ИЗВЕСТИЯ

на Съюза на учените - Варна

Серия "Медицина и екология"

1'2021, том 26

СЪДЪРЖАНИЕ

КАЛИНА ГАНЕВА
Микро-РНКи и сърдечно здраве. Ролята им като потенциален биомаркер за сърдечна увреда 5

НЕЛИ НИКОЛОВА-ПЕТКОВА, ЕЛИЦА ХРИСТОВА
Съвременни възможности за биологична терапия на предната очна повърхност 10

ЯВОР ГРИГОРОВ
Дорзална екзостоза на скапулата с уникална локализация (клиничен случай) 15

СИЛВИЯ НИКОЛАЕВА, БИННА НЕНЧЕВА
Увеит и системни заболявания 19

МЕРЛИН ЕФРАИМ, ИЛИНА МИЧЕВА
Значение на МДС-специфичния коморбиден индекс за оценка на преживяемостта при пациенти с миелодиспластичен синдром 25

КАЛОЯН ЦОЧЕВ, ВИОЛЕТА ЙОТОВА, ТАТЯНА ЧАЛЪКОВА, ЙОТО ЙОТОВ, ЯНА БОЧЕВА, ГЕРГАНА ЧАУШЕВА, МИЛА БОЯДЖИЕВА, СЪМЪР ЕЛ ШЕМЕРИ, НАТАЛИЯ УШЕВА
Ролята на образованието и връзката му с метаболитния контрол при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност 31

СЪМЪР ЕЛ ШЕМЕРИ, ДАНИЕЛА КАЛОЯНОВА, ГЕОРГИ ВЪЛЧЕВ, КАЛОЯН ЦОЧЕВ, ТАТЯНА ЧАЛЪКОВА, НАТАЛИЯ УШЕВА, ЯНА БОЧЕВА, ВИОЛЕТА ЙОТОВА
Епикардната мастна тъкан като образен биомаркер за оценка на сърдечно-метаболитния риск при пациенти с диабет тип 1 с давност над 15 години 38

МИГЛЕНА КОЛАРОВА-ДИМИТРОВА
Превенция на бяс сред животните в Република България 45

ДЕСИСЛАВА ВАНКОВА
Интегративна медицина – изграждане на холистичен идеен модел 51

ЕЛЕНА ДИМОВА
Оценка на специфичния кариозен рисков профил на пациенти с фиксирана ортодонтска техника 59

ДЕСИСЛАВА КОНСТАНТИНОВА, АННА НЕНОВА-НОГАЛЧЕВА
Мекотъканни промени при пациенти с променен вертикален размер на оклузията 66

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

ИЗВЕСТИЯ

на Съюза на учените - Варна

Серия "Медицина и екология"

1'2021, том 26

ЗОРНИЦА ВЪЛЧЕВА, ХРИСТИНА АРНАУТСКА, ДИЛЯНА МИНЕВА
Връзката между положението на хиоидната кост и позицията на главата при устно дишащи деца 71

ИЛИЯНА АТАНАСОВА
Връзка между степента на калцификация на максиларния канин и костната възраст (скелетния растеж) 77

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ 84

JOURNAL
of the Union of Scientists - Varna
Medicine and Ecology Series
1'2021, vol. 26

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

KALINA GANEVA
MicroRNAs and Cardiac Health. Their Role as a Potential Biomarker for Heart Dysfunction 5

NELY NIKOLOVA-PETKOVA, ELITSA HRISTOVA
Modern Approaches in the Biological Therapy of the Anterior Ocular Surface 10

YAVOR GRIGOROV
Dorsal Exostosis of the Scapula with Unique Localization (a Clinical Case) 15

SILVIYA NIKOLAEVA, BINNA NENCHEVA
Uveitis and Systemic Diseases 19

MERLIN EFRAIM, ILINA MICHEVA
The Role of MDS-CI in the Prognostic Assessment of Patients with Myelodysplastic Syndrome 25

KALOYAN TSOCHEV, VIOLETA IOTOVA, TATYANA CHALAKOVA, YOTO YOTOV, YANA BOCHEVA, GERGANA CHAUSHEVA, MILA BOYADZHIEVA, SAMAR EL SHEMERI, NATALIYA USHEVA
The Role of Education and Its Link to Metabolic Control in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus with Long Duration 31

SAMAR EL SHEMERI, DANIELA KALOYANOVA, GEORGI VALCHEV, KALOYAN TSOCHEV, TATYANA CHALAKOVA, NATALIYA USHEVA, YANA BOCHEVA, VIOLETA IOTOVA
Epicardial Fat as an Imaging Biomarker in the Assessment of Cardiometabolic Risk in Patients with Type 1 Diabetes of with a Duration of over 15 Years 38

DESISLAVA VANKOVA
Integrative Medicine—Designing Holistic Conceptual Model 51

MIGLENA KOLAROVA-DIMITROVA
Rabies Prevention Among Animals in the Republic of Bulgaria 45

ELENA DIMOVA
Assessment of the Specific Caries Risk Profile of Patients with Fixed Orthodontic Technique 59

DESISLAVA KONSTANTINOVA, ANNA NENOVA-NOGALCHEVA
Soft Tissue Alterations in Patients with Reduced Height of the Occlusion 66

ZORNITSA VALCHEVA, HRISTINA ARNAUTSKA, DILYANA MINEVA
The Relationship Between the Position of the Hyoid Bone and the Head Posture in Mouth-Breathing Children 71

JOURNAL
of the Union of Scientists - Varna
Medicine and Ecology Series
1'2021, vol. 26

ILIYANA ATANASOVA
Correlation Between Maxillary Canine Calcification Stages
and Skeletal Maturation (Skeletal Age) 77

МИКРО-РНКИ И СЪРДЕЧНО ЗДРАВЕ. РОЛЯТА ИМ КАТО ПОТЕНЦИАЛЕН БИОМАРКЕР ЗА СЪРДЕЧНА УВРЕДА

Калина Ганева

Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
Първа детска клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

MICRORNAS AND CARDIAC HEALTH. THEIR ROLE AS A POTENTIAL BIOMARKER FOR HEART DYSFUNCTION

Kalina Ganeva

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
First Clinic of Pediatrics, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Микро-РНКите представляват малки некодиращи молекули, които действат като регулатори при много физиологични и патологични процеси. Установено е, че те са от значение както за нормалното развитие на сърдечно-съдовата система, така и за появата на редица патологични процеси, като сърдечна хипертрофия, интерстициална фиброза и сърдечно ремоделиране. Тяхното широко разпространение в телесните течности, стабилност и устойчивост ги правят особено подходящи за изолиране, идентифициране и изследване. Налице са достатъчно доказателства за намесата на определени микро-РНКи в патогенезата и прогресията на сърдечната недостатъчност (микро-РНК-1, микро-РНК-29, микро-РНК-150), интерстициалната фиброза (микро-РНК-21, микроРНК-29) и сърдечното ремоделиране чрез регулиране на експресията на таргетни гени. На теория микро-РНКите притежават много от спецификите, необходими за идеалния биомаркер – регулатори на редица патологични процеси, широко разпространение в биологични течности, стабилност и устойчивост. На този етап данните относно микро-РНКи са в сферата на научните изследвания, поради което тяхната употреба в клиничната практика не е широко разпространена. Въпреки това те се откроява като надежден метод с голям потенциал за приложение както в диагностиката, така и в таргетираната терапия.

Ключови думи: *микро-РНКи, кардиогенеза, сърдечно ремоделиране, фиброза*

ABSTRACT

MicroRNAs are small non-coding molecules that act as regulators to many physiological and pathological reactions. They have been found to be important for the normal development of the cardiovascular system as well as for many pathological processes such as cardiac hypertrophy, cardiac fibrosis, and remodeling. Their wide distribution in body fluids, stability, and resilience make them particularly suitable for isolation, identification and research. There are many pieces of evidence about the role of certain microRNAs in pathogenesis and progression of cardiac failure (microRNA-1, microRNA-21, microRNA-29, microRNA-150), fibrosis (microRNA-21, microRNA-29) and cardiac remodeling by regulating the expression of target genes. In theory, microRNAs have many of the specificities needed for an ideal biomarker—regulators of many pathological processes, wide distribution in biological fluids, stability, and sustainability. At this stage, data on microRNAs is in the field of research, which is why their use in clinical practice is not yet widespread. However, they stand out as a reliable method with great potential for application, both in diagnosis and in targeted therapy.

Keywords: *microRNAs, cardiogenesis, cardiac remodeling, fibrosis*

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години се наблюдава невероятен прогрес в установяването произхода и функцията на микро-РНКите (МиРНК), както и тяхната употреба в научните изследвания и клиничната практика. Промяна в експресията на МиРНКи е установена при различни видове заболявания (3). Това привлече вниманието на изследователи и клиницисти с потенциалното им приложение в редица медицински специалности като нов диагностичен метод. Представляват малки некодиращи молекули РНК (до 22 нуклеотида), които действат като посттранскрипционни регулатори на гени при повечето биологични и патологични процеси (1). Те не кодират протеини, а функционират директно на ниво РНК (8). За първи път са открити през 1993 г. в червея *Caenorhabditis elegans* (13). Към момента са регистрирани повече от 3000 различни вида МиРНКи в човешкия геном, като много от тях са специфични за определени тъкани (8).

Една от най-обещаващите роли на МиРНКите е тази на потенциален биомаркер. Идеалният биомаркер би следвало да отговаря на определени критерии: трябва лесно да се открива и изследва, по възможност с минимално инвазивни процедури, да бъде високоспецифичен и сензитивен за дадена патология и да може да се регистрира преди изявата на клинична симптоматика (3). МиРНКите са широко разпространени в телесните течности, те са стабилни и устойчиви, като тези им качества ги правят особено подходящи за изолиране, идентифициране и изследване. Открити са циркулиращи МиРНКи в почти всички телесни течности: кръвна плазма, цереброспинална течност, слюнка, урина бронхиален секрет, майчино мляко, тромбоцити, еритроцити и левкоцити (18). Плазмените МиРНКи са стабилни при неблагоприятни условия, като висока или ниска стойност на pH, варене, размразяване и дълго съхранение на стайна температура (1). Количеството на МиРНКите може да се определи посредством различни техники: микрочипов анализ, хибридизация, дълбоко секвениране, qRT-PCR и анализ с микроперли (1).

Следва да се подчертае, че понастоящем проучванията за микроРНКите са в ранни етапи, все още в сферата на научните изследвания. Повсеместното приложение на МиРНКите в клиничната практика все още не е факт, въпреки че вече е въведен микро-РНК-базиран диагностичен тест за разграничаване на хроничен панкреатит от карцином на панкреаса (20). Налице са и редица текущи проучвания за микроРНК-базирана терапия при заболявания, като хепатит С, Т-клетъчен лимфом, сърдечна недостатъчност, улцерозен колит и др. (18). И така, използването на МиРНКите като молекулярни биомаркери и при таргетирана терапия при различни заболявания се превръща в много привлекателна и обещаваща концепция.

Установено е, че МиРНКите са от значение както за нормалното развитие на сърдечно-съдовата система (кардиогенезата), така и за появата на редица патологични процеси, като сърдечна хипертрофия, интерстициална фиброза и сърдечно ремоделиране (16). Настоящият обзор ще се фокусира върху наличната информация за ролята на МиРНКите в развитието на сърдечно-съдовата система, както и участието им при патологични състояния, като сърдечна недостатъчност, сърдечно ремоделиране и фиброза.

Роля на МиРНКи в кардиогенезата и вродените сърдечни малформации

МиРНКите играят съществена роля в развитието на сърдечно-съдовата система и в нормалната сърдечна функция. Приема се, че над 30% от кодиращите белтъци гени се регулират от МиРНКи (1). Поради това дисрегулация в МиРНКи, асоциирани със сърдечните прогенитори и процесите на развитие, неизбежно ще доведе до структурни сърдечни дефекти. Дисрегулацията може да се изразява в повишена или понижена експресия на съответната МиРНК, а от там и промяна в таргетираните от нея гени.

В сърдечния мускул са представени редица МиРНКи, като МиРНК-1, МиРНК-133, МиРНК-499 и МиРНК-208, които са широко разпространени, но не и единствено в миокардната тъкан (17). Първата микроРНК, за която е установено, че регулира фундаментални аспекти от сърдечното развитие е МиРНК-1. МиРНК-1 се състои от две тясно свързани МиРНКи, които кодират гени с почти еднаква идентичност: МиРНК-1-1 и МиРНК-1-2. Zhao et al. (2005) доказват, че МиРНК-1-1 и МиРНК-1-2 са разпростране-

ни в сърдечната и скелетната мускулатура и имат съществена роля в кардиогенезата в периода на диференциация като регулират камерната кардиомиоцитна пролиферация. Дисрегулация, изразяваща се в повишена експресия на тези специфични МиРНКи, инхибира кардиомиоцитната пролиферация по време на ембрионалния живот, което от своя страна нарушава развитието на камерния миокард и предизвиква леталитет поради липса на мускулна маса (25).

Дисрегулация в експресията на МиРНКи е документирана и за редица от вродените сърдечни малформации. Междукамерните дефекти са един от пороците, който е добре проучен по отношение на МиРНКите. Li et al. (2013) сравняват различни видове МиРНКи при 25 пациента с междукамерен септален дефект и здрави контроли и установяват, че има промяна в експресията на МиРНК-1-1 и МиРНК-181c (12). Zhu et al. (2013) стигат по-далеч и приемат хипотезата, че МиРНКи в майчиния серум могат да се използват като биомаркери за пренатална диагноза на вродени сърдечни малформации още през ранните етапи на бременността. Те анализират МиРНКи в серуми на бременни жени, чиито фетуси имат доказани междукамерен септален дефект, междупредсърден дефект или тетралогия на Фало, и бременни жени със здрави фетуси (26). Установяват значимо по-висока експресия на МиРНК-19b и МиРНК-29c в случаите с междукамерен дефект и промяна в експресията на МиРНК-22 и МиРНК-375 при тетралогия на Фало. Тези резултати повдигат въпроса за възможностите МиРНКи да се използват като неинвазивен биомаркер за ранна диагноза на фетални сърдечни малформации, както и за определяне риска от поява на вродена сърдечна малформация в следващото поколение (22) .

