия на третата сливица, 39 с хипертрофия на небните тонзили, 134 с алергични ринити, 2 деца с полипи на носа и 2 деца с девиация на носовата преграда. На 139 от децата с фарингеална хипертрофия бе направен втори допълнителен клиничен преглед в период от 1 до 3 месеца за установяване на начина на дишане и анализ на оклузията след отстраняване на хипертрофиралата трета сливица, която е причина за затрудненото носово дишане.

РЕЗУЛТАТИ

В Табл. 1 са показани промените в типа дишане след тонзилектомия/тонзилотомия на третата сливица. Във временно съзъбие 68.00% от децата започват да дишат спонтанно през носа и 32.00% запазват устното дишане като вреден навик. След хирургичната намеса в смесено съзъбие се увелича процентът на тези, които запазват устното дишане като вреден навик - 62.30% (Табл. 1).

В Табл. 1 се вижда, че има разлика в проявата на новия начин на дишане при двата пола. Във временно и смесено съзъбие процентът на момчетата, които преминават към носово дишане, и на тези, които запазват устното дишане, е много близък При момичетата се установява разлика – във временно съзъбие 11 (78.60%) от тях започват да дишат през носа и само 3 (21.40%) запазват дишането през устата. В ранно смесено се наблюдава обратното - по-голямата част от тях запазват устното дишане.

На Фиг. 1 се вижда, че при децата, които са преминали към носово дишане, в най-голям процент се установява умерено тежка деформация на ЗЧД (80.00%). При децата, които са запазили устното си дишане, с най-висока честота са случаите с тежка деформация на ЗЧД (79.70%) (χ^2=40.84; p<0.001). Установява се силна зависимост между отстраняването на третата сливица, която е причина за ЗНД и тежестта на ЗЧД (ρ=0.519; p<0.001). Можем да кажем, че при децата със запазено устно дишане се наблюдава увеличаване на степента на тежест на ЗЧД и усложняване на деформацията.



Фиг. 1. Процентно разпределение на степента на тежест на ЗЧД на децата във временно и смесено съзъбие след тонзилектомия/тонзилотомия

Табл. 1. Отчитане на начина на дишане във временно и смесено съзъбие след тонзилектомия/тонзилотомия

	Временно съзъбие, n=25		**Ранно смесено съзъбие, n=114**		**Общо**
	Момичета n=14	**Момчета n=11**	**Момичета n=44**	**Момчета n=70**	
Носово дишане	11	6	10	33	60
Запазване на устното дишане	3	5	34	37	79

Табл. 2. Изследване на сагиталните съотношения във фронталния участък при деца във временно и ранно смесено съзъбие преди и след тонзилектомия

След / Преди	**Норма**	**Овърджет 1-3 mm**	**Овърджет 4-6 mm**	**Овърджет над 6 mm**	**Общо преди**
Норма	15	21	16	2	54
Овърджет 1-3 mm	3	15	4	4	26
Овърджет 4-6 mm	6	15	27	2	50
Овърджет над 6 mm	-	2	5	2	9
Общо след	24	53	52	10	139

В Табл. 2 са показани сагиталните съотношения във фронталния участък на децата във временно и смесено съзъбие преди и след тонзилектомия/тонзилотомия

От представените резултати се вижда, че се повишава главно честотата на овърджета от 1 до 3 mm (от 26 деца на 53 деца), което е свързано със запазване на устното дишане. (χ^2=25.98; p=0.002).

В Табл. 3 е сравнен зъбния клас при изследваните деца във временно и ранно смесено съзъбие преди и след тонзилектомия. Резултатите от проведения анализ показват, че няма съществена разлика в зъбния клас по Angle преди и след лечение (p>0.05). Основната част от децата запазват началното си положение, което е било преди провеждането на тонзилектомията – II клас по Angle (Табл. 3).

В Табл. 4 са представени вертикалните отклонения във фронталния участък при изследваните деца във временно и ранно смесено съзъбие преди и след тонзилектомия.

От данните представени в Табл. 4 се вижда, че във вертикална посока при децата с нормално покритие и тези с отворена оклузия до 1 mm има задълбочаване на деформацията, докато при децата с отворена оклузия до 3 mm основната част запазват големината на вертикалното отстояние, но има и такива, които го намаляват. В последната група не се установява задълбочаване на проблема (χ^2=50.23; p<0.001).

ДИСКУСИЯ

Нашите резултати показват, че по-голям процент от децата във временно съзъбие започват да дишат през носа и подобряват оклузалните си съотношения, докато в смесено съзъбие се запазва устното дишане като вреден навик. Подобни резултати съобщават и Hulcrantz et al. (5). Те изследват влиянието на аденотонзилектомията при деца от 3- до 15-годишна възраст. Две години след операцията от 50% до 65%

Табл. 3. Изследване на зъбния клас при деца във временно и ранно смесено преди и след тонзилектомия/тонзилотомия

След / **Преди**	**I клас**	**II клас**	**III клас**	**Общо преди**
I клас	15	16	-	31
II клас	10	93	-	103
III клас	-	-	5	5
Общо след	25	109	5	139

Табл. 4. Изследване на вертикалните отклонения при деца във временно и ранно смесено преди и след тонзилектомия/тонзилотомия

След / **Преди**	**Норма**	**Дълбоко покритие**	**Отворена оклузия до 1 mm**	**Отворена оклузия до 3 mm**	**Общо преди**
Норма	6	-	4	4	14
Отворена оклузия до 1 mm	8	1	3	15	27
Отворена оклузия до 3 mm	7	-	-	91	98
Общо след	21	1	7	110	139

се наблюдава подобрение на стеснението на челюстите. Най-добри резултати са постигнати в случай на деца, претърпели хирургическа интервенция преди 6-годишна възраст, което се потвърждава и от нашите изследвания.

При сравняване честотата и вида на ЗЧД можем да кажем, че във временно съзъбие преобладa I клас. При децата в смесено съзъбие преобладава II клас. Продължителното дишане през устата, свързано с по-задната позиция на езика, засилването на компресията на горната челюст под действие на усиления тонус на букалната мускулатура, са причина за дисталната позиция на долната челюст, която в смесено съзъбие преобладава и се засилва с времето. Подобни резултати, доказващи промяната в сагиталните съотношения, са описани в литературата и от други автори като Joshi (6), Angle (7) , Huber и Reynolds (8).

По отношение на отворената оклузания във фронталния участък нашите изследвания показват подобряване на вертикалното отстояние или неговото запазване. Подобни резултати съобщават и Hulcrantz et al. (5). Две години след направената аденотомия при 77% от изследваните деца с отворена захапка настъпва нормализиране на вертикалното покритие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изследването на деца във временно и ранно смесено съзъбие със затруднено носово дишане преди и след аденотомия/аденектомия установихме:

- във временно съзъбие 68.00% от децата започват да дишат спонтанно през носа и 32.00% запазват устното дишане като вреден навик.
- в смесено съзъбие процентът на децата, които започват спонтанно да дишат през носа, е по-малък (37.70%) и се увелича процентът на тези, които запазват устното дишане като вреден навик – 62.30%
- при сравняването на зъбния клас след аденотомия/аденектомия се установява по-висок процент на II клас по Angle.
- в сагитална посока се повишава главно честотата на овърджета от 1 до 3 mm, което е свързано със запазване на устното дишане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bishara SE, (editor). Textbook of Orthodontics. Philadelphia, W B Saunders Co. 2001. p. 606
2. Gill DS, Naini FB. Orthodontics: Principles and Practice. Wiley-Blackwell. 2011. p. 281.
3. Bhargava R, Chakravarti A. Role of mometasone furoate aqueous nasal spray for management of adenoidal hypertrophy in children. J Laryngol Otol. 2014 Dec;128(12):1060- 6.
4. Вичева, Д., Акустична ринометрия. Монография, 2003 год., Издателство "Бойкинг" – Пловдив. ISBN 954-91 362-1-3, 2003г.
5. Hulcrantz E, Larson M, Hellquist R, Ahlquist-Astad J, Svanholm H, Jakobson OP. The infuence of tonsillar ob- struction and adenotonsillectomy on facial growth and dental arch morphology. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1991;22:125-34
6. Joshi MR, Study of dental occlusion in nasal and pro-nasal breathers in Maharashtrian children. J. All India D.A. 1964; 36:219-239,247-249
7. Angle E. Treatment of malocclusion of the teeth, 7th ed., Philadelphia, S.S. White Dental Mfg. Co., 111-117, 1907
8. Huber RE, Reynolds JW. A dentofacial study of male students at the University of Michigan in the physical hardening program. Am. J. Orthodont and Oral Surg. 1946. Jan;32:(1)1-21, 91

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

ОРАЛНА ПАТОЛОГИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРДИОВАСКУЛАРНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Христиана Маджова

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

ORAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Christiana Madjova

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

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Често при лечение на възпалителните заболявания на пародонта, кариеса и неговите усложнения денталните лекари първи установяват симптоматичните прояви на различни заболявания на вътрешните органи. За заболяването може да ни насочат оралната патология или едно случайно изследване на клинико-лабораторни показатели с установяване на отклонения в тях. Ако денталните лекари неглижират и недооценят проблема, може да се стигне до усложнения при лечението на тези болни.*

Цел: *Да се определи видът на оралната патология при пациенти с кардиоваскуларни заболявания.*