Още доказателства за участието на МиРНКи в кардиогенезата са установени при най-честата цианотична вродена сърдечна малформация – тетралогия на Фало. Установено е, че кърмачетата с тетралогия на Фало имат дефект в експресията на 61 вида МиРНКи в сравнение със здрави деца (15). Промяна в експресията на специфични МиРНКи е документирана и при други сърдечни малформации, като транспозиция на големите артерии и хипопластично ляво сърце (14). Аналогично дисрегулация в МиРНКи е установена и при вродени сърдечни малформации, асоциирани с генетични синдроми. Общо 5 МиРНКи (miRNA99a, let-7c, miRNA15b-2, miRNA-155 и miRNA-802), кодирани от хромозома 21, имат повишена експресия в сърдечната тъкан при пациенти със синдром на Даун, за които е известно, че имат висок процент на вродени сърдечни малформации (10,11).

По този начин МиРНКите се превръщат в потенциален неинвазивен биомаркер за ранна диагноза и прогноза на вродени сърдечни малформации. Както стана ясно, изследването им все още не е навлязло рутинно в клиничната практика, като една от причините е липсата на стандартизиран метод за тяхното изолиране и идентифициране (3,19), както и нуждата от по-мащабни клинични проучвания, които да потвърдят потенциалната им приложимост в пренаталната диагностика (9). Въпреки това, те представляват надежден инструмент за бъдеща употреба.

Роля на МиРНКи в сърдечната патология

Сърдечната недостатъчност се оформи като един от сериозните проблеми за общественото здраве. На клетъчно ниво тя се асоциира с кардиомиоцитна хипертрофия, апоптоза и развитие на сърдечна фиброза (5). Към настоящия момент съществуват много доказателства в полза на участието на МиРНКи в патологичното ремоделиране на сърцето посредством таргетиране на специфични гени, ангажирани с развитието на фиброза, ендотелна дисфункция и ангиогенеза (24).

Сърдечната фиброза представлява процес на ексцесивно натрупване на екстрацелуларни матриксни протеини в интерстициума на миокарда, което предизвиква нарушение в нормалната миокардна структура и води до контрактилна дисфункция (4). Фибробластите са клетките, отговорни за синтез на екстрацелуларните матриксни протеини. При състояния на стрес за миокарда, като исхемия, в отговор на цитокини и на трансформиращия растежен фактор бета (TGFb), фибробластите се превръщат в миофибробласти (активни фибробласти), които започват да синтезират екстрацелуларни матриксни протеини (19). Установено е, че определени МиРНКи участват в процеса на

сърдечна фиброза – МиРНК-21, МиРНК-29, МиРНК-30 и МиРНК-133 (24).

МиРНК-21 се експресира в кардиомиоцитите, съдовата гладка мускулатура и ендотелните клетки, но преди всичко в сърдечните фибробласти (24). Thum et al. (2008) е един от авторските колективи, които доказват ролята на тази специфична МиРНК в сърдечната фиброза. Те демонстрират в експериментален модел с мишки как инхибирането на МиРНК-21 протектира срещу сърдечна фиброза и сърдечна дисфункция (21).

МиРНК-29 се състои от 3 подвида: МиРНК-29a, b и c (24). Те се различават само по 1-2 нуклеотида и са широко разпространени в сърдечните фибробласти. Пониженатa експресия на МиРНК-29 участва в патологичното сърдечно ремоделиране, медиирано от TGFb. Van Rooji et al. (2008) доказват, че МиРНК-29 директно таргетира гените за екстрацелуларни матриксни протеини, като пониженатa и експресия допринася за развитието на сърдечна фиброза (27).

За разлика от МиРНК-29, **МиРНК-133a** е широко представена в кардиомиоцитите, а не във фибробластите (24). Независимо от това, тя също участва в развитието на сърдечна фиброза посредством контролиране експресията на профибротични растежни фактори и TGFb. **МиРНК-30** е друга РНК, която е установено, че участва в процесите на сърдечно фиброзиране (7). При развитие на патологично сърдечно ремоделиране, експресията на МиРНК-133и МиРНК-30 е понижена. От това следва повишен синтез на екстрацелуларни матриксни протеини и съответно – сърдечна фиброза (7).

Както стана ясно, МиРНК-1 е една от първите МиРНКи, чиято роля в процесите на кардиогенеза и патологично ремоделиране е добре проучена. Поради широкото й разпространение в сърдечната тъкан, при състояние на сърдечна увреда, експресията на тази специфична МиРНК в кръвния серум нараства. Колективът на Cheng et al. (2010) демонстрира в експериментален модел с мишки, че при остър инфаркт на миокарда нивата на МиРНК-1 нарастват сигнификантно още през първите часове (2). Установяват и позитивна корелация между нивата на микроРНК и размера на исхемичната зона. Авторите заключват, че серумната МиРНК-1 може да се използва като сензитивен диагностичен биомаркер за остър инфаркт на миокарда. Въпреки окуражаващите резултати, микроРНКите все още не се използват в рутинната клинична диагноза на остър инфаркт на миокарда, преди всичко поради значително по-високата цена на изследването, в сравнение с доказаните биомаркери, но също и заради липсата на достатъчно клинични проучвания и стандартизирани протоколи (3).

МиРНКи регулират експресията на няколко гена, участващи в процесите на лявокамерно ремоделиране след прекаран остър инфаркт на миокарда. Devaux et al. (2013) установяват, че експресията на МиРНК-150 е потисната при пациенти с ремоделиране за разлика от тези без (6). Установяват също, че МиРНК-150 превъзхожда NT-proBNP за предсказване на лявокамерното ремоделиране. А както е добре известно, NT-proBNP се счита за „златен стандарт" в биомаркерите за сърдечна увреда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бързото развитие на молекулярната генетика ни предоставя доказателства за ролята на МиРНКите в нормалното ембрионално развитие на сърцето, както и в редица патологични състояния. Тяхната стабилност и устойчивост в биологичната среда дава възможност да бъдат използвани не само в диагностиката, но и в лечебния процес при голямо разнообразие от болестни състояния. Необходимо е провеждането на големи клинични проучвания, които да потвърдят потенциалната им приложимост и надеждност, както и стандартизирани протоколи за тяхното изолиране и идентифициране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиева Ж. и съавт. Биомаркери при сърдечно-съдови заболявания. От патогенезата до прогнозата; Първо издание; под редакцията на проф. Жанета Георгиева, София, Арбилис 2016.
2. Cheng Y, Tan N, Yang J et al. A translational study of circulationg cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction, Clin Sci (Lond).2010 Apr 20;119(2):87-95.
3. Condrat C E, Dana T, Madalina B et al. MiRNAs as biomarkers in disease: latest findings regarding their role in diagnosis and prognosis. Cell. 2020 Jan 23;9(2):276.

4. Creemers EE, Pinto YM, Molecular mechanism that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. Cardiovasc Res. 2011 Feb 1;89:265-272.

5. Creemers EE, Wilde AA, Pinto YM. Heart failure: advances through genomics. Nat Rev Genet. 2011 May;12(5):357–362.

6. Devaux Y, Vausort M, McCann G et al. MicroRNA-150: a novel marker of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Genet. 2013 Jun;6(3):290-8.

7. Duisters R, Anke T, Blanche S et al. MiR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling. Cir Res. 2009 Jan 30;104(2):170-8.

8. Gao J, Xu W, Wang J et al. The role and molecular mechanism of non-coding RNAs in pathological cardiac remodeling. Int J Mol Sci. 2017 Mar 10;18(3):608.

9. Jin Y, Ling A, Xiaojun C et al. Maternal circulating exosomal miRNAs as non-invasive biomarkers for the prediction of fetal ventricular septal defect. Front Genet. 2021 Sep 9;12:717208.

10. Kuhn DE, Nuovo GJ, Martin MM, et al. Human chromosome 21-derived miRNAs are overexpressed in Down syndrome brains and hearts. Biochem Biophys Res Commun. 2008 Jun 6;370(3):473–7.

11. Latronico MV, Catalucci D, Condorelli G. MicroRNA and cardiac pathologies. Physiol Genomics. 2008 Aug 15;34(3):239–42.

12. Li J, Cao Y, Ma XJ et al. Roles of miR-1-1 and miR-181c in ventricular septal defect. Int J Cardiol. 2013 Sep 30;168(2):1441-6.

13. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell. 1993 Dec 3;75(5):843-54.

14. Nagy O, Barath S, Ujfalusi A. The role of microRNAs in congenital heart disease. EJIFCC. 2019 Jun 24;30(2):165-178.

15. O'Brien JE, Kibiryeva N, Zhou XG et al. Noncoding RNA expression in myocardium from infants with tetralogy of Fallot. Circ Cardiovasc Genet.2012 Jun;5(3):279-86.

16. Omran A, Eliman D, Webster KA et al, MicroRNAs: a new piece in the paediatric cardiovascular disease puzzle. Cardiol Young. 2013 Oct;23(5):642-55.

17. Pulignani S, Andreassi MG. MicroRNAs and congenital heart disease: where are we now? Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019 Jan;72(1):7-9.

18. Saini V, Rajni M, Shilpa S et al. Can microRNA become next-generation tools in molecular diagnostics and therapeutics? A systemic review. EGMHG. 2021 Dec;22(1):4.

19. Saliminejad K, Hamid K, Seyed G. Why have microRNA biomarkers not been translated from bench to clinic? Future Oncol. 2019 Mar;15(8):801-803.

20. Szafranska-Schwarzbach A, Alex A, Linda L et al. Development of a miRNA-based diagnostic assay for pancreatic ductal adenocarcinoma. Expert Rev Mol Diagn. 2011 Apr;11(3):249-57.

21. Song Y, Hilda H, Jing G et al. Clinical significance of circulating microRNAs as markers in detecting and predicting congenital heart defects in children. J Transl Med. 2018 Feb 27 27;16(1):42.

22. Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. Circ Res. 2009 Dec 4;105(12):1164–76.

23. Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. Nature. 2008 Dec 18;456(7224):980–4.

24. Tijsen AJ, Pinto YM, Creemers EE. Non-cardiomyocyte microRNAs in heart failure. Cardiovasc Res. 2012 Mar 15; 93(4): 573–82.

25. Zhao Y., Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. Nature. 2005 Jul 14:436(7048):214-20.

26. Zhu S, Cao L, Zhu J et al. Identification of maternal serum microRNAs as novel non-invasive biomarker for prenatal detection of fetal congenital heart defects. Clinica Chim Acta. 2013 Sep 23;424:66-72.

27. Van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA 2008 Sep 2;105(35):13027–32.

Адрес за кореспонденция:
Калина Ганева
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: kalinabganeva@gmail.com

СЪВРЕМЕННИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА БИОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ НА ПРЕДНАТА ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

Нели Николова-Петкова[1], Елица Христова[1,2]

[1]СБОБАЛ – Варна, Медицински университет – Варна
[2]Катедра по физиотерапия, рехабилитация, морелечение и професионални заболявания, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна

MODERN APPROACHES IN THE BIOLOGICAL THERAPY OF THE ANTERIOR OCULAR SURFACE

Nely Nikolova-Petkova[1], Elitsa Hristova[1,2]

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

РЕЗЮМЕ

Цел: *Да се направи анализ и да се обобщи съществуващата литература за употребата на очни капки получени от кръв при заболявания на предната очна повърхност (ПОП) през последните 10 години и да се оцени потенциалната им клинична полза.*

Материал и методи: *Беше извършено търсене в електронната база данни PubMed, за период от време 10 години (Ноември, 2011 – Ноември, 2021), като се използва комбинацията от следните ключови думи: „blood", „serum", „eye drops", „ocular surface diseases". В допълнение бяха проверени референтните списъци на най-подходящите статии, за да се идентифицират потенциално допустими проучвания, които не са обхванати от първоначалното търсене на литературата. Публикации само на английски език и в пълен текст бяха селектирани.*

Резултати: *Бяха открити 51 статии с посочениете ключови думи. Пълният текст на 28 от тях, отговарящи на включващите критерии, беше прегледан. Установиха се 14 статии, свързани с приложението на серумни очни капки при заболявания на ПОП; 2 – с приложението на капки от тромбоцитни продукти, 4 – с приложението на серум от кръв от пъпна връв; 7, сравняващи ефективността между трите вида кръвни деривати и конвенционалната терапия и 1 обзорна статия.*

Заключение: *Употребата на кръвни продукти за лечение на заболявания на ПОП има нарастваща популярност през последните години поради до-*

ABSTRACT

Aim: *The aim of this article is to analyze and summarize the current literature on the use of autologous serum eye drops for ocular surface disorders in the last 10 years and to evaluate their potential therapeutic advantages.*

Materials and Methods: *A research in the electronic database PubMed for a 10-year period (November, 2011–November, 2021) has been performed. A combination of following keywords has been used: "blood", "serum", "eye drops", "ocular surface disease". In addition, referent lists of the most suitable articles have been checked in order to identify acceptable materials, which have not been covered by the initial literature research. Publications in English and full-text only have been selected.*

Results: *A total of 51 articles with the aforementioned keywords have been found. The full text of 28 of them, corresponding to the inclusion criteria, has been revised. Fourteen articles about appliance of serum eye drops for ocular surface disorders have been found; 2 articles about the use of drops from platelet-derived products, 4 with appliance of umbilical cord blood serum eye drops, 7 comparing the effectiveness between three types of blood derivatives and conventional therapy, and 1 review of the literature.*

Conclusion: *Use of blood products for treatment of ocular surface disorders has had growing popularity in the last years due to their good safety profile and effectivity. For their implementation in everyday clinical practice, more randomized clinical trials and internationally admitted guidelines are needed.*

брия им профил на безопасност и ефективност. За тяхното внедряване в ежедневната клинична практика, обаче, са необходими още голямо количество рандомизирани клинични проучвания и международно признати гайдлайни.

Ключови думи: *кръв, серум, капки, заболявания на очна повърхност*

Keywords: *blood, serum, eye drops, ocular surface diseases*

УВОД

Прогресът на медицината през последните десетилетия доведе до значително подобряване на качеството на живот и неговата продължителност. В резултат на това се увеличават свързаните с възрастта заболявания, както и потребността от донорски тъкани и органи. Тези и други фактори насърчават разработването на нови терапии за тъканна регенерация и предоставят възможност за нов персонализиран подход към пациентите (1).