Материал и методи: *Проучването беше проведено сред 40 пациенти с кардиоваскуларни заболявания. Болните са лекувани в УМБАЛ „Света Марина", а амбулаторно са проследени в ДКЦ „Света Марина" – Варна. Използвани бяха следните методи: документален, клиничен дентален преглед; DMFT; PPD; PBI и CAL; рентгенографски изследвания, ЕОД; тестове за палпация и перкусия.*

Резултати: *Всички пациенти бяха с установени и лекувани кардиоваскуларни заболявания. Средната възраст на изследваните болни бе 53.26±16.22 години (средно±SD). Разпределението им по пол бе както следва: 52.50% (21) мъже, а 47.50% (19) жени. Средната стойност на DMFT бе 14.38, като 80% от пациентите имаха липсващи средно по 8.74±1.75 зъба, 5% имаха тотални протези, 15% имаха частични протези, а 5%*

ABSTRACT

Introduction: *Dentists often are the first to identify symptomatic manifestations of various diseases of internal organs when treating inflammatory diseases of the periodontium, caries and its complications. Oral pathology or a random test of clinical laboratory parameters with establishment of deviations in them can refer us to the disease. If dentists neglect and underestimate the problem, complications can arise in the treatment of these patients.*

Aim: *The aim of this article is to evaluate the type of oral pathology in patients with cardiovascular diseases.*

Materials and Methods*: Our study was carried out among 40 patients with cardiovascular diseases. The patients were treated at St. Marina University Hospital and had outpatient monitoring at St. Marina Diagnostic and Consultative Center, Varna. The following methods were used: documentary, clinical dental examination; DMFT; PPD; PBI and CAL; radiographic examinations, electric pulp test; palpation and percussion tests.*

Results: *All patients were with proven and treated cardiovascular diseases. The mean age of examined patients was 53.26±16.22 years (mean ± SD). Their gender distribution was as follows: 53% (21) men and 47.50% women (19). The average DMFT was 14.38, 80% of the patients lacked an average of 8.74±1.75 teeth, 5% had total dentures, 15% partial dentures, and 5% were totally edentulous and without any prosthetics. We established values for PPD 3.74±0.46 mm, and in 15 patients ≥5 mm, and for PBI - 2.15±0.25. Apical periodontitis was found in 33% of the patients.*

бяха тотално обеззъбени и без протези. Установихме стойности за PPD 3.74±0.46 mm, при 15 болни ≥5 mm и за PBI - 2.15±0.25. При 33% от болните бяха открити апикални периодонтити.

Заключение: *Наличието на значителна орална патология при пациенти с кардиоваскуларни заболявания показва, че те са имунокомпрометирани и са изложени на по-голям риск от възпаление поради основното им заболяване, затова превенцията и лечението на денталните инфекции са от съществено значение за подобряване на общото им соматично здраве.*

Ключови думи: *орална патология, пародонтални заболявания, апикален периодонтит, кардиоваскуларни заболявания, имунокомпрометирани пациенти*

Conclusion: *The presence of significant oral pathology in patients with cardiovascular diseases indicates that they are immunocompromised and are at greater risk of inflammation due to their underlying disease, therefore prevention and treatment of dental infections are essential for improving their general somatic health.*

Keywords: *oral pathology, periodontal diseases, apical periodontitis, cardiovascular diseases, immunocompromised patients*

ВЪВЕДЕНИЕ

В общата патология на човека едни от най-разпространените заболявания са кардиоваскуларните. Като хронични болестни процеси в организма, много от тях водят до потискане на имунната система. Тези пациенти са имунокомпрометирани и много често имат специфични промени в оралната лигавица. Едни от тези промени са пародонталните заболявания. Хроничният пародонтит, който представлява инфекциозно заболяване, е най-разпространената форма на възпалително деструктивно костно заболяване у човека (11).

В последните десетилетия са направени проучвания, които посочват, че при пародонталните заболявания има промени в клетъчния и биохимичен състав на кръвта, които са маркери и за сърдечно-съдов риск. Доказана е взаимовръзка между денталните инфекции и активността на серумните фактори - фактор VIII (F VIII: C), фактор VIII ристоцетин кофактор (F VIII: Rcof), антиген на фактора на von Willebrand (vWf: Ag), както и С-реактивен протеин (CRP) (9).

Според някои епидемиологични проучвания, пациентите с пародонтит са с по-висок риск от кардиоваскуларни заболявания, включително заболявания на коронарните артерии и инсулт. Предполагаемият механизъм на действие е свързан с директни ефекти на пародонталните патогени или косвени ефекти, медиирани от гостоприемника, които са предизвикани от инфекцията. Предполага се, че системните възпалителни отговори на гостоприемника при пародонтит са един от възможните механизми в основата на тази връзка (7,10).

Нелекуваната бактериална инвазия в пулпата води до поява на апикален периодонтит, който се характеризира рентгенографски с наличие на лезия, изчезване на лигаменти в периодонталното пространство и прекъсване на lamina dura (7,10). Според проучвания на Berlin-Broner Y (2017), Caplan DJ (2014) и Khalighinejad N (2016), съществува взаимовръзка между кардиоваскуларните заболявания и апикалния периодонтит поради сходните патогенетични механизми и поддържането на системно хронично възпаление (3,5,8).

Цв. Цветанов (2017) посочва, че пациентите с кардиоваскуларни заболявания трябва да посещават по-често своите дентални лекари, тъй като се нуждаят от комплексно лечение на пародонталното им заболяване. Необходимо е да се знае обаче, че денталното лечение при тях се провежда на фона на вече съществуващо остро, подостро или хронично общо заболяване, затова определянето на правилния подход е от изключителна важност за добрия резултат (1).

ЦЕЛ

Да се определи вида на оралната патология при пациенти с кардиоваскуларни заболявания.

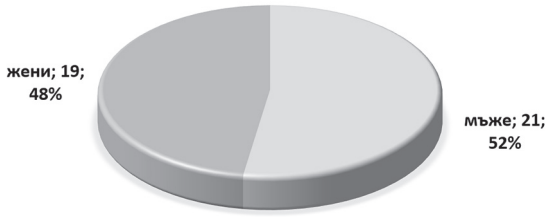
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 40 пациенти с кардиоваскуларни заболявания. При някои от болните има повече от едно заболяване, а придружаващите са в следствие на усложнения от основното. По-голяма част от тях са лекувани в УМБАЛ „Света Марина", а амбулаторно са проследени в ДКЦ „Света Марина" – Варна. Използвана е медицинската документация на пациентите (епикризи и амбулаторни листи). Всички са прегледани от един и същ дентален лекар. Денталните изследвания са направени амбулаторно, малко след изписването им от болницата.

Изследването на оралния статус включваше: DMFT индекс, показващ наличието на кариозни, липсващи и обтурирани зъби; PPD (probing pocket depth) - дълбочина на сондиране; PBI (papillary bleeding index) за установяване на най-ранните симптоми на гингивално възпаление; CAL (clinical attachment level) – измерва положението на меките тъкани спрямо емайло-циментовата граница. За диагностиката се направиха, освен клинични и рентгенографски изследвания, ЕОД тест за виталитет (регистрира се реакцията на пулпата); тестове за палпация и перкусия, за да се установи наличие на кариес /пулпит/ периапикална патология с оглед установяване на точната диагноза.

РЕЗУЛТАТИ

Всички пациенти бяха с установени и лекувани кардиоваскуларни заболявания. Средната възраст на изследваните болни бе 53.26±16.22 години (средно ± SD). Разпределението им по пол бе както следва: 52.50% (21) мъже, а 47.50 % (19) жени. На Фиг.1 е показано процентното разпределение на изследваните пациенти според пола.



Фиг. 1. Процентно разпределение на пациентите в проучването според пола

Основните кардиоваскуларни заболявания на пациентите бяха: 28 болни с артериална хипертония (АХ) (70% от проучваните), 7 с атеросклероза (17.5% от проучваните), 4 с исхемична болест на сърцето (ИБС) (10% от проучваните), 5 с инфаркт на миокарда (12.5% от проучваните), 6 с абсолютна аритмия (15% от проучваните), 6 с левостранна сърдечна недостатъчност (15% от проучваните), 2 с тотална сърдечна недостатъчност (СН) (5% от проучваните), 1 с инфекциозен ендокардит (2.5% от проучваните) и 1 с миокардит (2.5% от проучваните).

При болните с налични зъби определихме DMFT индекс. Средната му стойност бе 14.38. При пациентите с липсващи зъби (M) установихме, че DMFT индексът бе с най-високи стойности при по-възрастните пациенти, а при по-младите болни преобладаваха кариозните зъби (D). При по-възрастните пациенти бяха открити също и повече зъби с обтурации (F).

В нашето проучване установихме разлика в индекса DMFT според пола на болните. При жените се наблюдаваха по-малко кариозни и обтурирани зъби, но и пове-

че липсващи. Данните са обобщени в Табл. 1.

При 80% от пациентите липсваха средно по 8.74±1.75 зъба. При 12 болни (33%) бе установен рентгенологично апикален периодонтит, 20% от проучваните пациенти имаха протезна конструкция, като 5% бяха с тотални протези (2), 15% имаха частични протези (6), а 5% от всички изследвани (2) имаха липса на зъби и бяха без никакво протезиране в устата. От данните за DMFT индекса изключихме болните с тотално обеззъбяване. Средните му стойности за проучваните болни са представени в Таблица 1.

Табл.1. Средни стойности на DMFT индекс при болни с кардиоваскуларни заболявания

	DMFT	Кариозни зъби (DT)	Липсващи зъби (MT)	Обтурирани зъби (FT)
жени	14.11	4.57 ±2.6	9.68 ± 2.4	5.68±5.8
мъже	14.65	4.10±3.5	10.64±3.1	6.62±4.4
P - стойност	0.004	0.011	0.062	0.167

При прегледа установихме, че около 1/3 от пациентите с кардиоваскуларни заболявания имаха проблеми с венците. При 6 от тях (15%) имаше умерен по тежест пародонтит (CAL 3-4 mm, стадий II (6)), но имаше също 6 болни (15%) с тежък стадий на пародонтит (CAL ≥5mm, стадий III (6)).

Над половината от пациентите в проучването имаха лоша орална хигиена.

При направеното клинично изследване относно пародонталния статус на пациентите се установи, че средната дълбочина на сондиране PPD бе 3.74±0.46 mm. При 37.5% от изследваните (15 пациенти) дълбочината на сондиране бе ≥5 mm.

При отчитане на PBI установихме средни стойности от 2.15±0.25.

ДИСКУСИЯ

Нашето изследване на DMFT индекс показа, че 32 болни (80%) бяха с липсващи зъби.

Според проучване на De Angelis F. и съавт. (2018) не се открива разлика в DMFT индекса на пациенти с кардиоваскуларни заболявания и здрави контроли, освен в честотата на липсващите зъби. Той установява, че възрастните хора над 18 години с липсващи зъби имат 2.5 пъти по-голям риск от кардиоваскуларни заболявания.

Редица проучвания посочват, че загубата на зъби е основен проблем в общественото здраве, а повишеният DMFT индекс се дължи на пародонталните заболявания, които водят до по-ранна загуба на зъби. Липсата на здрави зъби може да доведе до незадоволително хранене, а от там и до по-голям риск от хронични заболявания.

Данните от международни изследвания показват, че загубата на зъби е сигнификантно свързана с по-голяма възможност болните да имат поне един запушен кръвоносен съд и обструкцията на съда да бъде ≥50%, но не е установена сигнификантна връзка между пародонталните промени и обструкцията на кръвоносните съдове (2).

Mattila K и съавт. съобщават в свое изследване, че денталният кариес и периодонталната патология са по-чести сред пациенти с остър миокарден инфаркт (9).

Нашето проучване установи, че пациентите с ИБС, тотална СН и АХ имат значителна орална патология, т.е. те имат почесто дентални проблеми, в сравнение с останалите болни с кардиоваскуларни заболавания, което се изразява особено със загуба на зъби и пародонтални заболявания, вероятно поради изразени склеротични промени в техните съдове.

Данните ни относно пародонталния статус на пациентите показаха, че 1/3 от

болните с кардиоваскуларни заболявания са с умерен или тежък пародонтит. Затова за намаляване на риска от усложнения при болни с налично кардиоваскуларно заболяване, оралните бактерии и особено пародонталните патогени трябва да се лекуват адекватно.

Подобни данни намираме в проучването на Y. Berlin-Broner и съавт. (2017), които установяват съществена връзка между ендодонтската патология на пациенти с ИБС и такива, които са преживели миокарден инфаркт (11).

Проучвания на Sanchez P, Sanz M. и Wu T. съобщават за съществуване на положителна корелация между ендодонтската патология и кардиоваскуларните заболявания и/или неблагоприятните кардиоваскуларни събития (8,9,10).

Изследване на Ross и съавт. установява, че увреждането на ендотела има много важна роля в патогенезата на атеросклерозата и артериалната тромбоза (12). В проучване на Boneu B. и съавт. се посочва, че антигенът на фактора на von Willebrand може да се използва като индикатор за увреждане на ендотелната тъкан (4), а Mattila K.J. и съавт. са установили връзка на параметрите на фактор VIII с денталната инфекция (9).

Според Sanchez P и съавт. (2017), при лечение на пародонта е възможно да се повлияе и подобри кардиоваскуларното заболяване чрез намаляване на системното възпаление и подобряване на ендотелната функция, затова всички международни препоръки са насочени към адекватно лечение на пародонтита с оглед превантивна стратегия на кардиоваскуларното страдание на пациентите (13).

Когато едно соматично заболяване бъде открито при снемане на анамнезата на пациента, е добре да се уточнят и неговите усложнения с оглед потенциалното му въздействие върху оралния статус. Тъй като подходът при различните дентални манипулации е различен, денталните лекари трябва добре да оценяват състоянието на пациентите с хронични неинфекциозни заболявания, каквито са кардиоваскуларните, което ще определи и подхода на работата им с тях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При нашите пациенти с кардиоваскуларни заболявания установихме значителна орална - ендодонтска и пародонтална патология, затова при тях съществува по-голям риск от настъпване на неблагоприятни кардиоваскуларни инциденти. Лечението й е особено важно не само заради кардиологичното им страдание, но и поради факта, че по-възрастните болни са полиморбидни и имунокомпрометирани и това увеличава техния риск от орална патология или влошаване на съществуващата. Затова превенцията и лечението на денталните и пародонтални инфекции е от съществено значение за подобряване на общото им соматично здраве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ц. Цветанов. Дентално лечение при медицински компрометирани пациенти, 2017, 134, 978-619-713-443-8
2. Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. Int Endod J 2017; 50: 847–859.
3. Berlin-Broner Y., Febbraio M, Levin L. Apical periodontitis and atherosclerosis: is there a link? Review of the literature and potential mechanism of linkage. Quintessence Int, 48 (2017), pp 527-534
4. Boneu, B., Abbal, M., Plante J. et al. Factor-VIII complex and endothelial damage. Lancet. 1, 1430, 1975
5. Caplan DJ. Chronic apical periodontitis is more common in subjects with coronary artery disease. J Evid Based Dent Pract 2014; 14: 149–50.
6. De Angelis F., Basili S., Giovanni F. et al. Influence of the oral status on cardiovascular diseases in an older Italian population. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2018; 31:1-7
7. Gröndahl HG. and S. Huumonen. Radiographic manifestations of periapical

inflammatory lesions. Endod Topics, 8 (2004), pp. 55-67

8. Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A et al. Association between systemic diseases and apical periodontitis. J Endod 2016; 42: 1427–1434.

9. Mattila K.J., Nieminen M.S., Valtonen V.V. et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. Br. Med. J. 298, 779-781, 1989

10. Messing M., Chaves de Souza L., Cavalla F. et al. Investigating Potential Correlations between Endodontic Pathology and Cardiovascular Diseases Using Epidemiological and Genetic Approaches. J of Endodontics 2019; 45 (2):104-110

11. Rose LF, Genco RJ, Cohen DW et al. Periodontal medicine. Hamilton, Ontario BC: Deckeer Inc. Z; 73-78

12. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. New Engl. J. Med. 314, 488-500, 1986

13. Sanchez P, Everett B, Ajwani S et al. Oral Healthcare and Cardiovascular Disease. A Scoping Review of Current Strategies and Implications for Nurses. The J of Cardiovascular Nursing: 2017: 5/6; 32 (3); E10-E20

14. Sanz M. and Tonett M. (2019). Periodontitis: clinical decision tree for staging and grading" in New classification of periodontal and peri-implant diseases. European Federation of Periodontology

15. Wu T, Trevisan M, Genco RJ et al. Examination of relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: Total and HD lipoprotein, cholesterol, CRP and plasma fibrinogen. Am J Epidemiol 2000; 151; 273-82

16. Zanella SM., Pereira SS, Barbisan JN. Periodontal disease, tooth loss and coronary heart disease assessed by coronary angiography: a cross-sectional observational study. J of Periodontal Research 2016, 51 (2): 221-227

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

ЗНАЧИМОСТ НА НЕКЛИНИЧНИ ПАРАМЕТРИ ЗА КЛИНИЧНА МАНИФЕСТАЦИЯ НА НЕКАВИТИРАНИ КАРИОЗНИ ЛЕЗИИ ПРИ ДЕЦА С НЕФРОТИЧЕН СИНДРОМ

Сирма Ангелова

Катедра по детска дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет – Варна

SIGNIFICANCE OF NON-CLINICAL PARAMETERS FOR THE CLINICAL MANIFESTATION OF NON-CAVITATED CARIOUS LESIONS IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Sirma Angelova

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

РЕЗЮМЕ

Въведение: *През последните години все повече нараства научният интерес към въздействието на социално-икономическите условия и характеристики на средата върху нивото на здравна култура на родителите, ефективността на прилаганите здравни грижи за орално-денталния статус на техните деца, промоцията на оралното здраве на индивидуално и обществено равнище.*

Цел: *Изследване значимостта на неклинични параметри относно клиничната манифестация на некавитирани кариозни лезии D1b при деца с нефротичен синдром.*

Материал и методи: *Приложен е клиничен метод на регистрация на некавитирани клинично манифестирани кариозни лезии D1b на всеки участник от две изследвани групи – деца с нефротичен синдром и клинично здрави. Чрез документалния метод на анкетната карта е получена информация относно: социално-икономически статус на семейството, образование на родителите, честота на посещение при дентален медик, честота на посещение на родителите при дентален медик.*