Изясняването на механизмите на тъканна регенерация насочва вниманието на учените към въвеждането на нови биологични продукти. Целта е разработването на по-малко инвазивни процедури, които ускоряват функционалното възстановяване (1). Добре известно е, че всяка фаза на процеса на тъканна регенерация се медиира и контролира от богата гама растежни фактори и цитокини: епидермален растежен фактор (EGF); трансформиращ растежен фактор β (TGF-β1); кератиноцитен растежен фактор (KGF); хепатоцитен растежен фактор (HGF); растежен фактор, получен от тромбоцити (PDGF), и фибробластен растежен фактор (FGF). Възможността за използване на собствени растежни фактори, протеини и биоматериали при терапията на различни заболявания отваря ново поле в медицината. Базирайки се на концепцията „от вас и за вас“, учените разработват нови протоколи и технологии за използване на собствената кръв на пациента с цел стимулиране на процесите на тъканна регенерация (2).

Получените от кръв очни капки могат да бъдат автоложни – получени от собствената периферна кръв на пациента (автоложен серум; плазма, богата на тробоцити; плазма, богата на растежни фактори; тромбоцитен лизат) и алогенни – получени от донорска кръв (алогенен серум, серум от кръв от пъпна връв) (3). Биохимичните качества на топикалните продукти, получени от кръв, наподобяват тези на слъзния филм. Те съдържат множество растежни фактори, нутриенти и витамини, които са есенциални за тъканната регенерация (3). Това обуславя нарастващата популярност на тяхната употреба при лечение на заболявания на предната очна повърхност (ПОП) през последните години.

ЦЕЛ

Целта на този систематичен преглед е да се направи анализ и да се обобщи съществуващата литература за употребата на очни капки получени от кръв при заболявания на ПОП през последните 10 години и да се оцени потенциалната им клинична полза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Беше извършено търсене в електронната база данни PubMed за период от време 10 години (Ноември, 2011 – Ноември, 2021) като се използва комбинацията от следните ключови думи: „blood”, „serum”, „eye drops”, „ocular surface diseases”. В допълнение бяха проверени референтните списъци на най-подходящите статии, за да се идентифицират потенциално допустими проучвания, които не са обхванати от първоначалното търсене на литературата. Публикации само на английски език и в пълен текст бяха селектирани.

Критерии за включване

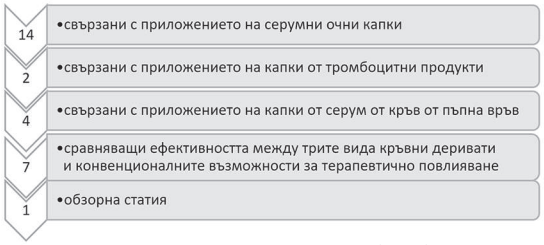
Оценката за включване беше извършена на базата на заглавието или резюмето на статията и на пълния текст. Статиите бяха включени, ако съобщаваха за употребата на очни капки, получени от кръв, при заболявания на предната очна повърхност (ПОП). Други критерии за включване на статиите бяха:

- проучването да е контролирано и рандомизирано
- да е публикувано изцяло на английски език в периода между 2011–2021 г.

Несвързани с темата или дублиращи се публикации бяха изключени след първоначалния преглед на заглавията и резюметата.

РЕЗУЛТАТИ

Бяха открити 51 статии с посочените ключови думи. Пълният текст на 28 от тях, отговарящ на включващите критерии, беше прегледан. На Фиг. 1 е представен броя на статиите в зависимост от вида на кръвния дериват използван в проучването.



Фиг. 1. Брой статии според вида на използвания кръвен дериват

Автоложни/Алогенни серумни капки

Всички прегледани статии показват положителен ефект на приложената топикална терапия при различни заболявания на ПОП, като: „сухо око“, рецидивиращи роговични ерозии, химически изгаряния, синдром Сьогрен, болест на присадка срещу гостоприемник и др. López-García и сътрудници (4) изследват пациенти с различни заболявания на ПОП и съобщават за подобряване на времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ), оцветяването с флуоресцеин и роз бенгал след приложената терапия. Освен това, те отчитат и сигнификантно подобрение на конюктивалната сквамозна метаплазия. Hussain (6) и Semeraro (8) изследват ефекта от приложението на 50% автоложни серумни капки и отчитат значително подобрение на изследваните от тях субективни и обективни показатели. Ma (5) изследва клиничната ефикасност на автоложни серумни капки при пациенти с активна и неактивна форма на синдрома на Сьогрен и установява, че въпреки разликата в съдържанието на някои компоненти (напр. по-високи нива на хиалуронова киселина и трансформиращ растежен фактор b1 в групата с активна форма), липсва сигнификантна разлика в терапевтичния ефект. Rybickova (7) установява намаляване на апоптозата на конюктивалните епителни клетки. Ali Riza Cenk Celebi и сътрудници (8) сравняват ефекта на автоложни серумни капки с изкуствени сълзи и докладват статистически значимо подобрение на ВРСФ и OSDI (Ocular Surface Disease Index) в групата със серумни капки и липса на статистически значима разлика между теста на Ширмер и скалата на OXFORD в двете групи.

Серум от кръв от пъпна връв

Капки, изготвени от серум от кръв, взета от пъпна връв, се използват за лечение на пациенти със „сух синдром“ и други заболявания на очната повърхност. Те водят до по-бързо възстановяване на роговичните епителни дефекти в сравнение с автоложните серумни капки (2). Giannaccare G (9) съобщава за сигнификатно подобрение на OSDI, Visual Analogue Scale (VAS), роговичната чувствителност, ВРСФ и теста на Ширмер, както и значително подобрение на морфологията на корнеалните нерви след приложение на серумни капки от пъпна връв. Установена е по-бърза епителизация и намаляване на корнеалното помътняване в сравнение с автоложни серумни капки и изкуствени сълзи при пациенти с химично изгаряне (10). Yoon (11) установява, че серумните капки от кръв от пъпна връв са ефективни при лечението на рецидивиращи роговични ерозии, както и че намаляват честотата на рецидивите. Съдържанието на невротрофични субстанции, като: субстанция P, инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1) и невротрофичен растежен фактор (NGF), ги прави ефективни и при лечението на пациенти с невротрофичен кератит (10).

Тромбоцитни деривати

В клиничната практика се използват различни тромбоцитни деривати: плазма, богата на тромбоцити (PRP); плазма, богата на растежни фактори (PRGF), и тромбоцитен лизат. Клиничните резултати от терапията на пациенти със „сух синдром“ показват, че 80% от тях имат сериозно или умерено подобрение на симптомите, а останалите 20% имат минимално или липсващо такова (12). Множество ин витро проучвания демонстрират потенциала на PRGF да индуци-

ра повишаване на биологичната активност в първични клетъчни култури (корнеални епителни клетки, кератоцити, фибробласти) (13). Anitua и екип (13) установяват, че PRGF има по-голям пролиферативен и противовъзпалителен ефект в сравнение с автоложния кръвния серум. Freire (14) установява повишена експресия на множество гени, които са свързани с диференциацията на корнеалните епителни клетки, след приложение на PRGF в сравнение с други кръвни продукти. Anitua (12) докладва, че топлинно обработената (56°C за 1 час) PRGF има същите качества като PRGF, но е напълно лишена от системата на комплимента и има много ниски нива на IgE. Това я прави подходяща за лечение на пациенти с автоимунни заболявания. Alio (15) установява, че след 6-седмична терапия с PRP на пациенти със „сух синдром" настъпва подобрение на субективните симптоми при 87.5% от тях, при 76.1% отчитат значително подобрение на OSDI, а 28.8% от пациентите имат подобрение на зрителната острота с оптимална оптична корекция (BCVA) поне с 1 ред. Sanchez-Avila (16) прилага PRGF при пациенти с 2$^{-ри}$ и 3$^{-ти}$ стадий на невротрофичен кератит и установява пълна резолюция на корнеалния дефект при 97.4%, статистически сигнификантна редукция на OSDI при 60.9% и подобрение на BCVA при 52.8% от пациентите.

ДИСКУСИЯ

Кръвните продукти, използвани в офталмологичната практика, съдържат биологично активни вещества с различна клинична ефикасност (17). Установено е, че нивата на EGF, TGF-α, TGF-β2, FGF, PDGF, VEGF и NGF са сигнификантно по-високи в серума от кръв от пъпна връв в сравнение със серума от периферна кръв (17). Обратно, нивата на IGF-1, IGF-2 и TGF-β1 са значително по-високи в серума от периферна кръв. Не е открита сигнификантна разлика в нивата на TGF-β3 между двата кръвни деривата (17). Смята се, че съставът на другите растежни фактори варира (17). Тъй като всеки растежен фактор и интерлевкин селективно регулира определена фаза на регенеративния процес, употребата на различните кръвни продукти може да бъде целенасочена. Серумът от кръв от пъпна връв например е поподходящ при лечение на корнеални епителни дефекти, докато серумът от периферна кръв при роговични стромални дефекти (17).

Плазмата, богата на тромбоцити, е една от най-често използваните за лечение на ПОП (18). Тромбоцитните деривати, в сравнение с кръвния серум, съдържат по-голямо количество α- гранули, които са богати на биологично активни вещества и са есенциални за хомеостазата на очната повърхност (18). Това ги прави изключително ефективни терапевтични агенти. Освен това при лечение на автоимунни заболявания засягащи ПОП, като болест на присадка срещу реципиент, плазмата, богата на растежни фактори, има предимство пред кръвния серум, защото съдържа голямо количество растежни фактори, невротрофини, вит. А и фибронектин, а нивата на проинфламаторните цитокини са ниски (19).

Голяма част от пациентите със заболявания на ПОП отговарят добре на приложената конвенционална терапия, но при друга симптомите персистират (8). Напредъкът на медицината и изясняването на механизмите на тъканна регенерация насочва вниманието на учените към разработването на нови методи и въвеждането на нови биологични продукти, които стимулират тъканната регенерация. Те съдържат голямо разнообразие от растежни фактори и цитокини, които стимулират клетъчната пролиферация и миграция, наподобявайки функцията на липсващите натурални сълзи (1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Употребата на кръвни продукти за лечение на заболявания на ПОП има нарастваща популярност през последните години поради добрия им профил на безопасност и ефективност. Основни пречки за тяхното широко приложение са цената и техният специфичен процес на получаване. Хомоложните източници на топикална терапия са добра възможност за персонализирано лечение на всеки един пациент в зависимост от спецификата на неговото заболяване. За тяхното внедряване в ежедневната клинична практика, обаче са необходими още голямо количество рандомизирани клинични проучвания и международно признати гайдлайни .

ЛИТЕРАТУРА

1. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Merayo J, Durán J, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. Curr Eye Res. 2016 Jul 2;41(7):875–82.
2. Giannaccare G, Versura P, Buzzi M, Primavera L, Pellegrini M, Campos EC. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. 2017 Aug;56(4):595–604.
3. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Marano G, Capuzzo E, Pati I, et al. Serum eye drops for the treatment of ocular surface diseases: a systematic review and meta-analysis. Blood Transfus. 2019 May;17(3):200–9.
4. Hussain M, Shtein RM, Sugar A, Soong HK, Woodward MA, DeLoss K, et al. Long-term Use of Autologous Serum 50% Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Disease. Cornea. 2014 Dec;33(12):1245–51.
5. Ma I-H, Chen LW, Tu W-H, Lu C-J, Huang C-J, Chen W-L. Serum components and clinical efficacies of autologous serum eye drops in dry eye patients with active and inactive Sjogren syndrome. Taiwan J Ophthalmol. 2017;7(4):213–20.
6. Semeraro F, Forbice E, Braga O, Bova A, Di Salvatore A, Azzolini C. Evaluation of the Efficacy of 50% Autologous Serum Eye Drops in Different Ocular Surface Pathologies. BioMed Res Int. 2014;2014:826970.
7. Rybickova I, Vesela V, Fales I, Skalicka P, Jirsova K. Apoptosis of conjunctival epithelial cells before and after the application of autologous serum eye drops in severe dry eye disease. Biomed Pap. 2016 Jun 24;160(2):271–5.
8. Celebi ARC, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Apr;252(4):619–26.
9. Giannaccare G, Buzzi M, Fresina M, Velati C, Versura P. Efficacy of 2-Month Treatment With Cord Blood Serum Eye Drops in Ocular Surface Disease: An In Vivo Confocal Microscopy Study. Cornea. 2017 Aug;36(8):915–21.
10. Giannaccare G, Versura P, Buzzi M, Primavera L, Pellegrini M, Campos EC. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. Transfus Apher Sci. 2017 Aug;56(4):595–604.
11. Yoon KC. Use of umbilical cord serum in ophthalmology. Chonnam Med J. 2014 Dec;50(3):82–5.
12. Anitua E, Muruzabal F, De la Fuente M, Merayo-Lloves J, Orive G. Effects of heat-treatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop. Exp Eye Res. 2014 Feb;119:27–34.
13. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Lloves J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. Exp Eye Res. 2015 Jun;135:118–26.
14. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Lloves J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. Exp Eye Res. 2015 Jun;135:118–26.
15. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. Ophthalmology. 1999 Oct;106(10):1984–9.
16. Sanchez-Avila RM, Merayo-Lloves J, Riestra AC, Fernandez-Vega Cueto L, Anitua E, Begoña L, et al. Treatment of patients with neurotrophic keratitis stages 2 and 3 with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) eye-drops. Int Ophthalmol. 2018 Jun;38(3):1193–204.
17. Buzzi M, Versura P, Grigolo B, Cavallo C, Terzi A, Pellegrini M, et al. Comparison of growth factor and interleukin content of adult peripheral blood and cord blood serum eye drops for cornea and ocular surface diseases. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. 2018 Aug;57(4):549–55.
18. Jongkhajornpong P, Numthavaj P, Anothaisintawee T, Lekhanont K, McKay G, Attia J, et al. Comparison of treatment efficacy between 100% platelet-rich plasma and 100% serum eye drops in moderate-to-severe dry eye disease: a randomised controlled trial protocol. BMJ Open. 2021 Jun 30;11(6):e048479.
19. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Lloves J, Orive G. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. Exp Eye Res. 2016 Oct;151:115–21.

Адрес за кореспонденция:
Нели Николова-Петкова
СБОБАЛ-Варна
ул. Дойран 15
9002 Варна
e-mail: nely_kr_nikolova@abv.bg

ДОРЗАЛНА ЕКЗОСТОЗА НА СКАПУЛАТА С УНИКАЛНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ)

Явор Григоров

Университетска болница „Лозенец", София

DORSAL EXOSTOSIS OF THE SCAPULA WITH UNIQUE LOCALIZATION (A CLINICAL CASE)

Yavor Grigorov

Lozenets University Hospital, Sofia

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Екзостозата е доброкачествен тумор с хрущялен произход, чиято етиология не е напълно изяснена. Някои автори свързват появата й с прекарана фрактура на Solter и Harris, други – с предходни хирургични интервенции на същото място, има и научни съобщения, които свързват образуването с проведена лъчетерапия, както и с генетични причини – автозомно доминантно унаследяване или мутации. Най-често екзостозата произхожда от епифизарните зони на дългите тръбести кости и е разположена в близост до големи стави. Изключително рядка е локализацията й в скапулата, между 3–4.6% по данни на различни автори. Освен това, почти казуистични са случаите на дорзално и медиално разположената скапуларна екзостоза, каквато е представената в настоящата статия пациентка. Според достъпната литература случаят е с уникална локализация за нашата страна.*

Цел: *Да се обърне внимание на една изключително рядка локализация на екзостоза.*

Пациент и метод: *Представеният пациент е момиче на 14 г., с дорзо-медиално разположена екзостоза на скапулата.*

Резултат: *До настоящия момент, осем години след отстраняването на тумора, пациентката е без оплаквания, без рецидиви, с ляв горен крайник в отлично функционално състояние.*

Заключение: *Въпреки че екзостоза на скапулата, особено дорзалното й разположение, е почти казуистичен случай, тя не трябва да бъде изключвана от диференциалната диагноза.*

Ключови думи: *доброкачествен тумор, екзостоза, раменен пояс, скапула*

ABSTRACT

Introduction: *Exostosis is a benign tumor of cartilaginous origin whose etiology is not fully understood. Some authors associate its appearance with a fracture of Solter and Harris, others with previous surgical interventions in the same place. There are scientific reports that link the formation with radiation therapy, as well as genetic causes—autosomal dominant inheritance or mutations. Most often, exostosis originates from the epiphyseal areas of the long tubular bones and is located near large joints. The localization of the exostosis in the scapula is extremely rare, between 3–4.6% according to various authors. In addition, the cases of dorsal and medially located scapular exostosis, such as the patient presented in this article, are almost casuistic. According to the available literature, the case has a unique localization for our country.*

Aim: *The aim of this article is to focus on an extremely rare exostosis localization.*

Patients and Methods: *The presented patient is a 14-year-old girl with dorso-medially located exostosis of the scapula.*

Results: *To date, eight years after the removal of the tumor, the patient is without complaints, without recurrence, with the left upper limb in excellent functional condition.*

Conclusion: *Although the exostosis of the scapula, especially its dorsal location, is an almost casuistic case, it should not be excluded from the differential diagnosis.*

Keywords: *benign tumor, exostosis, shoulder girdle, scapula*

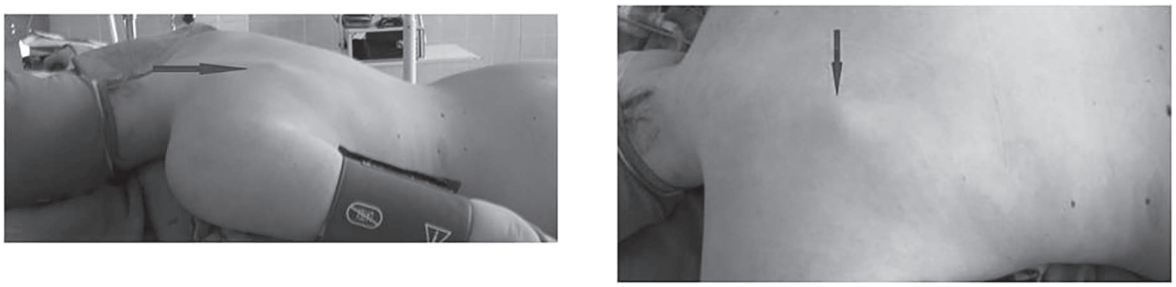
ВЪВЕДЕНИЕ

Екзостозата е доброкачествен тумор с хрущялен произход, чиято етиология не е напълно изяснена. Изградена е от зряла хрущялна тъкан. Някои автори свързват появата й с прекарана фрактура на Solter и Harris, други – с предходни хирургични интервенции на същото място. Има научни съобщения, които свързват образуването с проведена лъчетерапия, както и с генетични причини – автозомно доминантно унаследяване или мутации. Най-често екзостозата произхожда от епифизарните зони на дългите тръбести кости (проксимална тибия, дистален фемур, проксимален хумерус) и е разположена в близост до големи стави. Нарастването на костта постепенно отдалечава тумора от съседната става. Екзостозата може да произлиза също и от сухожилните инсерции. Описани са също и субунгвални форми (5). Съществуват вродени малформации, за които са характерни множествените екзостози. Изключително рядка е локализацията на екзостозата в скапулата, между 3–4.6% по данни на различни автори. Почти във всички случаи е разположена вентрално, където дълго време може да остане недиагностицирана и да нараства безсимптомно поради дълбокото си и недостъпно за палпация нахождение между ребрата и предното лице на лопатката, освен ако не е причината за появата на т. нар. „щракаща скапула" (4,6). Изключително редки, почти казуистични, са случаите на дорзално и медиално разположена скапуларна екзостоза.

Според достъпната литература представената в настоящата статия пациентка е с уникална локализация на екзостозата за нашата страна.

ПАЦИЕНТ И МЕТОД

Представеният пациент е момиче на 14 години (С. Н. В., ИЗ № 1202, 13.03.2013 г.), което постъпи за първи път в клиниката с оплаквания от болка и наличие на бавно нарастваща подутина в областта на лявата лопатка, с давност от около година. Лечение не бе прилагано. От клиничното изследване беше установена подутина с неправилна форма в медиалната страна на лявата скапуларна област на границата средна – дистална трета. Меките тъкани в същата област не показваха патологични промени. Палпаторно образуването бе с твърда консистенция,



Фиг. 1 (а, б). Диагностични фотоснимки, наличие на туморна формация в областта на скапулата (стрелки)

Фиг. 2. Диагностична рентгенография – костно-хрущялно образувание изхождащо от медиалния ръб на скапулата (стрелка)

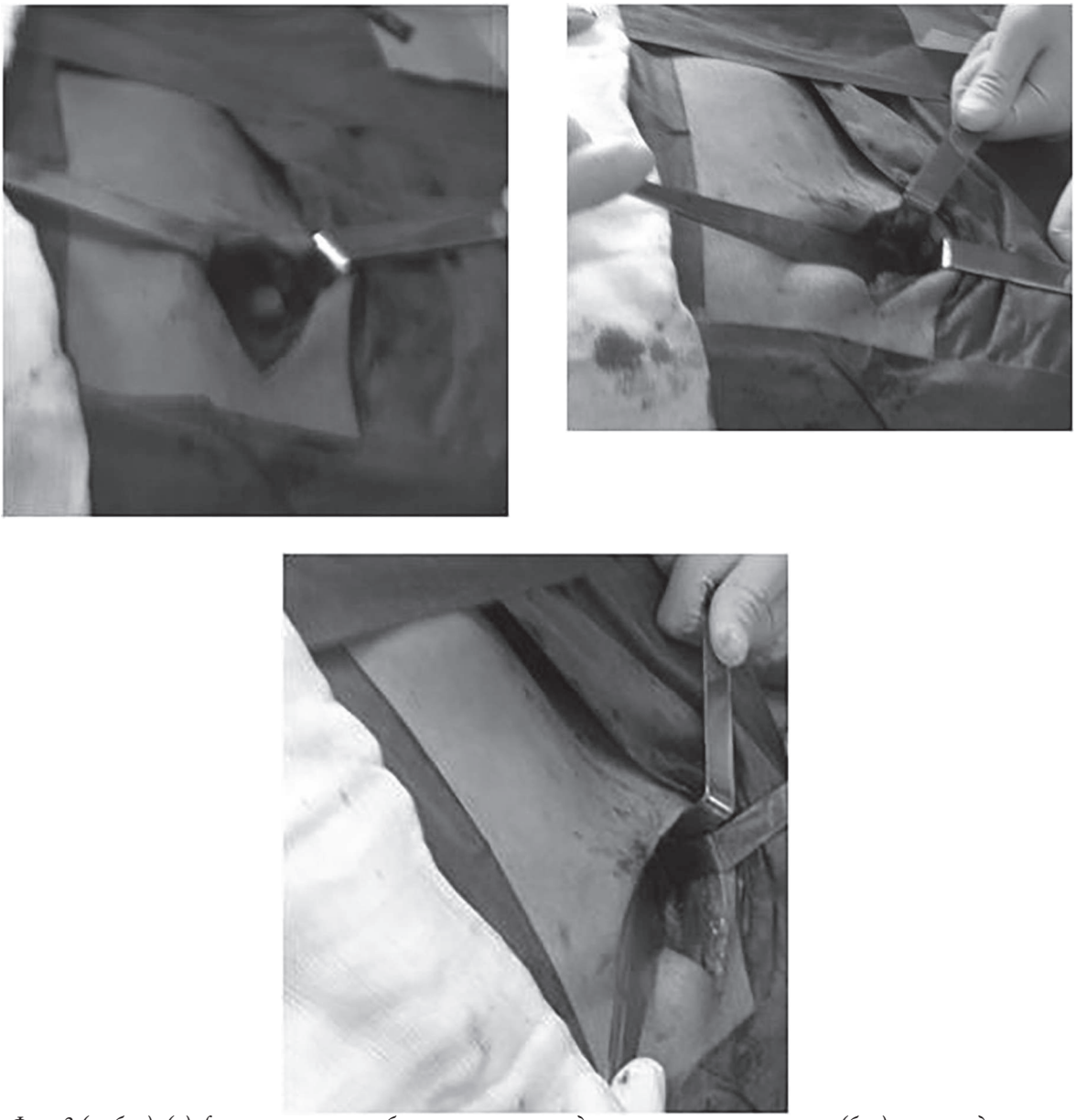
неболезнено, плътно фиксирано към скапулата. Не се палпираха патологично увеличени регионални лимфни възли (Фиг. 1).

Лабораторните изследвания бяха в нормални стойности. На направената рентгенография се визуализираше туморна формация с костно-хрущялна структура с диаметър около 2.5–3 см, изхождаща от медиалния ръб на лявата скапула в средната трета (Фиг. 2).

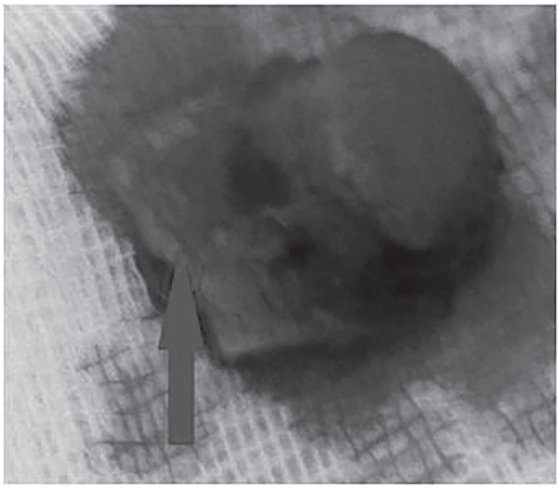
Интраоперативната находка разкри дорзално разположена туморна формация с основа, разположена на медиалната страна на скапулата, с макроскопски вид на екзостоза, без данни за злокачественост (Фиг. 3). Оперативната интервенция включваше резекцията и отделяне на тумора en bloc, заедно с част от тялото на скапулата, в здрава тъкан с цел избягване на рецидиви. Макроскопският вид на тумора е представен на Фиг. 4.

Хистопатологичната находка разкри зряла хрущялна тъкан, без участъци с малигнена трансформация.

Следоперативният период протече гладко. Оперативната рана зарасна първично, левият горен крайник е без функционален дефицит.



Фиг. 3 (а, б, в). (а) фотоснимка на образуването преди отстраняването му; (б, в) непосредствено след резекцията и отделянето на тумора en bloc



Фиг. 4. Макроскопски вид на тумора резециран до здраво, en bloc заедно с основата му, разположена на медиалната страна на тялото на скапулата (синя стрелка)

РЕЗУЛТАТИ

До настоящия момент, осем години след отстраняването на тумора, пациентката е без оплаквания, без рецидиви, с ляв горен крайник в отлично функционално състояние.