Заключение: *Резултатите потвърждават ролята и значимостта на неклинични параметри и общото здравословно състояние върху инициацията на кариозния процес.*

Ключови думи: *неклинични параметри, некавитирани кариозни лезии, нефротичен синдром, деца*

ABSTRACT

Introduction: *Recently the scientific interest towards the impact of socioeconomic conditions and environmental specifics upon the level of health-related culture of parents, efficiency of the implemented health care for the oral-dental status of their children, oral health promotion on individual and social level has been increasing considerably.*

Aim: *The aim of this article is to investigate the significance of non-clinical parameters for the clinical manifestation of D1b non-cavitated carious lesions in children with nephrotic syndrome.*

Materials and Methods: *The study has used a clinical method of recording the non-cavitated clinically manifested D1b carious lesions of each participant from both of the examined groups – children with nephrotic syndrome and clinically healthy children. Using the documentary method of an enquiry data about the socioeconomic status of the family, educational qualification of parents, frequency of dental visits of children, and frequency of dental visits of parents were acquired.*

Conclusion: *The obtained results confirm the role and significance of non-clinical parameters and the common health status for the initiation of the carious process.*

Keywords: *non-clinical parameters, non-cavitated carious lesions, nephrotic syndrome, children*

ВЪВЕДЕНИЕ

Нефротичният синдром е най-често срещаното гломерулно заболяване в детска възраст. Наблюдава се редукция на циркулиращите протеини в условия на провокирана хипоалбуминемия и генерализиран едем. Децата с прояви на нефротичен синдром следва да бъдат хоспитализирани. Овладяването на състоянието изисква приложение на кортикостероидна терапия. Загубата на албумин се свързва и със загуба на имуноглобулини и нарушение на системата на комплемента. Поради риск от стрептококова или стафилококова инфекция е необходимо профилактично приложение на широкоспектърни антибиотици, вкл. от групата на пеницилините (5). Общото здравословно състояние на индивида, респ. смущение във функционирането на орган или система в условия на дадено заболяване, както и приема на разнородни медикаменти за овладяването му, представлява съществен оценъчен критерий относно хода на кариозния процес (13). Кортикостероидите причиняват количествени и качествени промени в слюнката, което намира отражение върху орално-денталното здраве на индивида. Известно е, че pH на слюнката, особено pH на нестимулирана слюнка, се асоциира тясно с буферния й капацитет, както и с риска от отключване и напредване на кариозния процес (9). Антибиотиците, особено тези пригодени за ранната и предучилищната възраст, които се приготвят предимно в сиропообразна (разтворима) консистенция, се отличават с високо съдържание на захари. Същевременно, тези медикаменти могат да предизвикат клиничната манифестация на ерозивни лезии поради съдържанието на киселини, респ. спад на pH, висока титруема киселинност, буферни агенти и отсъствие или ниска концентрация на йони с кариес-протективен ефект (калций, флуориди, фосфати). Наличието на висока концентрация на захароза в антибиотичните препарати в диапазона между 26% и 100% може да бъде рисков фактор за стартирането и авансирането на кариозния процес, предвид факта, че именно този ферментабилен дизахарид е с най-високия кариесогенен потенциал (10, 17).

Превалираща част от изследванията, посветени на рисковите фактори, отговорни за инициацията и прогресията на зъбния кариес в детска възраст, акцентират върху ролята на биологични индикатори и активността на поведенчески механизми. Отличавайки се като едно от най-широко разпространените в световен мащаб заболявания с хроничен ход, този процес на деструкция на твърдите зъбни тъкани се влияе от интензитета на колонизация на устната кухина с кариесогенни микроорганизми, приложението на разнородни форми на флуорна профилактика, хранителни навици, генетични, биохимични и социални параметри. Семейството, респ. родителите, е отговорно за изграждането, поддържането и оптимизирането на модели на здравословен начин на живот за своите деца, вкл. относно орално-денталния статус и превенция на орално-денталните заболявания в детството (2,7). Първият клинично установим етап на кариозния процес се характеризира с деминерализация без кавитация на ниво емайл. Засегнатият емайл се идентифицира като почти интактен повърхностен слой с дебелина от 10 до 100 μm, с подповърхностна порьозна зона, т.нар. тяло на лезията. Поради значителната разлика в рефракционните индекси на средите в киселинообразуваните пори на деминерализирания участък лезиите добиват белезникав, опалесцентен вид и биват дефинирани като „бяло петно" (11). Кариозните петна, които се идентифицират макроскопски без подсушаване и насочване на светлината към зъбните повърхности, са класифицирани като D1b лезии (1).

ЦЕЛ

Изследване значимостта на неклинични параметри относно клиничната манифестация на некавитирани кариозни лезии D1b при деца с нефротичен синдром.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Декларация за информирано съгласие е подписана от родител или настойник на всеки от участниците в изследването. Участниците са разделени в две групи – деца с диагностициран нефротичен синдром и деца без общи заболявания. Приложен е клиничен метод на регистрация на некавитирани клинично манифестирани кариозни лезии D1b на всеки участник от двете изследвани групи. Чрез документалния метод на анкетната карта е получена и впоследствие синтезирана и анализирана информация относно следните показатели на околната среда, имащи отношение към инициацията на кариозния процес: социално-икономически статус на семейството, образование на родителите, честота на посещение при дентален медик, честота на посещение на родителите при дентален медик (3).

РЕЗУЛТАТИ

В групата от 24 деца с нефротичен синдром преобладават представителите от женски пол, като делът на момичетата е 54.17%, а на момчетата е 45.83%. Сред включените 41 деца без общи заболявания също превалира броят на момичетата – 58.54% от всички здрави участници. Момчетата съставляват 41.46% от групата. С временно съзъбие се характеризират 16.67% от участниците в проучването, страдащи от нефротичен синдром. Същият е процентният дял на децата от групата със стабилно постоянно съзъбие. В периода на смесено съзъбие са 66.66% от представителите на тази изследвана група. Във възрастовия диапазон от 0 до 5 години попадат 34.15% от всички клинично здрави деца. Приблизително половината (56.09%) от участниците в тази група са на възраст между 6 и 12 години. Юношеската възраст между 13 и 18 години е представена от 9.76% от всички здрави лица. Преобладаващ е делът (54.16%) на семействата на децата, страдащи от нефротичен синдром, с нисък социално-икономически статус. С ниско социално-икономическо положение са 4.88% от семействата на здравите участници. Незначителна част от семействата на децата страдащи от бъбречно заболяване (4.17%) са с висок социално-икономически статус. Почти сред ¼, а именно 24.39%, от семействата на клинично здравите деца социално-икономическият статус се окачествява като висок. На средните нива на социалната стълбица се позиционират 41.67% от семействата на децата с нефротичен синдром. В семействата на децата без общи заболявания най-голям (70.73%) е делът на семействата от групата със среден социално-икономически статус. По отношение на оценъчния критерий „Образование на родителите“ е констатиран най-висок процентен дял (37.50%) от всички родители в групата на децата с диагностициран нефротичен синдром, които са с начално образование, а делът на неграмотните възлиза на 4.17%. С основно образование са ¼ от родителите, а със средно образование са около 1/5 от родителите на болните деца (20.83 %). С висше образование са едва 12.50% от родителите. Същевременно, най-голям е делът на родителите на здрави деца с висше образование, възлизащ на 70.73%. Със средно образование са 24.39% от родителите на децата в групата. С основно образование са 4.88% от всички родители на клинично здравите представители в проучването. Констатира се, че половината от децата с нефротичен синдром не са посещавали дентален медик никога към момента на проучването. Само в случаи на неотложна необходимост дентален медик посещават 29.17% от участниците в групата. Едва 12.50% от представителите на групата провеждат профилактични прегледи на всеки 6 месеца. Доминираща част от клинично здравите участници в проучването, а именно 65.85%, провеждат профилактични дентални прегледи на всеки 6 месеца. Само в спешни случаи към дентална помощ се обръщат 17.07% от децата в групата. Едва при 4.88% е регистрирана нулева посещаемост при дентален медик към момента на проучването. Преобладаваща част от родителите на пациентите с нефротичен синдром, а именно 75%, се обръщат за помощ към дентален медик само по спешност. Никога към момента

на провеждане на изследването не са посещавали дентален медик 12.50% от родителите на всички болни участници. Само 8.33% от всички родители на деца с нефротичен синдром стриктно провеждат профилактични дентални прегледи двукратно през годината. В съпоставка, сред родителите на клинично здравите деца преобладават тези, които посещават дентален медик еднократно годишно (41.46%). Профилактични прегледи двукратно през годината провеждат 31.71% от родителите. Помалко от ¼, а именно 24.39%, от родителите на децата в тази група търсят дентална помощ само в спешни случаи. В контекста на илюстрираната динамика на проявление на разглежданите фактори на околната среда сред децата и техните родители от двете групи се откроява флуктуацията на клинично манифестирани некавитирани кариозни лезии D1b. Сред децата с нефротичен синдром във възрастовата група от 0 до 5 години без данни за кариозни петна са 50.00% от всички деца с временно съзъбие. Максималният брой кариозни петна – 10, е констатиран сред 25% от изследваните болни деца на възраст от 0 до 5 години. Сред клинично здравите деца във възрастовата група от 0 до 5 години без кариозни петна са 64.29%. Максималният брой кариозни петна – 8, е констатиран сред 7.14% от здравите деца с временно съзъбие. Във възрастовата група от 6 до 12 години при пациентите с нефротичен синдром без кариозни петна са 62.50%. Процентният дял от болните деца със смесено съзъбие с максимален брой кариозни петна – 10, е 6,25%. Във възрастовата група от 6 до 12 години при клинично здравите деца без кариозни петна са 39.12%. Процентният дял на здравите деца със смесено съзъбие с максимален брой кариозни петна – 10, е 4.35%. Сред децата с диагностициран нефротичен синдром и стабилно постоянно съзъбие 50.00% са без кариозни петна. Най-голям е регистрираният брой кариозни петна – 6, при 25.00% от болните участници на възраст от 13 до 18 години. Сред клинично здравите деца на възраст между 13 и 18 години 75.00% са без кариозни петна. Най-голям е регистрираният брой кариозни петна – 2, при 25.00% от здравите лица с постоянно съзъбие.