ДИСКУСИЯ

Екзостозата е доброкачествен тумор, изграден от зряла хрущялна тъкан. В помалко от 1% от случаите е възможно злокачествено израждане на тумора. При наличието на множествени екзостози, обаче, честотата на такава трансформация достига от 5% до 10%. Според данни на различни автори, най-често екзостозите се откриват между 9- и 24-годишна възраст. В редки случаи, след тази възраст е възможна появата или вероятно само късното диагностициране на вече възникнал тумор (2,3). Индикациите за оперативно лечение включват компресия на съседни съдово-нервни снопове, ограничаване обема на движение в съседна става, вероятен потенциал за злокачествено израждане, както и козметични причини. Съвременното хирургично лечение включва и миниинвазивна ендоскопска техника в случаите, когато може да бъде приложена (1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки че екзостоза на скапулата, особено дорзалното й разположение, е почти казуистичен случай, тя не трябва да бъде изключвана от диференциалната диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. David Pérez, Jose Ramón Cano, Jonathan Caballero, Luis López. Minimally-invasive resection of a scapular osteochondroma. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, Volume 13, Issue 5, November 2011, Pages 468–470, https://doi.org/10.1510/icvts.2011.274621
2. O. S. Kwon, J. I. V. Kelly. Delayed presentation of osteochondroma on the ventral surface of the scapula. Int J Shoulder Surg. 2012 Apr-Jun; 6(2): 61–63. doi: 10.4103/0973-6042.96996. PMCID: PMC3391786. PMID: 22787335.
3. Raheef Alatassi, Saeed Koaban, Ismaeal Almugebel, Abdullah Alshehri. Scapular osteochondroma with winging: A case report. Int J Surg Case Rep. 2018; 45: 138–142. Published online 2018 Mar 28. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.03.034. PMCID: PMC6000990. PMID: 29614444
4. S Mahajan, N Mahajan, P Singh, A Shikari, R Sharma. Scapula a rare localization of osteochondroma (case report). Internet scientific publications. The internet journal of orthopedic surgery. Vol. 14, n 1.
5. Tchernev G., Grigorov Y., Philipov S., Chokoeva A., Wollina U., Lotti T., Cardoso J., Yungareva I., Lozev I., Maximov G. Subungual Exostosis in a Young Soccer Player. Open Access Maced J Med Sci. 2017, 6(1), 52-54, ISSN 1857-9655, doi: 10.3889/oamjms.2018.002.
6. V. SaliniD. De AmicisG. GuerraT. IarussiR. SaccoC.A. Orso. Osteochondroma of the scapula: a case report. J Orthopaed Traumatol(2007)8:33–35DOI 10.1007/s10195-007-0159-8

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

УВЕИТ И СИСТЕМНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Силвия Николаева, Бинна Ненчева

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

UVEITIS AND SYSTEMIC DISEASES

Silviya Nikolaeva, Binna Nencheva

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

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Увеитите са една от основните причини за очна заболеваемост и слепота. Увеитът може да бъде най-честата извънставна проява, срещаща се при 20 до 30% от пациентите с анкилозиращ спондилит.*

Цел: *Целта на настоящото изследване е да се направи анализ на пациентите с увеит и системни заболявания лекувани в СБОБАЛ – Варна в периода 2019–2021.*

Материал и методи: *В проучването са включени 60 пациенти с увеит, като са анализирани демографските фактори, зрителната острота, тежестта на заболяването, наличието на рецидиви, засегнато око, наличие на системно заболяване. Резултатите са обработени с SPSS v. 20.0, като са използвани дисперсионен, вариационен, сравнителен и корелационен анализ, анализ за оценка на риска. За ниво на значимост приемаме p<0.05.*

Резултати: *Средната възраст на пациентите с увеит е 52.2±18.2 г. (7–84 г.), преобладават мъжете (51.7%) и лицата от града (88.3%). Със системни заболявания са 21.7% (13) от изследваните пациенти, от които 61.5% са с болест на Бехтерев. В 84.5% от случаите има едностранно засягане, като 69.6% са с умерена тежест. Рецидиви са установени при 34.5%. Установи се съществена разлика (p=0.024) и умерена зависимост между появата на рецидиви и системните заболявания (r=0.306; p=0.02). Наличието на системно заболяване носи 4.4 пъти по-висок риск от появата на рецидив (OR=4.4 (1.201-16.114); p<0.05).*

Заключение: *Приблизително една пета от включените в проучването пациенти с увеит са били със системно заболяване, като най-често срещана е болестта на Бехтерев, следвана от инфек-*

ABSTRACT

Introduction: *Uveitis is one of the main causes of eye disease and blindness. Uveitis may be the most common extra-articular manifestation, occurring in 20 to 30% of patients with ankylosing spondylitis.*

Aim: *The aim of the present study is to analyze the patients with uveitis and systemic diseases treated in Specialized Eye Hospital, Varna in the period 2019–2021.*

Materials and Methods: *The study included 60 patients with uveitis, analyzing demographic factors, visual acuity, severity of the disease, the presence of recurrences, affected eye, the presence of systemic disease. The results were processed with SPSS v. 20.0, using variance, variation, comparative and correlation analysis, risk assessment analysis. For significance level we assumed p<0.05.*

Results: *The average age of patients with uveitis was 52.2±18.2 years (7–84 years), dominated by men (51.7%) and urban residents (88.3%). A total of 21.7% (13) of the studied patients had systemic diseases, of which 61.5% had Bechterew's disease. In 84.5% of the cases there was unilateral involvement with 69.6% being of moderate severity. Recurrences were found in 34.5%. There was a significant difference (p=0.024) and a moderate relationship between recurrence and systemic disease (r=0.306; p=0.02). The presence of systemic disease carried a 4.4-fold higher risk of recurrence (OR=4.4 (1.201–16.114); p<0.05).*

Conclusion: *Approximately one-fifth of the patients with uveitis included in the study had systemic disease, the most common being Bechterew's disease, followed by herpes simplex infection. The combination of uveitis with systemic disease or infection requires an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment of the disease.*

ция с херпес симплекс. Съчетанието на увеит със системно заболяване или инфекция изисква интердисциплинарен подход при диагностиката и лечението на заболяването.

Ключови думи: *увеит, системни заболявания, оценка*

Keywords: *uveitis, systemic diseases, assessment*

ВЪВЕДЕНИЕ

Увеитите са една от основните причини за очна заболеваемост и слепота. В световен мащаб увеитите се свързват с 5 до 10% от зрителните увреждания, като 35% от пациентите, при които е диагностицирано заболяването, имат значителна загуба на зрението, а някои достигат и до пълна слепота (7,14).

Разпространението и фенотипната експресия на различни видове увеит зависи от възрастта, пола, расата, географското разпределение, влиянието на околната среда, генетични и социални фактори (2,26). В световен мащаб съществуват значителен брой изследвания, които са фокусирани върху разпространението и рисковите фактори за развитие на увеитите (2,7,14,26). Увеитите могат да бъдат причинени от инфекциозни или неинфекциозни агенти, както и от системни заболявания (24). Системните колагенози са честа причина за имуномедиирани задни или интермедиерни увеити. Свързаният с HLA-B27 преден увеит е най-често срещан в световен мащаб. Към групата на HLA-B27 положителните увеити се отнасят анкилозиращ спондилит, реактивен артрит (синдром на Райтер), псориатична артропатия и синдром на възпаленото черво (4,7,9,11,15,26).

В различните региони по света преобладават определени заболявания, което определя и различната етиологична картина на увеита. От всички случаи на увеит, около 23% от пациентите имат определена етио-

Табл. 1. Локализация на увеита

ПРЕДЕН УВЕИТ	серонегативни спондилоартропатии, ювенилен идиопатичен артрит, херпес симплекс увеит, варицела зостер увеит, саркоидоза, хетерохромен иридоциклит на Фукс, синдром на Поснер-Шлосман, болест на Кавазаки, сифилис, травматичен увеит, ентеропатичен увеит, факогенен увеит, полиартериитис нодоза, рецидивиращ полихондрит, очен исхемичен синдром, болест на Сьогрен, лаймска болест, лептоспироза, жиардиаза, амебиаза, болест на Бехчет, туберкулоза, токсоплазмоза, лепра, бруцела, хелминтози, гонококов увеит, онхоцеркоза, шистозомиаза, медикаментозен увеит, вътреочен лимфом, левкемия, ювенилна ксантогранулома, пигментен дисперсен синдром, идиопатичен увеит
ИНТЕРМЕДИЕРЕН УВЕИТ	саркоидоза, лаймска болестта, множествена склероза, болест на котешкото одраскване, офталмия нодоза, токсокароза, парс планит, вътреочно чуждо тяло, амилоидоза, лимфом
ЗАДЕН УВЕИТ	токсоплазмоза, хистоплазмоза, лаймска болест, болест на котешкото одраскване, херпетичен ретинит (HSV, VZV), CMV, болест на Бехчет, СЛЕ, бърдшот ретинохориоидит, дифузен унилатерален подостър невроретинит, ВКХ синдром, офталмия симпатика, серпигинозен хориоидит, синдроми на белите петна, токсокароза, болест на Уипъл, Инфекциозен ендофталмит, рубела, рубеола, трипанозомиаза, акантамеба, рецидивиращ полихондрит, болест на Крон, грануломатоза с полиангиит, полиартериитис нодоза, склеродерма, дерматомиозит, криоглобулинемия, синдром на Сьогрен, болест на Ийлс, множествена склероза, пострадиационен васкулит, кокцидиоидомикоза, хелминтози, лимфом, левкемия, пигментен ретинит, ендофталмит, фамилна ексудативна витреоретинопатия, амилоидоза, малигнен меланом, ретинобластом, идиопатичен

логична връзка, докато около 77% от случаите са категоризирани като идиопатични (25).

Диференциалната диагноза на увеит се е променила с течение на времето. Туберкулозата и сифилисът, които са се смятали за основни причини за развитие на увеит в съвременното общество, по данни на някои автори допринасят само за 2.4% от развитието на заболяването (3,5).

Увеитът може да бъде най-честата извънставна проява, срещаща се при 20 до 30% от пациентите с анкилозиращ спондилит. Съобщава се, че около 90% от случаите включват преден увеит, докато заден увеит се среща рядко (10).

Локализацията на увеита се свързва с определени системни заболявания и е представено в Табл. 1.

ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да се направи анализ на пациентите с увеит и системни заболявания лекувани в СБОБАЛ – Варна в периода 2019–2021.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са включени 60 пациенти с увеит, като са анализизрани: демографските фактори, зрителната острота, тежестта на заболяването, наличието на рецидиви, системно заболяване и засегнато око. Критериите за определяне на тежестта на предните увеити са представени в Табл. 2. Резултатите са обработени с SPSS v. 20.0, като са използвани дисперсионен, вариационен, сравнителен и корелационен анализ, анализ за оценка на риска. За ниво на значимост приемаме $p<0.05$.

Табл. 2. Оценка на тежестта при преден увеит (1)

Оценка	Клетки/поле	Описание
0	< 1	Липса
1+	6–15	Лека
2+	16–25	Умерена (ясно се виждат детайли от ирис и леща)
3+	26–50	Тежка (неясни детайли от ирис и леща)
4+	50+	Много тежка (наличие на фибрин и ексудат)

РЕЗУЛТАТИ

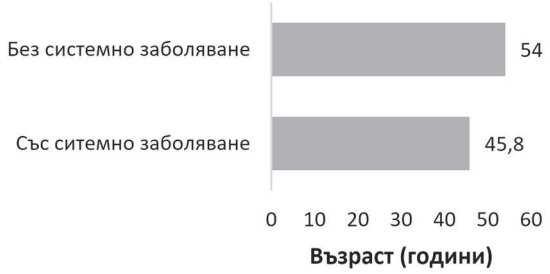
Средната възраст на пациентите с увеит е 52.2 ±18.2 г. (7–84 г.), преобладават мъже-

Табл. 3. Характеристика на пациентите с увеит

Показател		Брой/%
Възраст (г.)	средна ст-ст ±SD (граници)	52.2±18.2 (7–84)
Пол	Мъж	31/51.7%
	Жена	29/48.3%
Местоживеене	Град	53/88.3%
	Село	7/11.7%
Засегнато око	Ляво око	34/58.6%
	Дясно око	15/25.9%
	Двустранно	9/15.5%
Тежест	Лека	8/14.3%
	Умерена	39/69.6%
	Тежка	9/16.1%
Рецидиви		20/34.5%
Системно заболяване		13/21.7%
Зрителна острота на дясно око	средна ст-ст ±SD (граници)	0.54±0.38 (0.0–1.0)
Зрителна острота на ляво око	средна ст-ст ±SD (граници)	0.41±0.31 (0.0–1.0)

те (51.7%) и лицата от града (88.3%). Със системни заболявания са 21.7% (13) от изследваните пациенти, от които 7 са с болест на Бехтерев, един с токсоплазмоза, един със сифилис, един с ревматоиден артрит и останалите трима са с херпес симплекс. Само при двама пациенти е установена задна локализация на увеита, при останалите има засягане на преден очен сегмент. В 84.5% от случаите има едностранно засягане, като 69.6% са с умерена тежест (Табл. 3). Рецидиви са установени при 34.5% от всички изследвани, а в групата на болните със системни заболявания рецидивите са 38.5% (1 с болест на Бехтерев, един с ревматоиден артрит и 3 с херпес симплекс).

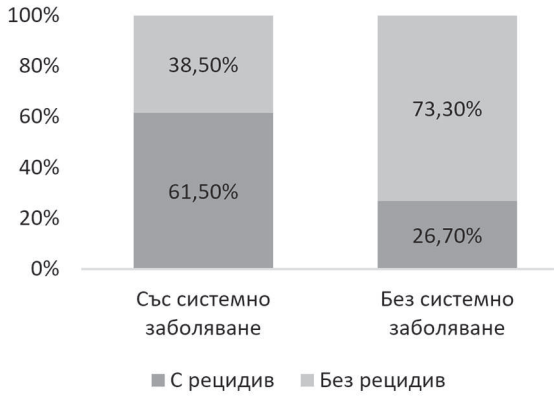
Не се установява разлика по отношение на наличието на системно заболяване според пола и местоживеенето, но се установява съществена разлика според възрастта (p=0.015), като пациентите със системно заболяване са по-млади (Фиг. 1).



Фиг. 1. Средна възраст на пациентите с увеит според наличието на системно заболяване

Критерии за определяне на тежестта на предния увеит са клетките в предната камера, наличие на ефект на Тиндал, хипопион, задни синехии. Клетъчната реакция в предната камера помага при оценката на тежестта на предния увеит и определяне на отговора към терапията. Въпреки това, оценката на клетките в предната камера по време на биомикроскопия е субективна..При анализ на резултатите по отношение на тежестта на увеита установихме, че преобладават случаите с умерена тежест, като статистически значимо е, че тази степен е по-често срещана при болните със системно заболяване (92.3%), отколкото при тези без такова (62.8%) (p=0.038).

Установи се съществена разлика (p=0.024) и умерена зависимост между появата на рецидиви и системните заболявания (r=0.306; p=0.02). Наличието на системно заболяване носи 4.4 пъти по-висок риск от появата на рецидив (OR=4.4 (1.201-16.114); p<0.05) (Фиг. 2).



Фиг. 2. Поява на рецидиви при пациенти с увеит и системни заболявания

ДИСКУСИЯ

Увеитът представлява възпаление на съдовата обвивка на очната ябълка, която включва ириса, цилиарното тяло и хороидеята. Клинично предният увеит се характеризира с болка с характерна ирадиация, цилиарна инекция, фотофобия, сълзене, мудно реагираща зеница, блефароспазъм и намалено зрение, а задният – с намалено зрение, хиперметропична рефракция, метаморфопсии, микро- и макропсии, като клиниката зависи от локализацията на възпалителния процес (8).

Увеитът може да се прояви във всяка възраст. Въпреки това, най-често са засегнати лица между 20 и 50 години, като в научните публикации болните в тази възрастова група представляват 60 до 80% от общия брой на регистрираните случаи на увеит (18,19). Средната възраст на началото на заболяването е сравнително ниска – приблизително 40 години (17). Като цяло, увеитът е рядкост при деца под 10 години и възрастни над 70 години (14). Тези резултати се потвърждават и от настоящото изследване – средната възраст на пациентите с увеит е 52.2 г., а на тези със системни заболявания е 45.8 г.

В нашата извадка най-голям е броят на пациенти с увеит и придружаваща болест на Бехтерев. По литературни данни болестта на Бехтерев се свързва с остър преден увеит при лица на средна възраст около 35 години. В нашето проучване средната възраст на тези болни е 53.8 г. (7,17,26).

В развитите страни мъжете и жените са приблизително еднакво засегнати от увеит (16). Проучвания от САЩ, Европа и Япония не показват ясна разлика между половете в общия брой, като 30–60% от случаите се наблюдават при жените (12,13,17,21,22). Характерен пример за превес на мъжкия пол е болестта на Бехтерев при преден увеит (3:1) (19). Резултатите от настоящото изследване потвърждават, че при пациентите с увеит и болест на Бехтерев преобладават мъжете (61.5%).

Не беше установена връзка между тежест на увеита на наличието на системно заболяване, което е доказано и от други автори (27).

Според някои автори разпространението на увеит при пациенти с болест на Бехтерев може да достигне 33% (20), като в настоящото проучване се установи, че сред изследваните пациенти с анкилозиращ спондилит са 13.3%.

Локализацията на възпалението влияе върху диференциалната диагноза. Преден увеит може да се наблюдава във връзка със спондилоартрит и други ревматологични състояния, но заден увеит може да се дължи основно на токсоплазмоза, сифилис, туберкулоза, саркоидоза (6). В настоящото изследване всички пациенти с болест на Бехтерев са с преден увеит, докато при двамата пациенти със задна локализация системните заболявания са сифилис и токсоплазмоза.

Тестването за човешки левкоцитен антиген B27 (HLA-B27) е важна стъпка в изследването на пациентите с увеит. Сред тези с анкилозиращ спондилит, сериозни доказателства сочат, че положителният статус на HLA-B27 е рисков фактор за развитието на увеит, заедно с наличие на лезии на тазобедрената става при образна диагностика, брой на засегнатите периферни артритни стави, повишен антистрептолизин О титър и повишени нива на циркулиращия имунен комплекс (23).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тъй като спектърът на причините за развитие на увеит варира от автоимунни заболявания до неоплазми и вируси, установяването на етиологията не винаги се оказва лесно. Свързано е с много изследвания и изисква правилна интерпретация на резултатите. Приблизително една пета от включените в настоящото проучване пациенти с увеит са били със системно заболяване, като най-често срещана е болестта на Бехтерев, следвана от инфекция с херпес симплекс. Съчетанието на увеит със системно заболяване или инфекция изисква интердисциплинарен подход при диагностиката и лечението на заболяването.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. Indian J Ophthalmol. 2010 Jan-Feb;58(1):11-9
2. Chang JH, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. Ocul Immunol Inflamm. 2002;10:263–279
3. Chao JR, Khurana RN, Fawzi AA, Reddy HS, Rao NA. Syphilis: reemergence of an old adversary. Ophthalmology. 2006;113:2074–2079
4. Chatzistefanou K, Markomichelakis NN, Christen W, et al. Characteristics of uveitis presenting for the first time in the elderly. Ophthalmology. 1998;105:347–352
5. Cimino L, Herbort CP, Aldiferi R, Salvarani C, Boiardi L. Tuberculous uveitis, a resurgent and underdiagnosed disease. Int Ophthalmol. 2009;29:67–74
6. Crawford CM, Igboeli O. A review of the inflammatory chorioretinopathies: The white dot syndromes. ISRN Inflamm. 2013 Oct 31;2013:783190
7. de Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B, et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. Prog Retin Eye Res. 2011;30:452–470
8. El MA. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. Eur J Intern Med 2011; 22:554–560
9. Gasch AT, Smith JA, Whitcup SM. Birdshot retinochoroidopathy. Br J Ophthalmol. 1999;83:241–249
10. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. Rev Bras Reumatol 2012; 52:742–756

11. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D,et al.Uveitisinjuvenile idiopathic arthritis. Dtsch Arztebl Int. 2015;112:92–100

12. Islam SM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The eye center in Saudi Arabia: a retrospective review. Ophthalmic Epidemiol. 2002;9:239–249

13. Kotake S, Furudate N, Sasamoto Y, et al. Characteristics of endogenous uveitis in Hokkaido, Japan. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1997;235:5–9

14. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20:487–505

15. Nalcacioglu-Yuksekkaya P, Ozdal PC, Yazici A, et al. Clinical and demographic characteristics of patients with uveitis starting later in life. Ocul Immunol Inflamm. 2015;23:304–310

16. Oruc S, Kaplan AD, Galen M, et al. Uveitis referral pattern in a Midwest University Eye Center. Ocul Immunol Inflamm. 2003;11:287–298

17. Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. Indian J Ophthalmol. 2007;55:173–183

18. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, et al. Uveitis and systemic disease. Br J Ophthalmol. 1992;76:137–141

19. Saari KM, Päivönsalo-Hietanen T, Vaahtoranta-Lehtonen H, et al. Epidemiology of endogenous uveitis in southwestern Finland. Acta Ophthalmol Scand. 1995;73:345–349

20. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017 Dec;31(6):846–862

21. Smit RL, Baarsma GS, de Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. Int Ophthalmol. 1993;17:71–76

22. Soheilian M, Heidari K, Yazdani S, et al. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. Ocul Immunol Inflamm. 2004;12:297–310

23. Sun L, Wu R, Xue Q, et al. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis: An observational study. Medicine (Baltimore). 2016 Jul;95(28):e4233

24. Trusko B, Thorne J, Jabs D, et al. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. Methods Inf Med. 2013;52:259–265, S1–S6

25. Venkatesh P, Gogia V, Shah B, Gupta S, Sagar P, Garg S. Patterns of uveitis at the apex Institute for eye care in India: Results from a prospectively enrolled patient data base (2011-2013). Int Ophthalmol 2015 Sep 25. (Epub ahead of print)

26. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of Uveitis. Int Ophthalmol Clin. 2005;45:1–13

27. Zulian F, Martini G, Falcini F, et al. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2002;29(11):2446–2453

Адрес за кореспонденция:
Силвия Николаева
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: silviya_nikolaeva83@abv.bg

ЗНАЧЕНИЕ НА МДС-СПЕЦИФИЧНИЯ КОМОРБИДЕН ИНДЕКС ЗА ОЦЕНКА НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ

Мерлин Ефраим, Илина Мичева

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

THE ROLE OF MDS-CI IN THE PROGNOSTIC ASSESSMENT OF PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Merlin Efraim, Ilina Micheva

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

РЕЗЮМЕ

Миелодиспластичният синдром (МДС) е хетерогенна група от клонални заболявания на хематопоетичната стволова клетка, характеризиращи се с неефективна хемопоеза, периферна цитопения и повишен риск от трансформация в остра миелоидна левкемия (ОМЛ). МДС-специфичния коморбиден индекс (MDS-CI) определя значението на коморбидитетите за изхода от заболяването. Цел на нашия анализ е да се оцени прогностичната стойност на MDS-CI в подгрупите на базираната на Световната здравна организация скоринг система (WPSS). За целта определихме MDS-CI при 219 пациенти с МДС, диагностицирани и лекувани в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Света Марина" – Варна, за периода от май 2010 г. до май 2020 г. WPSS е приложен за прогностична стратификация. Статистическият анализ се извърши с помощта на SPSS 20. Установихме, че средната възраст на пациентите с МДС е 70.7±10.2 години (35–93 години). При пациенти с много нисък/нисък риск според WPSS открихме значителна разлика по отношение на преживяемостта между MDS-CI=0 и MDS-CI>2 (69.2±43.0 срещу 38.3±42.1 месеца, p<0.001)). Подобна разлика е установена в групите с интермедирен/много висок риск (p<0.001). Доказахме, че MDS-CI добавя прогностична стойност към установения WPSS. Комбинирането на двете системи позволява прецизиране на прогностичната оценка и преживяемостта при пациентите с МДС.

ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of acquired hematopoietic stem cell disorders characterized by ineffective hematopoiesis and a high risk of transformation into acute myeloid leukemia (AML). The MDS comorbidity index (MDS-CI) is designed to predict the impact of comorbidities on the outcome of the disease. The aim of our analysis is to assess the prognostic value of MDS-CI within the WHO prognostic scoring system (WPSS) subgroups. We applied MDS-CI in 219 patients with MDS, diagnosed and treated in the Clinic of Hematology of St. Marina University Hospital, Varna, Bulgaria between May 2010 and May 2020. WPSS was used for prognostic stratification. Statistical analysis was performed using SPSS 20. We found that the mean age of patients with MDS was 70.7±10.2 years (35–93 years). In patients with very low/low risk according to WPSS, we found significant difference in terms of survival between MDS-CI=0 and MDS-CI>2 (69.2±43.0 vs. 38.3±42.1 months, p<0.001). Similar difference was found within the intermediate/very high risk groups (p<0.001). MDS-CI adds prognostic value to the established WPSS. Combining both systems allows refining the prognostic assessment and survival of MDS patients.

Ключови думи: *миелодиспластичен синдром (МДС), МДС-специфичен коморбиден индекс (MDS-CI), базирана на Световната здравна организация скоринг системе (WPSS)*

Keywords: *myelodysplastic syndrome (MDS), MDS comorbidity index (MDS-CI), WHO prognostic scoring system (WPSS)*

УВОД

Миелодиспластичният синдром (МДС) е хетерогенна група от клонални заболявания на хематопоетичната стволова клетка, характеризиращи се с неефективна хемопоеза, периферна цитопения и повишен риск от трансформация в остра миелоидна левкемия (ОМЛ) (1). Средната заболеваемост е 4.8/100 000 души годишно. Приблизително 86% от пациентите са на възраст над 60 години (средна възраст – 76 години) и само 6% под 50 години. Мъжете боледуват по-често от жените (2).

Рисковата стратификация при МДС се осъществява чрез утвърдените скали на международната прогностична скоринг система (IPSS) (3), ревизираната й версия (IPSS-R) (4) и базираната на Световната здравна организация скоринг система (WPSS) (5). WPSS се базира на следните прогностични критерии – цитогенетичната група по IPSS, СЗО подтипа и необходимост от хемотрансфузии. WPSS е приложима не само при новодиагностицирани пациенти, но и в динамика, като определя 5 рискови групи – много нисък (0 т.); нисък (1 т.); интермедиерен (2 т.); висок (3–4 т.) и много висок риск (5–6 т.) (Табл. 1) (5).

Утвърдените системи за оценка на риска не включват фактори, свързани с пациента, като общо здравословно състояние, наличие на коморбидитети и тяхната степен на изява. Коморбидитетите могат да предхождат МДС или да се изявят по време на лечението, без да са нежелано събитие, свързано с него (6). Пациентите с МДС са възрастни, като повечето от тях са и със значими коморбидитети. Те се асоциират с по-лоша обща преживяемост и по-висок риск от смърт (7). За да оцени значението на коморбидитетите още през 1987 г., Mary Charlson основава първия прогностичен коморбиден индекс на Чарлсън (CCI). Скоринг системата включва 19 показателя и е прогностичен при МДС по отношение на общата преживяемост (8). При болни с МДС, подходящи за алогенна стволовоклетъчна трансплантация (ало-СКТ), се определя индексът на коморбидност, специфичен за пациенти, подлежащи на трансплантация на хематопоетични стволови клетки (HCT-CI) (9). Основан е през 2005 г. от Sorror и колеги на базата на 17 групи заболявания, като всяко поотделно се оценява с 1 до 3 точки. HCT-CI се оказва по-чувствителен от CCI (10). Резултатите от ана-

Табл. 1. WPSS – прогностични критерии и рискови групи (5)

СЗО базирана прогностична скоринг система (WPSS)					
Прогностични критерии		**0** т.	**1** т.	**2** т.	**3** т.
СЗО категория		RCUD, RARS, MDS 5q-	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
Кариотип		добър	интермедиерен	висок	-
Степен на анемия		липса	наличие	-	-
Рискова група	**Общ брой точки**	**Средна преживяемост /год./ без лечение**		**25% ОМЛ прогресия /год./ без лечение**	
Много нисък риск	0	11.6		Не е достигната	
Нисък риск	1	9.3		14.7	
Интермедиерен	2	5.7		7.8	
Висок риск	3–4	1.8		1.8	
Много висок риск	5–6	1.1		1.0	

лизите на Della Porta и колеги установяват, че коморбидитетите са много чести при пациенти с МДС и имат значимо влияние за изхода от заболяването. Така през 2009 г. основават МДС-специфичен коморбиден индекс (MDS-CI) (11), а през 2010 г. специфичният MDS-CI е валидиран с помощта на данните от Дюселдорфския МДС регистър. Само 5 от 17 HCT-CI показателя се оказват сигнификантни и, в зависимост от коморбидитетите пациентите, се разделят в три рискови групи (Табл. 2).

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Приложихме MDS-CI при 219 пациенти с МДС, диагностицирани и лекувани в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Св. Марина" – Варна за 10-годишен период (м. 05. 2010 г. – м. 05. 2020 г.). За рискова стратификация на болните се използва утвърдената WPSS прогностична скала. Статистическият анализ беше извършен с помощта на SPSS 20.

Табл. 2. МДС-специфичен коморбиден индекс (MDS-CI) (11)

MDS-CI		
Коморбидност	**HR се получава чрез мултипроменлив анализ на оцеляването на Cox с нелевкемична смърт като резултат**	**Оценка**
Сърдечни заболявания	3.57 (P<0.001)	2
Средно тежки до тежки чернодробни заболявания	2.55 (P=0.01)	1
Тежка белодробна болест	2.4 (P=0.005)	1
Бъбречни заболявания	1.97 (P=0.04)	1
Авансирали тумори	2.61 (P<0.001)	1
MDS-CI	**Сбор от индивидуална променлива оценка**	**Съотношение на риска в проучваната група от пациенти**
Нисък риск	0	564/840 (65%)
Интермедиерен риск	1–2	244/840(29%)
Висок риск	>2	50/840 (6%)

Разделят пациентите в 3 рискови групи (нисък риск (0 т.); интермедиерен риск (1–2 т.) и висок риск (>2 т.) и определят общата преживяемост и нелевкемична смърт, независимо от възрастта, пола, СЗО класификацията, цитогенетиката и трансфузионната зависимост. Установяват, че и трите MDS-CI рискови групи се различават по обща преживяемост. Проучването им доказва, че MDS-CI подобрява прогностичната стратификация на пациенти, класифицирани според WPSS, и осигурява база за интегриране на WPSS и MDS-CI при вземане на клинични решения.