ОБСЪЖДАНЕ

В контекста на проведени през последните години медицински изследвания в напречно сечение е установена обратно-пропорционална зависимост между социално-икономическия статус и нивото на професионална ангажираност на родителите, от една страна, и скоростта на разпространение и тежестта на кариозния процес, вкл. сред деца със смесено съзъбие, от друга (8). Изследване акцентира върху факта, че членовете на семейства с нисък социално-икономически статус посещават зъболекар предимно във връзка с възникнала зъбна болка или дискомфорт, вкл. по спешност. Установена е взаимозависимост между поведението и отношението на родителите и реалното състояние на структурите на устната кухина сред деца на различна възраст (6). Значимостта и ефективността от организирането и осъществяването на обучителни дентални програми, целящи обогатяване на познанията за оралното здраве и оптимизиране на орално-хигиенните процедури на индивидуално и групово равнище, се интерпретират с оглед дистрибуция на разходите в аспект утилизация на финансови, времеви, човешки ресурси (14). Децата от семейства с по-нисък социален статус се отличават с влошени орално-хигиенни навици. Анализи сочат, че с оглед редукция честотата на зъбния кариес се предприемат превантивни мерки и се провеждат профилактични програми, които се открояват с относително лесна достъпност и ефективност сред семействата с ниски доходи (14). Според научни проучвания децата, които са членове на семейства с ниски доходи, често страдат от дефицити от алиментарен тип, с превалиране в дневното меню на захар-съдържащи храни и напитки, както и на мазнини. Влошеният икономически статус се асоциира и с редуциране честотата на посещения на дентален медик, респ. с инсуфициенции по отношение на прилагането на превантив-

ни мерки и терапевтични процедури с цел овладяване и контрол на кариозния процес (4). В тази връзка се откроява широко възприетият от родителите поведенчески подход на активно търсене на дентална помощ за техните деца, особено за тези с влошено общо здравословно състояние, само в случаите на оплаквания и болка и в по-малка степен – в случаите на установимо с просто око кариозно разрушение на зъб или зъбна повърхност. Тези поведенчески модели корелират с нагласата за неглижиране на значимостта и игнориране приложението на профилактични прегледи и интервенции с превантивен характер. По-високият икономически статус в значителна степен корелира с намаляване броя на кариозните лезии (15). В съпоставка с родители с нисък образователен ценз, децата на тези с високо образование са с нисък брой кариеси. Разнородната клинична картина на орално-денталното здраве, корелираща с образователния ценз на родителите, се запазва като тенденция и в юношеската възраст (16). Взаимозависимостта между социално-икономическия статус на семейството, от една страна, и нивото на поддържане на индивидуална орална хигиена и интензитета на инициация и прогресия на кариозни лезии сред децата в семейството, от друга страна, следва да служи като предпоставка за подготвяне, координиране и прилагане на ефективни превантивни стратегии, насочени целево към ниските слоеве от социално-икономическата стратификация. В условия на 95% доверителен интервал е установена сигнификантно по-голяма честота на кариозно увредени, обтурирани или липсващи постоянни зъби сред деца, произхождащи от семейства с нисък образователен ценз и ниско равнище на доходите на родителите. Неравномерната дистрибуция на кариозния процес, клинично манифестирана с некавитирани, кавитирани и усложнени кариозни лезии изисква прецизиране и актуализация на диагностичните и терапевтични концепции на овладяване на деструктивния процес (12). Предвид установения ефект на кортикостероидите върху количествените и качествени характеристики на слюнката, пролонгираната системна апликация на кортикостероиди и последващото влошаване на орално-денталния статус и дефинитивнотно му отражение върху качеството на живот на индивидуално и групово ниво сред пациенти в детска възраст, страдащи от нефротичен синдром, е обект на научно изследване (9). Стриктната координация между специалистите, лекуващи общото заболяване, и лекарите по дентална медицина, свързана с регулярни профилактични дентални прегледи и осъществяване на изискуемите терапевтични процедури за подобряване на оралното здраве в условия на ефективен контрол на системния здравословен проблем, е изискуема предпоставка за стабилизиране на състоянието, респ. подобряване качеството на живот на персонално и на общесвено ниво (10). Поради факта, че в терапевтичния алгоритъм на овладяването на нефротичния синдром, освен кортикостероидите, присъстват и широкоспектърни атнтибиотици не следва да неглижираме тяхното въздействие върху орално-денталния статус на пациентите от различните възрастови групи а детството. Проучвания потвърждават широката употреба на захароза в състава на медикаменти, приложими в детска възраст. Това налага необходимостта от оптимизиране на орално-хигиенните индивидуални и професионални грижи при деца с общи заболявания и системен медикаментозен прием (10,17).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите потвърждават ролята и значимостта на неклинични параметри и общото здравословно състояние върху инициацията на кариозния процес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пенева, М. Зъбният кариес през XXI век. София, Изток-Запад, 2008. 292 с. ISBN 954-321-434-1.
2. Albino J, Tiwari T. Preventing childhood caries: a review of recent behavioral research. J Dent Res. 2016; 95:35–42.

3. American Academy of Pediatric Dentistry. Caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2020:243-7.

4. Cianetti S, Lombardo G, Lupatelli E, Rossi G, Abraha I, Pagano S, Paglia L. Dental caries, parents educational level, family income and dental service attendance among children in Italy. Eur J Paediatr Dent. 2017 Mar; 18(1):15-18. doi: 10.23804/ejpd.2017.18.01.03.

5. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD001533. DOI: 10.1002/14651858.CD001533.pub6.

6. Hamasha A. A., Warren J. J., Levy S. M., Broffitt B., Kanellis M. J. Oral health behaviors of children in low and high socioeconomic status families. Pediatr Dent, 28 (2006), pp. 310-315.

7. Kato H, Tanaka K, Shimizu K, Nagata C, Furukawa S, Arakawa M, Miyake Y. Parental occupations, educational levels, and income and prevalence of dental caries in 3-year-old Japanese children. Environ Health Prev Med. 2017 Dec 13; 22(1):80. doi: 10.1186/s12199-017-0688-6.

8. Kumar S, Tadakamadla J, Kroon J, Johnson NW. Impact of parent-related factors on dental caries in the permanent dentition of 6–12-year-old children: a systematic review. J Dent. 2016; 46:1–11.

9. Mohiti A, Ebrahimzadeh Ardakani M, Amooei M. The Effect of Systemic Corticosteroid Use on the pH and Viscosity of Saliva, Shiraz E-Med J. Online ahead of Print ; In Press(In Press):e101710. doi: 10.5812/semj.101710.

10. Rozier, R. G. Primary care physicians enlisted to provide preventative dental services. // AAP News, 27, 2006, 18.

11. Sadyrin E, Swain M, Mitrin B, Rzhepakovsky I, Nikolaev A, Irkha V, Yogina D, Lyanguzov N, Maksyukov S, Aizikovich S. Characterization of Enamel and Dentine about a White Spot Lesion: Mechanical Properties, Mineral Density, Microstructure and Molecular Composition. Nanomaterials (Basel). 2020 Sep 21; 10(9):1889. doi: 10.3390/nano10091889.

12. Schwendicke F, Dörfer CE, Schlattmann P, Foster Page L, Thomson WM, Paris S. Socioeconomic inequality and caries: a systematic review and meta-analysis. J Dent Res. 2015 Jan; 94(1):10-8. doi: 10.1177/0022034514557546.

13. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. Lancet. 2007; 369:51–9.

14. Shenoy RP, Sequeira PS. Effectiveness of a school dental education program in improving oral health knowledge and oral hygiene practices and status of 12- to 13-year-old school children. Indian J Dent Res 2010; 21:253-9;

15. Shyama M, Al-Mutawa SA, Honkala E, Honkala S. Parental perceptions of dental visits and access to dental care among disabled schoolchildren in Kuwait. Odontostomatol Trop 2015 Mar; 38(149):34-42.

16. Tomazoni, F.; Vettore, M.V.; Mendes, F.M.; Ardenghi, T.M. The Association between Sense of Coherence and Dental Caries in Low Social Status Schoolchildren. Caries Res. 2019, 53, 314–321.

17. Valinoti A. C., Luiz Carlos da Costa Jr., Farah A., Pereira de Sousa V., Fonseca-Gonçalves A. and Lucianne C. M. Are Pediatric Antibiotic Formulations Potentials Risk Factors for Dental Caries and Dental Erosion? The Open Dentistry Journal, 2016, 10, 420-430. http://dx.doi.org/10.2174/1874210601610010420.