ЦЕЛ

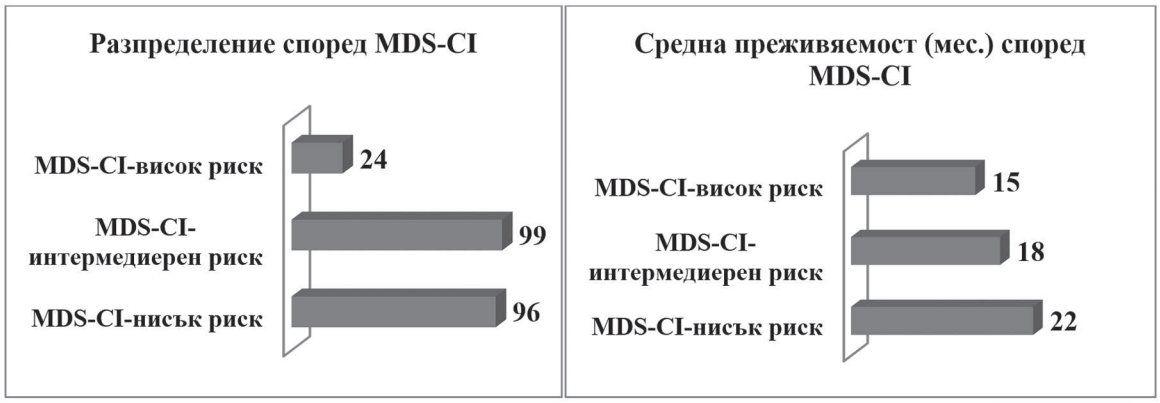
Да се оцени прогностичното значение на MDS-CI за преживяемостта при пациенти с МДС в подгрупите на WPSS.

РЕЗУЛТАТИ

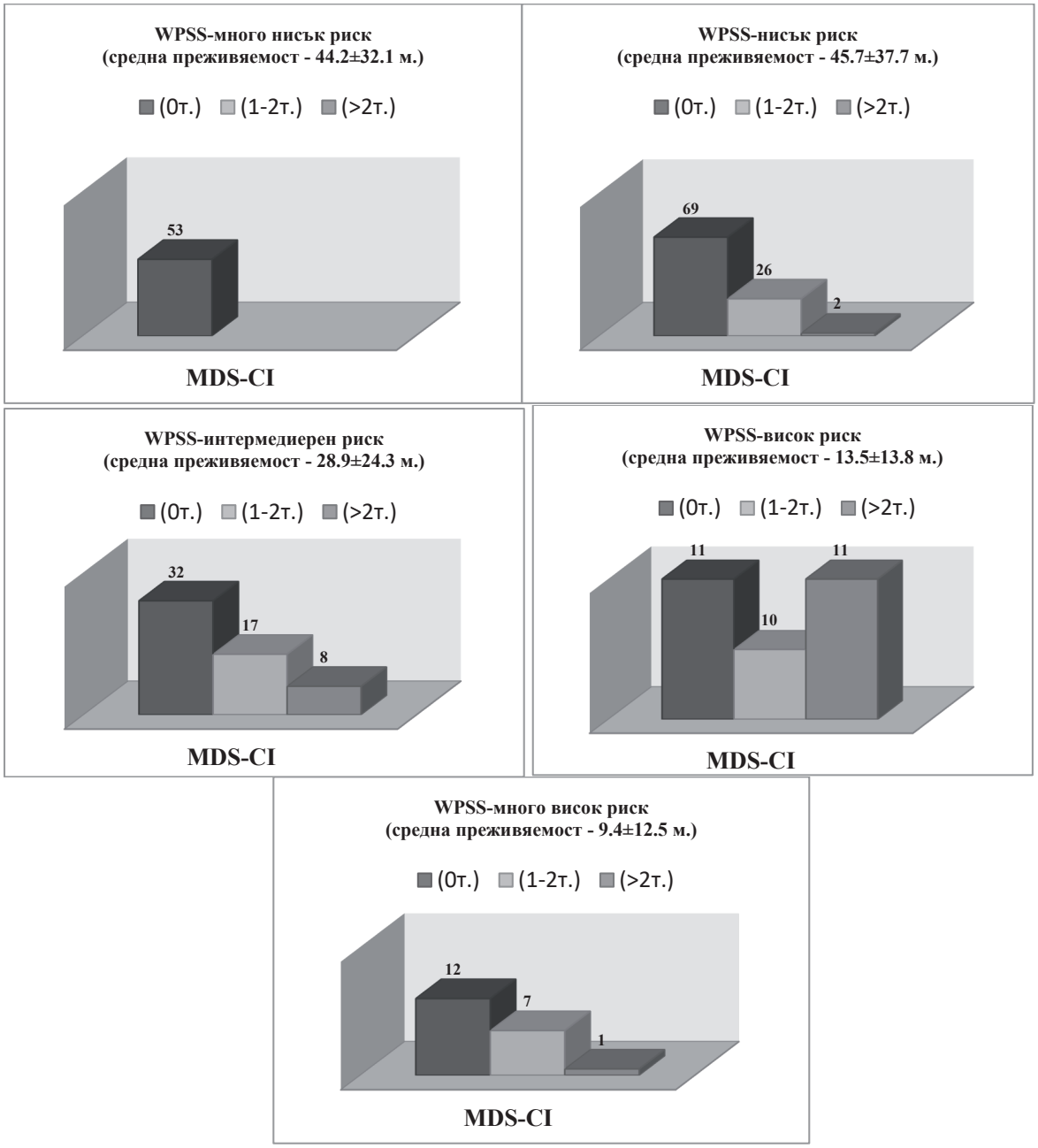
Установихме, че средната възраст на пациентите е 70.7±10.2 г. (35–93 г.). Резултатите показват преобладаване на пациентите над 60 години (84.9%, n=186). При анализ на разпределението на пациентите според пола се установи превалиране на мъжкия пол – 59.4% (n=130) са мъже и 40.6% (n=89) са жени. Съотношението между мъже:жени е 1.5:1.

При анализ на разпределението на пациентите според WPSS се установи превалиране на пациентите с висок риск.

При анализа на разпределението на пациентите според MDS-CI установихме че болните с нисък риск (0 т.) са 43.8% (n=96), интермедиерен риск (1–2 т.) – 45.2% (n=99) и тези с висок риск (>2 т.) са 11% (n=24). Според MDS-CI преобладават пациентите с интерме-



Фиг. 1. Разпределение и средна преживяемост на пациентите според MDS-CI



Фиг. 2. Сравнителен анализ на средната преживяемост според MDS-CI и WPSS

диерен риск. Пациентите с нисък риск (43.8%, n=96, MDS-CI=0) са с по-дълга преживяемост (21.8±25.9 мес.) спрямо високорисковата група (MDS-CI>2) (15.0 мес.) (Фиг. 1).

При анализа спрямо WPSS и MDS-CI се установи, че пациентите с нисък WPSS риск, но с различен MDS-CI скор, се различават значимо спрямо преживяемостта – MDS-CI=0 (69 мес.), MDS-CI=1 (26 мес.) и MDS-CI>2 (2 мес.). Прави впечатление намаляване на преживяемостта с повишаване на скора по MDS-CI във всички рискови групи по WPSS (Фиг. 2). Пациентите без коморбидитети са с най-продължителна преживяемост. Тя намалява в групите с много нисък, нисък и интермедиерен риск с повишаване на тежестта на коморбидитета. Тенденцията се запазва за групите с висок и много висок риск.

Оценихме връзката между WPSS и MDS-CI при пациентите с МДС и установихме разлика при анализа на риска според WPSS и MDS-CI (p=0.05). В нашия анализ се установи, че всички пациенти с много нисък WPSS риск попадат в групата на MDS-Cl=0, като се наблюдава увеличаване на броя на пациентите в групите от 1 до 3 по MDS-Cl с увеличаване на риска според WPSS.

ДИСКУСИЯ

При проведен мултивариационен анализ от Della Porta и сътрудници е установено, че пет групи заболявания са независимо свързани с риска от нелевкемична смърт (Табл. 2). Разделят пациентите в 3 рискови групи (65% нисък, 29% междинен и 6% висок). В нашия анализ според MDS-CI пациентите с нисък риск са 43.8%, интермедиерен – 45.2% и висок риск – 11%. В анализите на Della Porta и колеги преобладават пациентите с нисък риск, докато в нашето проучване преобладават болните с интермедиерен риск. Установяват, че и трите MDS-CI рискови групи се различават по обща преживяемост. Ние също установихме, че и трите MDS-CI рискови групи са с различни обща преживяемост (11). Проучването им доказва, че MDS-CI подобрява прогностичната стратификация на пациенти, класифицирани според WPSS, и осигурява база за интегриране на WPSS и MDS-CI при вземане на клинични решения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

MDS-CI се доказа като независим прогностичен фактор по отношение на общата преживяемост спрямо WPSS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Germing U, Kobbe G, Haas R et al. Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2013; 110(46):783-790. doi:10.3238/arztebl.2013.0783
2. National cancer Institute SEER cancer statistics review, 1975-2013: Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myeloproliferative Disorders (CMD), and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). 2016
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997 Mar 15; 89(6):2079-88. Erratum in: Blood 1998 Feb 1; 91(3):1100. PMID: 9058730.
4. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012 Sep 20; 120(12):2454-65.doi: 10.1182/blood-2012-03-420489. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22740453; PMCID: PMC4425443
5. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2007 Aug 10; 25(23):3503-10.doi: 10.1200/JCO.2006.08.5696. PMID: 17687155.
6. Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. J Chronic Dis. 1970 Dec; 23(7):455-68.doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8. PMID: 26309916.
7. Wang R, Gross CP, Halene S et al. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. Leuk Res. 2009 Dec; 33(12):1594-8.doi: 10.1016/j.leukres.2009.02.005. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19324411; PMCID: PMC2749891.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716
9. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. Ann Oncol. 2010

Jan; 21(1):114-9.doi: 10.1093/annonc/mdp258. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19605505

10. Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood.2005 Oct 15; 106(8):2912-9.doi: 10.1182/blood-2005-05-2004. Epub 2005 Jun 30. PMID: 15994282; PMCID: PMC1895304.

11. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica. 2011 Mar; 96(3):441-9.doi: 10.3324/haematol.2010.033506. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21134982; PMCID: PMC3046276

Адрес за кореспонденция:
Мерлин Ефраим
Клиника по хематология
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
бул. Христо Смирненски 1
9005 Варна
e-mail: merlinerolmehmed@gmail.com

РОЛЯТА НА ОБРАЗОВАНИЕТО И ВРЪЗКАТА МУ С МЕТАБОЛИТНИЯ КОНТРОЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТИП 1 ЗАХАРЕН ДИАБЕТ С ГОЛЯМА ДАВНОСТ

Калоян Цочев[1], Виолета Йотова[1], Татяна Чалъкова[2], Йото Йотов[2], Яна Бочева[3], Гергана Чаушева[3], Мила Бояджиева[4], Съмър Ел Шемери[5], Наталия Ушева[6]

[1]Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[2]Първа катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[3]Катедра по клинична лаборатория, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[4]Втора катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[5]Катедра по образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[6]Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна

THE ROLE OF EDUCATION AND ITS LINK TO METABOLIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH LONG DURATION

Kaloyan Tsochev[1], Violeta Iotova[1], Tatyana Chalakova[2], Yoto Yotov[2], Yana Bocheva[3], Gergana Chausheva[3], Mila Boyadzhieva[4], Samar El Shemeri[5], Nataliya Usheva[6]

[1]Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[2]First Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[3]Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[4]Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[5]Department of Imaging Diagnostics, Interventional Radiology and Radiotherapy, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[6]Department of Social Medicine and Health Care Organisation, Faculty of Public Health, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) е заболяване с нарастваща честота. Усвояването на знания за справяне с диабета е неизменна важна част от лечението на заболяването през всички жизнени периоди. Недостатъчно проучена остава връзката между социално-икономическия статус, образователната степен и метаболитния контрол при пациенти с голяма давност на Т1ЗД. Полу-

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a disease with constantly increasing incidence. Acquiring knowledge and diabetes skills is an invariable and important part of the disease treatment during all life cycles. The association between socioeconomic status and, in particular, the level of educational qualification and the metabolic control in patients with long-duration of T1DM is not enough studied. The results received in the cur-

чените резултати в настоящото изследване показват, че се открива, макар и слаба, асоциация между степента на образованост и гликемичния контрол, наличието на дислипидемия и затлъстяване при пациенти с Т1ЗД с голяма давност.

rent study show that there is, although weak, association between the level of education and the glycaemic control, the presence of dyslipidaemia, and obesity in patients with T1DM with long duration.

Ключови думи: *захарен диабет тип 1, метаболитен контрол, социално-икономически фактори*

Keywords: *type 1 diabetes mellitus, metabolic control, socioeconomic factors*

УВОД

Тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) е най-честата форма на диабет, характерна за педиатричната популация. Диагностицирането му още от ранна детска възраст изисква внимателно му управление както през периода на детството и юношеството, така и през последващата зряла възраст. Влошаването на метаболитния контрол е често срещано през юношеския период от живота на децата с Т1ЗД, поради което за благосъстоянието и дълголетието на пациентите и в зряла възраст от изключително значение е да бъдат затвърдени добрите навици и да бъдат преустановени порочните. В скорошно наблюдение на *Foster* и сътр. върху над 35 000 пациенти с Т1ЗД на възраст от 1 до 93 години и давност на диабета 1.5–83 години се посочва, че гликираният хемоглобин (HbA_1c) при възрастни над 30 години варира между 7.5 и 7.8%, което е по-ниско в сравнение с по-старите регистри на Проучването на диабетен контрол и усложнения (DCCT) с HbA_1c 8%. Същевременно този процент при тийнейджъри и млади възрастни се запазва относително висок – HbA_1c 8.5–9.3% (1,2).