Адрес за кореспонденция:

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

ВЛИЯНИЕ НА ЕНДОКАНАБИНОИДНАТА СИСТЕМА ВЪРХУ ПАМЕТОВИТЕ ПРОЦЕСИ

Добринка Дончева, Мирослав Маринов, Маргарита Великова

Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по Медицина, Медицински университет – Варна

INFLUENCE OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM ON MEMORY PROCESSES

Dobrinka Doncheva, Miroslav Marinov, Margarita Velikova

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

РЕЗЮМЕ

Ендоканабиноидната система (ЕКС) е ендогенна липидна сигнална система, която се състои от канабиноидните рецептори (CB1 и CB2), ендоканабиноидите анандамид (AEA) и 2-арахидонилглицерол (2-AG) и ензимите, които регулират тяхното производство и разграждане. AEA и 2-AG са липидни съединения, получени пресинаптично от разграждането на мембранни фосфолипиди, които осъществяват невромодулаторна регулация на синаптичната трансмисия. Настоящата статия представя актуални данни за механизмите, чрез които ЕКС повлиява обучителните и паметовите процеси. Веществата, модулиращи активността на ЕКС, действат разнопосочно, директно или косвено, върху различни фази на формиране на паметта. Проучванията, целящи да разкрият ролята на ЕКС в процесите на обучението и паметта, показват противоречиви резултати.

Ключови думи: *ендоканабиноидната система, тетрахидроканабинол, синаптична пластичност, обучение, памет*

ABSTRACT

The endocannabinoid system (ECS) is a lipid signaling system, which consists of the endocannabinoids (EC) anandamide (AEA) and 2-arachidonylglycerol (2-AG), the cannabinoid receptors (CB1 and CB2), and the enzymes that regulate their production and degradation. AEA and 2-AG are lipid compounds derived presynaptically from the degradation of membrane phospholipids and act as key modulators on synaptic transmission. This article presents accumulated data on the mechanisms by which ECS affects learning and memory. Substances that modulate the activity of ECS have impact on different phases of memory formation through direct and indirect influences. Studies show contradictory results on the role of the ECS in learning and memory processes.

Keywords: *endocannabinoid system, tetrahydrocannabinol, synaptic plasticity, training, memory, learning*

Ендоканабиноидната система (ЕКС) е липидна сигнална система, която е функционално активна от най-ранните етапи от развитието на мозъка, остава активна както през пренаталния период, така и след раждането и има важно значение за организацията на връзките в него. ЕКС се състои от канабиноидните рецептори (CB1 и CB2), ендоканабиноидите (ЕК) анандамид (AEA) и 2-арахидонилглицерол (2-AG) и ензимите, които регулират тяхното производство и разграждане. AEA и 2-AG са липидни съединения, синтезирани от мембранни фосфолипиди, които дифундират пресинаптично, за да ограничат силата на възбудната или задръжна синаптична трансмисия, действайки върху пресинаптични CB1 рецептори (23,24).

AEA и 2-AG действат като невротрансмитери, тъй като се освобождават от невронални аксони, активират мембранни синаптични рецептори, след което са дезактивирани чрез обратно захващане. Ендоканабиноидите (ЕК) имат две характеристики, които ги отличават от повечето други невротрансмитери: действат ретроградно, без да се складират във везикули и се образуват при нужда от липидни прекурсори в отговор на деполяризация на невроналната мембрана (27).

Голям брой изследвания през последните десетилетия разкриват участие на мозъчната ЕКС в редица физиологични процеси. ЕКС оказва влияние върху емоционалното поведение, реакцията на стрес, регулацията на хранителния прием и поддържането на енергийния баланс, имунните, репродуктивните и двигателните функции, възприятието на болка, термогенезата и др. ЕКС, посредством канабиноидните рецептори (CBRs) и взаимодействията им с множество невротрансмитерни системи, оказва модулиращо влияние и върху когнитивните функции (7). Влошаващите паметта ефекти на марихуаната (канабис) при хората са известни отдавна. Първите сведения са публикувани през 70-те години на миналия век.

Повишеният интерес към изясняване ролята на ЕКС в процесите на обучение и памет се поражда от значителната експресия на CB1 рецептори (CB1R) и наличието на високи концентрации на ендоканабиноиди в хипокампа (мозъчна област с критична роля в обучението и паметта). Проучванията, целящи да разкрият ролята на ЕКС в процесите на обучението и паметта, показват противоречиви резултати (40). Веществата, упражняващи своето действие чрез ЕКС, са в състояние както да увредят, така и да подобрят различните фази на формирането на паметта, чрез директни и косвени механизми (36).

Експериментални данни за влияние на ЕКС върху обучението и паметта

Литературните данни за ефектите на ECS върху обучението и паметта са противоречиви. Фитоканабиноидите са способни както да нарушават, така и да подобряват различните фази на тези процеси. Ефектите им могат да зависят от вида на използваното канабиноидно съединение, прилаганата доза, начина на приложение, а също и от вида на използвания тест за оценка на когнитивната функция (19).

В нервната система на бозайниците канабиноидните рецептори се намират главно в пресинаптичните терминали на централните и периферни неврони, където модулират освобождаването на различни възбуждащи и инхибиторни невротрансмитери, сред които глутамат, гама-аминомаслена киселина (GABA) и др. ЕКС регулира емоционалните състояния и когнитивните процеси предимно чрез CB1-тип рецептори. Екзогенното прилагане на лиганди на CB1R е един от начините за прецизиране ролята на рецепторите в поведенческите реакции. Проучванията дават информация само за моментната активност на ЕКС, която е интегрирана функционално в невронни вериги, чувствителни към специфични пространствено-времеви съотношения..

Резултатите от изследванията показват, че преобладаващият ефект на агонистите на CB1R върху формирането на па-

метта е увреждащ, докато антагонистите премахват дефицитите или подобряват паметта. Наблюденията съответстват на данните, получени от електрофизиологични тестове, които установяват намаляване на невроналната пластичност след третиране с канабиноиди и повишена пластичност след излагане на антагонист на рецепторите (36).

При бозайниците активирането на ЕКС в много случаи потиска формирането както на работната, така и на дълготрайната памет, докато двете форми на паметта се подобряват, когато ЕКС е инхибирана (35,41). При мишки с генетично деактивиран CB1R се подобряват социалната памет (21) и способността за запаметяване при някои тестове за памет (16). Установено е нормално придобиване, но забавено угасване както на пространствено-референтната памет, така и на паметта, свързана със страх, намален е и капацитетът на работната памет (16). Хроничното, интермитентно третиране на животни с агонист на канабиноидните рецептори (WIN55,212-2) увреждa разпознавателната памет и функционалната свързаност на мозъчните мрежи (29).

При използването на лиганди на CB1R трябва да се има предвид, че емоционалното състояние на животното е ключов фактор за проявата на конкретен ефект върху паметта. При изследване върху гризачи прилагането на CB1 рецепторния агонист WIN55,212-2 подобрява дълготрайната памет за разпознаване на обекти, когато животните са обучавани в условията на висока емоционална възбуда, но липсва ефект при обучение на гризачи в състояние на слаба възбуда (5). При хронично прилагане на CB1 рецепторния антагонист SR141716 се установява повишаване на иРНК за протеини, свързани с ремоделиране на синапси в хипокампа, но това не е задължително свързано с подобрено обучение при поведенческа задача, изискваща приучаване към нови непредвидени обстоятелства (15).

Противоречивите резултати за ефектите на лиганди на канабиноидните рецептори върху паметовите процеси при различните експериментални постановки са свързани с нивото на стрес и емоционалното състояние на животното по време на тренировка. Влияние оказват също дозата, времето на прилагане на веществото, видът на стресорното въздействие и др. Смесените рецепторни свойства на фармакологичните вещества допълнително затрудняват установяването на конкретната популация CB1 рецептори, участваща в формирането на паметта, което поражда необходимост от поведенчески изследвания на животни, при които веществата се прилагат селективно в определена мозъчна област.

Участие на ендоканабиноидите в синаптичната пластичност

Канабиноидните рецептори участват в механизмите на синаптичната пластичност, която е в основата на формирането на паметови следи (31). Смята се, че в централната нервна система ЕК осъществяват ефектите си предимно посредством CB1R, като модулират краткотрайната и дълготрайна синаптична пластичност. Постсинаптичното активиране води до синтез на ендоканабиноиди, които действат върху пресинаптични CB1R и в повечето случаи потискат освобождаването на невротрансмитери, което може да бъде краткотрайно или да продължава дълго време.

Описани са четири форми на обратимо потискане на синаптичната трансмисия, известно като краткотрайна депресия (short-term depression, STD), в които участват ЕК (31):

1. При първата форма на STD освобождаването на ЕК е предизвикано от бързо повишаване концентрацията на Ca^{2+} в постсинаптичната клетка чрез потенциал-зависими Ca^{2+} канали или чрез Ca^{2+} инфлукс през йонотропни глутаматни рецептори, (NMDAR).
2. STD може да бъде предизвикана от $G_{q/11}$-куплирани рецептори (метаботропни глутаматни mGluR, M1 и M3 мускаринови, 5-HT2 серотонинови, орексинови, окситоцинови), при чието активиране се освобождава 2-AG.

3. STD може да възникне при едновременно активиране на $G_{q/11}$-куплирани рецептори и повишаване на Ca^{2+}. Комбинираното въздействие способства за синхронизиране активността на пресинаптичните и постсинаптичните неврони, като изоензимите на фосфолипаза C (PLC) – PLCβ и PLCγ, се явяват детектор за тези промени, и повишават производството на 2-AG.
4. Зависимата от синаптично активиране STD се проявява след по-продължително стимулиране на възбудните синапси. Това води до освобождаване на глутамат, който предизвика постсинаптична деполяризация, медиирана от йонотропни глутаматни рецептори (AMPAR) и повишаване нивата на вътреклетъчния Ca^{2+} с едновременно активиране на mGluR и освобождаване на 2-AG (17).

Предизвиканата с участие на ЕК дълготрайна депресия (long-term depression, LTD) се наблюдава във възбудни синапси в кората на главния мозък, хипокампа, дорзалния стриатум, нуклеус акумбенс, дорзалното кохлеарно ядро, малкия мозък и в задръжни синапси в хипокампа, амигдалата и вентралната тегментова област (13). В повечето случаи, в индуцираната от ЕК LTD участва 2-AG, като молекулярните механизми за образуване на ЕК и възникване на LTD са подобни на тези при STD. За разлика от STD, LTD изисква продължителна стимулация (5-10 минути) и освобождаване на 2-AG, което води до постоянна активация на CB1R (31). Счита се, че във вътреклетъчния сигнален път основно значение има инхибирането на протеин-киназа A (PKA), както и активирането на Ca^{2+}-зависима фосфатаза (калциневрин), което повишава дефосфорилирането. Балансът е изместен в посока на понижено фосфорилиране на таргетните протеини и в резултат намалява освобождаването на невротрансмитери (17).

Докато неврофизиологичната функция на мозъчните CB1 рецептори постепенно се разкрива, откритието на експресия и на втория тип CB2 рецептор в мозъка повдига нови въпроси за участието му в синаптичната трансмисия и пластичност (20).

Действие на ендоканабиноидите в хипокампа

Хипокампът е мозъчна структура с доказана ключова роля в механизмите на обучението и паметта. Тук се установяват значителна експресия на CB1R и високи концентрации на ендоканабиноиди. Проучванията върху животни предполагат, че екзогенното прилагане на канабиноиди влияе селективно върху кодиращите процеси в хипокампа. Вероятно ролята на ЕКС в тази структура е да улесни индуцирането на дълготрайното потенциране/кодиране на информацията. Наред с това, прилагането на селективни CB1R агонисти може да наруши зависимите от хипокампа обучение и памет, действайки чрез „увеличаване на шума“, вместо чрез „отслабване на сигнала“, на потенцираните входове. За разлика от хипокампа, в други мозъчни области (амигдала) е установено преобладаващо участие на канабиноидите в консолидирането на паметта и забравянето (36).

На синаптично ниво се обсъждат хипотези, свързани с въздействие на ЕКС върху глутаматергичната и GABA-ергичната трансмисия в хипокамп и други мозъчни области. Съществуват разлики в плътността и базалната активност на CB1R, експресирани върху невроните, освобождаващи двата вида невротрансмитери – по-висока за GABA-ергичните (инхибиторни) и по-ниска за глутаматергичните (възбудни) неврони. Проучвания върху мишки с генетично деактивиран CB1R върху глутаматергични (Glu-CB1-KO) или GABA-ергични терминали (GABA-CB1-KO) показват, че при GABA-CB1-KO се наблюдава понижена дълготрайна потенциация и намалена плътност на апикалните дендритни шипчета, докато при Glu-CB1-KO – обратно, повишена дълтотрайна потенциация и повишена плътност на дендритните шипчета. Вероятно тези промени се дължат на непотискане на GABA-трансмисията от ЕКС,

като в резултат се усилва инхибиторното действие върху пирамидалните неврони, без значително повлияване на глутаматната трансмисия. В подкрепа на взаимовръзката между GABA-трансмисията и ЕКС е наблюдаваното понижение на експресията на CB1R в GABA-ергичните неврони след хронично третиране с високи дози Δ9-тетрахидроканабинол (THC) (34), което корелира с ефектите на агонистите на CB1R върху обучението и паметта (28).

Значение на глията за ендоканабиноидното въздействие върху синаптичната пластичност

Наличието на CB1R по мембраната на астроцити в различни мозъчни области предполага участие на глиалните клетки в ЕК модулация на синаптичната пластичност (30, 39). Инжектирането на THC на трансгенни мишки с липсваща експресия на CB1R върху астроцитите показва, че възникналата LTD на възбудната синаптична трансмисия в областта на хипокампалното CA1 поле изисква астроцитни CB1R. THC-индуцираното потискане на синаптичната трансмисия не се проявява при мишки с липсващ CB1R върху глутаматергични или GABA-ергични неврони. Глутаматът, освободен най-вероятно от астроцитите, активира постсинаптичните NMDAR и предизвиква LTD. Вероятно един от най-често срещаните ефекти на екзогенната канабиноидна интоксикация – нарушение на пространствената работна памет, се дължи на астроцитно-невронално взаимодействие, опосредствано от ЕК (11). В допълнение, проучвания показват, че ЕК могат да индуцират дълготрайно повишаване на освобождаването на невротрансмитер в единични CA3-CA1 хипокампални синапси чрез стимулиране на астроцитите. Така ЕК действат в две насоки – едновременно потискат освобождаването на невротрансмитер в синапса, но и косвено потенцират синаптичната трансмисия чрез CB1R-зависимо участие на астроцитите. Потвърден е синтез на протеини *de novo* – доказателство за дългосрочна синаптична пластичност от еднократна доза ендоканабиноиди (10).

Ендоканабиноидна връзка между митохондриите и паметта

Високата енергийна активност на митохондриите е предпоставка за оптимална невронална дейност. Известно е, че острата канабиноидна интоксикация предизвиква амнезия при хора и животни (4), а един от механизмите, чрез който канабиноидите биха могли да осъществят този ефект, е чрез въздействие върху митоходриите. Патофизиологичните ефекти на хроничната митохондриална дисфункция в мозъка са добре известни (26), но се появяват данни, че и краткотрайната модулация на митохондриалната активност може да повлияе когнитивните функции, включително обучение и памет. Изследванията разкриват връзка между CBRs и митохондриалната активност. Активирането на CB1 рецептори в мембраните на митохондриите на мозъчните клетки (mtCB1R) директно повлиява енергийната активност на митохондриите. Установено е, че индуцираното от канабиноиди увреждане на паметта при мишки е свързано с активиране на хипокампални mtCB1R (8,12). Генетичното изключване на CB1 рецепторите в хипокампалните митохондрии предотвратява индуцираното от канабиноидите потискане на подвижността на митохондриите, синаптичното предаване и формирането на памет. G-протеин куплираните mtCB1 рецептори активират вътреклетъчни сигнални механизми, водещи до инхибиране на PKA-зависимо фосфорилиране на субединици на електронната транспортна система в митохондрите и в резултат понижават клетъчното дишане. Експериментите показват, че модулираннето на интрамитохондриалните PKA-зависими сигнални пътища в хипокампа премахва биоенергийните и амнезични ефекти на канабиноидите, което е в подкрепа на твърдението, че хипокампалните mtCB1R регулират процесите на памет чрез модулация на енергийния метаболизъм в митохондриите (12).

Въздействие на канабиноидите върху паметовите процеси у хора

Данните за въздействието на фитоканабиноидите върху когнитивните функции са получени основно от проучвания на хора, употребяващи канабис (марихуана). Канабиноидите, известни още като фитоканабиноиди, са вещества с естествен произход, открити в растението *Cannabis sativa*. Канабисът съдържа над 400 химически съединения, от които над 60 са фитоканабиноиди, много от тях с противоположни ефекти в човешкия организъм. Най-известни от тях са Δ9-тетрахидроканабинол (THC) и канабидиол, които също са с противоположни ефекти.

Установено е, че психоактивните съставки на канабиса предизвикват дефицит във формирането на паметта при хора и по-конкретно дефицит в работната и краткотрайната памет. Тези видове памет изискват интактни хипокамп и префронтална кора, две мозъчни области с висока експресия на CB1R (36). Някои изследвания намират връзка между употребата на канабис и нарушението на краткотрайната памет, изразяващо се предимно с краткотрайнаа амнезия и изопачаване на наскоро придобитата информация, като понякога тези нарушения могат да бъдат и доста тежки (25). Съобщава се и за намалена синаптичната пластичност в невронните вериги, което се асоциира с паметов дефицит (14).

При систематизирани данни с последващ метаанализ се установява слабо, но статистически значимо нарушение на обучението и паметта при хора, употребяващи канабис, без значение от продължителността на приема (22). Редовната употреба на канабис в юношеска възраст е свързана с намален обем на специфични мозъчни региони, участващи в изпълнителни функции (памет, обучение, контрол на импулсите) (2,3). Изследванията при животни потвърждават до голяма степен тези изводи. Плъховете, изложени на THC преди/скоро след раждането или по време на растежа, показват ниски резултати при тестове за обучение и памет по-късно в живота (6,37). Когнитивните увреждания при възрастни плъхове, изложени на THC по време на растеж, са свързани и със структурни и функционални промени в хипокампа (9,38).

Образните изследвания за оценка на въздействието на марихуаната върху обема на мозъчни структури при хора показват противоречиви резултати. Проучване на връзката между употребата на канабис и обема на хипокампа установява намаление на обема при дълготрайна употреба на канабис, докато при спорадична употреба е намален обема предимно на левия хипокамп (33) или не се установяват промени (18). Други изследвания не откриват значителни структурни разлики между мозъка на хората, които употребяват, и такива, които не използват марихуана (32).

Две големи лонгитудинални проучвания намират асоциация между дълготрайната употреба на марихуана и функционалното увреждане на когнитивните способности при хора, като степента и/или продължителността на увреждането зависи от възрастта, когато започва употребата, както и от продължителността на приема (10). Мащабно изследване на рисковете за исхемична болест на сърцето при млади индивиди, проведено сред близо 4000 младежи, установява, че кумулативното излагане на марихуана през целия живот е свързано с по-ниски резултати при тест за вербална памет, но не засяга други когнитивни способности, като скорост на обработка на информацията или изпълнителните функции. Асоциацията е значителна, дори след коригиране на фактори като демографски данни, употреба на други наркотици и алкохол, различни психични разстройства (напр. депресия) (1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участието на ЕКС в процесите на памет и обучение е широко документирано от различни експериментални и клинични проучвания. Литературните данни до голяма степен са противоречиви. Клинични и епидемиологични изследвания при хора, както експерименти върху животни, де-

монстрират както подобряване, така и влошаване на различните видове памет. Екзогенното прилагане на лиганди на канабиноидните рецептори може грубо да се намеси във функцията на ЕКС, която е фино интегрирана в специфични невронни вериги с определени пространствено-времеви взаимодействия и тази намеса, без съобразяване с конкретния контекст, да води до разнопосочни резултати. От друга страна, резултатите зависят от използваната експериментална постановка (подбор на поведенчески тестове, време и начин на прилагане, вид и доза на веществото), емоционалното състояние на животното, нивото на стрес и др. Интерпретацията ефектите на канабиноидите при хора се затруднява от малкия брой участници, подбора на доброволци, често употребяващи и други психоактивни вещества, както и избора на адекватни тестове за оценка на когнитивната функция. Необходими са допълнителни проучвания, които да помогнат за разкриване на специфичните механизми, чрез които ЕКС оказва модулиращо въздействие върху процесите на обучение и памет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K, et al. Association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. JAMA Intern Med. 2016; 176: 352-361.
2. Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, et al. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. PloS One. 2013; 8: e55821.
3. Blest-Hopley G, Colizzi M, Giampietro V, Bhattacharyya S. Is the adolescent brain at greater vulnerability to the effects of cannabis? A narrative review of the evidence. Front Psychiatry. 2020; 11: 859.
4. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic effects of cannabinoids on human cognition-a systematic review. Biol Psychiatry. 2016; 79: 557-567.
5. Campolongo P, Morena M, Scaccianoce S et al. Novelty-induced emotional arousal modulates cannabinoid effects on recognition memory and adrenocortical activity. Neuropsychopharmacology. 2013; 38: 1276-1286.
6. Campolongo P, Trezza V, Cassano T, et al. Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol causes enduring cognitive deficits associated with alteration of cortical gene expression and neurotransmission in rats. Addict Biol. 2007; 12: 485-495.
7. Chianese R, Meccariello R. The endocannabinoid system in human physiology. In: Chianese R, Meccariello R. eds. Cannabinoids in health and disease. Intech, Rijeka, Croatia, 2016: 1-10.
8. Djeungoue-Petga MA, Hebert-Chatelain E. Linking mitochondria and synaptic transmission: the CB1 receptor. Bioessays. 2017; 39: 1700126.
9. Gleason KA, Birnbaum SG, Shukla A, Ghose S. Susceptibility of the adolescent brain to cannabinoids: long-term hippocampal effects and relevance to schizophrenia. Transl Psychiatry. 2012; 2: e199.
10. Gómez-Gonzalo M, Navarrete M, Perea G et al. Endocannabinoids Induce Lateral Long-Term Potentiation of Transmitter Release by Stimulation of Gliotransmission.Cereb Cortex. 2015; 25: 3699-3712.
11. Han J, Kesner P, Metna-Laurent M et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. Cell. 2012;148: 1039-1050.
12. Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R et al. A cannabinoid link between mitochondria and memory. Nature. 2016; 539 (7630): 555-559.
13. Heifets BD, Castillo PE. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. Annu. Rev. Physiol. 2009; 71: 283-306.
14. Hoffman AF, Hwang EK, Lupica CR. Impairment of synaptic plasticity by cannabis, Δ9-THC, and synthetic cannabinoids. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020: a039743.

15. Horton KA, Goonawardena AV, Sesay J, Howlett AC, Hampson RE. Systemic blockade of the CB1 receptor augments hippocampal gene expression involved in synaptic plasticity but perturbs hippocampus-dependent learning task. Cannabis Cannabinoid Res. 2019; 4: 33-41.
16. Jacob W, Marsch R, Marsicano G, Lutz B, Wotjak CT. Cannabinoid CB1 receptor deficiency increases contextual fear memory under highly aversive conditions and long-term potentiation in vivo. Neurobiol Learn Mem. 2012; 98: 47-55.
17. Kano M. Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 2014; 90: 235-250.
18. Koenders L, et al. Longitudinal study of hippocampal volumes in heavy cannabis users. J Psychopharmacol. 2017; 31: 1027-1034.
19. Kruk-Slomka M, Dzik A, Budzynska B, Biala G. Endocannabinoid system: the direct and indirect involvement in the memory and learning Processes - a short review. Mol Neurobiol. 2017; 54: 8332-8347.
20. Li Y, J Kim. Deletion of CB2 cannabinoid receptors reduces synaptic transmission and long-term potentiation in the mouse hippocampus. Hippocampus. 2016; 26: 275-281.
21. Litvin Y, Phan A, Hill MN, Pfaff DW, McEwen BS. CB1 receptor signaling regulates social anxiety and memory. Genes Brain Behav. 2013; 12: 479-489.
22. Lovell ME, Akhurst J, Padgett C, Garry MI, Matthews A. Cognitive outcomes associated with long-term, regular, recreational cannabis use in adults: A meta-analysis. Exp Clin Psychopharmacol. 2020; 28: 471-494.
23. Lovinger DM. Presynaptic modulation by endocannabinoids. Handb Exp Pharmacol. 2008; (184): 435-477.
24. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. Biol Psychiatry. 2016; 79: 516-525.
25. Lupica CR, Hoffman AF. Cannabinoid disruption of learning mechanisms involved in reward processing. Learn Mem. 2018; 25: 435-445.
26. Mattson MP, Gleichmann M, Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. Neuron. 2008; 60: 748-766.
27. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. Annu Rev Psychol. 2013; 64: 21-47.
28. Monory K, Polack M, Remus A, Lutz B, Korte M. Cannabinoid CB1 receptor calibrates excitatory synaptic balance in the mouse hippocampus. J Neurosci. 2015; 35 (9): 3842-3850.
29. Mouro FM, Ribeiro JA, Sebastião AM, Dawson N. Chronic, intermittent treatment with a cannabinoid receptor agonist impairs recognition memory and brain network functional connectivity. J Neurochem. 2018; 147: 71-83.
30. Navarrete M, Díez A, Araque A. Astrocytes in endocannabinoid signalling. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014; 369 (1654): 20130599.
31. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. Curr Opin Neurobiol. 2014; 29: 1-8.
32. Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R, et al. Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. JAMA Psychiatry. 2015; 72: 994-1001.
33. Paul S, Bhattacharyya S. Cannabis use-related working memory deficit mediated by lower left hippocampal volume. Addict Biol. 2020: e12984.
34. Puighermanal E, Busquets-Garcia A, Gomis-González M, Marsicano G, Maldonado R, Ozaita A. Dissociation of the pharmacological effects of THC by mTOR blockade. Neuropsychopharmacology. 2013; 38: 1334–1343.
35. Puighermanal E, Busquets-Garcia A, Maldonado R, Ozaita A. Cellular and intracellular mechanisms involved in the cognitive impairment of cannabinoids. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2012; 367: 3254-3263.
36. Riedel G, Davies SN. Cannabinoid function in learning, memory and plasticity. Handb Exp Pharmacol. 2005; (168): 445-477.

37. Rubino T, Parolaro D. The Impact of exposure to cannabinoids in adolescence: iInsights from animal models. Biol Psychiatry. 2016; 79: 578-585.

38. Rubino T, Realini N, Braida D, et al. Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. Hippocampus. 2009; 19: 763-772.

39. Smith NA, Bekar LK, Nedergaard M. Astrocytic endocannabinoids mediate hippocampal transient heterosynaptic depression. Neurochem Res. 2020; 45: 100-108.

40. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, et al. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. JAMA Psychiatry. 2016; 73: 292-297.

41. Velikova M, D.Doncheva D, R.Tashev R. Effects of Rimonabant on active avoidance learning in bulbectomized rats. Journal of IMAB, 2020; 26: 2936-2941.

Адрес за кореспонденция:
Добринка Дончева
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: dobrinka.doncheva@mu-varna.bgg

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 25, 2'2020

ISSN 1310-5833 (Print)
ISSN 2603-4565 (Online)