Обучението на родителите и на детето/младежа е неизменна част от лечението на диабета и е основополагащ терапевтичен инструмент в прилагане на правилни индивидуални и семейни практики в грижата при подрастващите с Т1ЗД. Високото ниво на познания за управление на диабета при родителите и при лица, полагащи грижи за деца/юноши, води неизменно до по-добър метаболитен контрол, независимо от вида на лечението. До голяма степен това е свързано със социално-икономическия и образователен статус в семействата (3).

Разпространението на наднорменото тегло и затлъстяването при възрастните и децата непрекъснато нараства в световен мащаб и се е удвоило за последните три десетилетия. По данни от Проучване за глобалния болестен товар (Global Burden of Disease Study) от 2015 г. се вижда, че честотата на затлъстяването по света е близо 5% при децата и 12% при възрастните в общата популация, като това е причина за над 4 милиона смъртни случая от сърдечно-съдови заболявания (4). Наднорменото тегло и затлъстяването са едни от водещите проблеми при голяма част от пациентите с Т1ЗД през целия им живот, като делът на засегнатите варира от 2.8% до 37.1% в различни страни по света (5). За българските пациенти с Т1ЗД подобна статистика не е известна.

Дислипидемията също е с нарастваща честота при пациентите с Т1ЗД, като количествените и качествените отклонения в липидния статус, включително на холестерола, триглицеридите, HDL-холестерола и LDL-холестерола, са ключови в потенциране на атерогенезата и в проявата на сърдечно-съдовите заболявания. Въпреки че механизмите, намиращи се в основата на проблема, са все още неясни, се смята, че най-вероятно подкожният път на приложение на инсулина е отговорен за появата на периферна хиперинсулинемия и това се явява тригерният фактор на процеса. Влиянието на установените рискови фактори за развитие на дислипидемия, като тютюнопушене и заседнал начин на живот, обаче, не е проучвано в съчетание с други важни социални характеристики – образование, семейно положение и трудова заетост (6,7,8,9).

Грижата за пациентите с Т1ЗД е необходимо да се осъществява от мултидисципли-

нарен екип, включващ различни специалисти, включително и по здравни грижи. Работата в сътрудничество и интегрираният екипен подход спомагат пациентите с Т1ЗД да поемат активна роля в своята грижа. Въпреки това, все още остават недостатъчно проучени предпоставките и бариерите за придобиване на по-висока степен на знания у пациентите за постигане на по-добро самоуправление на диабета (10,11).

Недостатъчно проучена остава и връзката между социално-икономическия статус и гликемичния контрол при пациенти с Т1ЗД, особено с оглед на дислипидемия, затлъстяване и хронични усложнения (12).

ЦЕЛ

Да се проучи връзката между образователния статус и метаболитния контрол, дислипидемията и индекса на телесна маса (ИТМ) при пациенти с дългогодишна давност на Т1ЗД, сравнени със здрави контроли.

МЕТОДИ

Подборът на участници е проведен в периода 2019–2020 г. на територията на град Варна, съгласно предварително разработените съвместно със специалисти по ендокринология критерии за включване в проучването. Извадката на лицата с Т1ЗД е селектирана след анализ на регистъра на наличните в региона случаи на заболяването, а включването им е изцяло по тяхно желание.

Проучването протече двуетапно, като визитите са разпределени в една седмица. При първата визита пациентът се явява в Центъра в УМБАЛ "Св. Марина", Варна за провеждане на антропометрични, клинични и специфична група от лабораторни и образни изследвания, свързани със сърдечносъдовия и метаболитен риск. Пациентът попълва анкета, включваща въпроси относно демографските им характеристики, диабетен контрол, инсулинов режим и инсулинови дози. Обхващат се въпроси от социално-икономически статус и по-конкретно степен на образование, професия, семейно положение и степен на заетост. В анкетата са засегнати също и въпроси относно рисково поведение, особености на ежедневната физическата активност и хранителните навици. При втора визита, в интервал от 5 до 7 дни след предаване на анкетите, се провежда интервю от обучен изследовател с цел уточняване и допълване на липсващата информация.

Изследвани са общо 124 участници с Т1ЗД, покриващи съответните критерии за давност от минимум 15 години от заболяването и липса на преживян остър сърдечносъдов инцидент или тежки микроваскуларни диабетни усложнения. Контролната група от 59 здрави лица без Т1ЗД и без известни

Табл. 1. Въпроси в направление социално-икономически фактори

Какво завършено образование имате? ❑1 Начално образование (до 4-ти клас) ❑2 Основно образование (до 7-8 клас) ❑3 Средно образование (до 12 клас) ❑4 Колеж ❑5 Висше образование, бакалавърска степен ❑6 Висше образование, магистърска степен
Какво е Вашето семейно положение? ❑1 самотен родител ❑2 женен/омъжена или живеещ(а) в съжителство ❑3 разведен родител ❑4 вдовица/вдовец ❑5 друго.....
Какво е основното Ви занимание през последните 6 месеца? ❑1 Домакин/Домакиня ❑2 Работа на пълен работен ден ❑3 Почасова работа ❑4 Безработен ❑5 Студент редовна форма на обучение ❑6 Пенсионер

сърдечно-съдови заболявания е подбрана от общата популация, като е сходна по пол, възраст и ИТМ.

За оценка на метаболитния контрол са взети резултатите от проведените лабораторни изследвания по протокола на проучването в съответствие със световните препоръки за превенция на микроваскуларните и сърдечно-съдови усложнения на Международното дружество по детски и юношески диабет (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD; 2018 г.): HbA1c (<7.0%), LDL-холестерол (<2.6 mmol/L), триглицериди (<1.7 mmol/L), HDL-холестерол (>1.1 mmol/L) и ИТМ (<30 kg/m^2). Лабораторните изследвания са проведени след поне 12 часа гладуване преди вземането на венозна кръв. Нивата на липидните показатели, кръвната глюкоза и гликирания хемоглобин са изследвани по стандартизирана методика в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина", Варна. Степента на образователна квалификация е оценена спрямо критериите на българския регламент в 6 подразделения (Табл. 1). Обследва се и влиянието на семейното положение и трудовата заетост върху корелационната зависимост между степента на образование и метаболитния контрол, дислипидемията и затлъстяването.

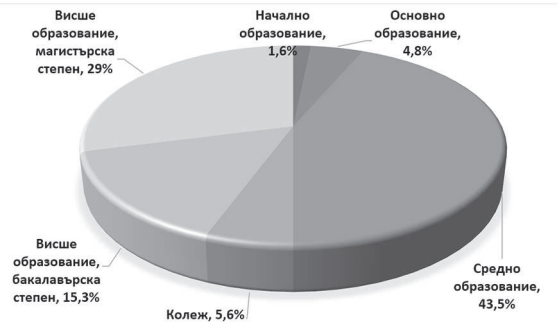
За статистическия анализ на данните са приложени следните методи: дескриптивен анализ на количествените (средна аритметична и стандартно отклонение, медиана; ранг) и качествените данни (абсолютен брой и относителен дял); параметричен тест за оценка на хипотези (Unpaired samples Student's t-test); анализ за рангова корелация (Spearman's rho). Статистическото оценяване за параметрите в популацията, от която е подбрана извадката е представено чрез 95% доверителен интервал (95%CI). Нивото на статистическа значимост е възприето при стойности p<0.05. Получените резултати са онагледени чрез многомерни таблици и кръгово-секторни диаграми. Статистическият софтуерен пакет SPSS v. 25.0 е използван за подреждане и анализиране на данните.

РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст на участниците е 43.5±10.1 г. (95%CI 42–44.9) на възраст от 19 до 67 г. Пациентите с Т13Д са на средна възраст 42.7±10.4 г. (53.2% мъже/46.8% жени), медиана – 43 г. При пациентите с Т13Д ИТМ е 25.6±4.0 kg/m^2, а този при контролите е 26.6±5.0 kg/m^2 (p=0.13). Пациентът с най-голяма давност на диабета от 58 г. е на възраст 67 г. и е от мъжки пол. Участниците от контролната група са на средна възраст 45.1±9.2 г. (55.9% мъже/44.1% жени), медиана – 45 г., като разликата между двете таргетирани групите от 2.45 г. е несигнификантна (p=0.11).

При пациентите с Т13Д се установява средна давност от поставяне на диагнозата 25.3±8.2 г. (ранг 11–58 г.). Средният HbA_1c при участниците с Т13Д е 8.4±1.8% (68.5±8.8 mmol/L), 95%CI 8.1–8.7% (65.1–71.9 mmol/L), медиана – 8.9% (65.9 mmol/L). На лечение с инсулинови помпи са 8 (6.5%). Отличен контрол (HbA_1c<7.0%) имат 19 (15.3%) от пациентите, докато тези с незадоволителен контрол (HbA_1c ≥7.0%) са 105 (84.7%).

Близо половината от пациентите с Т13Д (n=62; 49.9%) са със средно и по-ниско образование (Фиг. 1).



Фиг. 1. Структурно разпределение на пациентите с Т13Д по степен на образование.

Между степента на образование и степента на гликемичен контрол, оценен чрез нивата на HbA_1c, се установява отрицателна слаба статистически незначима разлика (Spearman`s rho=-0.15; p=0.1). При анализиране на резултатите по пол се установява, че по-високата степен на образование се асоциира с по-добър гликемичен контрол при пациентите от мъжки пол (Spearman`s rho=-0.3; p=0.02), но не и при жените (Spearman`s rho=0.02; p=0.86).

В Табл. 2 е представен сравнителният анализ на основните променливи HbA_1c, триглицериди, HDL-холестерол, LDL-холестерол и ИТМ според степента на образова-

ние на участниците в проучването. Откриват се някой интересни закономерности спрямо показателите за дислипидемия.

Голяма част от участниците с висше образование (n=27; 75%) показват незадоволителен контрол на диабета (HbA_1c>7%) и само 4 (11%) са с отличен контрол (HbA_1c<6%) при установена отрицателна слаба и статистически недостигаща значимост корелация (Spearman`s rho=-0.16; p=0.082), вж. Табл. 2.

При пациентите с Т13Д с по-висока образователна степен се откриват по-ниски стойности на триглицеридите (Spearman`s rho=-0.15; p=0.09) и статистически значимо по-високи нива на HDL-холестерола (Spearman`s rho=0.30; p=0.001). За показателя LDL-холестерол не се откриват сигнификантни зависимости.

В групата на пациентите, установената корелация между образователното ниво и ИТМ е слаба отрицателна и статистически значима (Spearman`s rho=-0.20; p=0.025), което показва, че пациентите с по-високо образование успяват да поддържат по-нисък индекс на телесната маса.

Анализирайки връзката между степента на образование и ИТМ при Т13Д пациентите с добър гликемичен контрол HbA1c<7.5% според критериите на Американската диабетна асоциация (ADA), се наблюдава умерена отрицателна статистически незначима корелационна зависимост (Spearman`s rho=-0.31; p=0.06). При пациентите с лош гликемичен контрол (HbA1c>7.5%) корелацията отново е отрицателна, слаба и статистически незначима (Spearman`s rho=-0.16; p=0.14).

Силата и посоката на корелация между образованието и метаболитния контрол не се променя и при включване в анализа на променливите семейно положение и трудова заетост.

Табл. 2. Сравнителен анализ на показателите за метаболитен контрол, дислипидемия и затлъстяване.

Степен на образование	***Триглицериди mmol/L***			***HDL Холестерол mmol/L***			***LDL Холестерол mmol/L***			***Гликиран_хемоглобин %***			***ИТМ кг/м2***		
	Т1Д x (±sd)	контроли x (±sd)	**P**	Т1Д x (±sd)	контроли x (±sd)	**P**	Т1Д x (±sd)	контроли x (±sd)	**P**	Т1Д x (±sd)	контроли x (±sd)	**P**	Т1Д x (±sd)	контроли x (±sd)	**P**
Начално	1.32 (0.32)	0	NA	1.28 (0.08)	0	NA	3.03 (1.1)	0,00	NA	7.7 (1.6)	0,00	NA	26.34 (0.72)	0	NA
Основно	1.17 (0.65)	1.04 (0.26)	0,79	1.38 (0.33)	1.61 (0.58)	0,49	2.47 (0.64)	3.86 (0.07)	0,003	8.18 (1.50)	5.08 (0.28)	0,003	25.53 (3.38)	28.61 (2.49)	0,29
Средно	1.85 (2.96)	1.32 (0.79)	0,49	1.50 (0.47)	1.43 (0.45)	0,62	3.06 (0.85)	2.90 (0.50)	0,36	8.62 (1.48)	5.38 (0.49)	<0.0001	26.16 (4.38)	27.58 (5.72)	0,3
Колеж	1.01 (0.33)	1.00 (0.48)	0,99	1.83 (0.56)	1.42 (0.11)	0,41	3.53 (0.55)	3.04 (0.62)	0,49	9.67 (2.97)	5.30 (0.22)	0,008	24.92 (2.59)	26.90 (6.18)	0,53
Висше бакалавър	1.20 (0.78)	1.05 (0.51)	0,54	1.66 (0.41)	1.35 (0.23)	0,14	3.02 (1.11)	3.26 (1.00)	0,53	8.33 (1.36)	5.44 (0.38)	<0.0001	24.88 (4.20)	26.04 (4.67)	0,46
Висше магистър	1.08 (0.57)	1.23 (0.62)	0,35	1.62 (0.36)	1.49 (0.42)	0,23	3.29 (0.66)	3.46 (0.95)	0,42	8.18 (1.60)	5.44 (0.36)	<0.0001	24.85 (3.85)	26.11 (4.97)	0,28
Корелационен коефициент **rho**	-0,15	-0,17		0,30	0,017		0,16	0,02		-0,15	NA		-0,2	-0,09	
P	0,09	0,21		0,001	0,89		0,08	0,88		0,1	NA		0,025	0,47	

**rho - рангова корелация Spearman's; **p - ниво на статистическа значимост (p<0.05); NA- не се изследва*

ДИСКУСИЯ

Поради случайния подбор на участниците в настоящото проучване смятаме, че резултатите реално отразяват нивото на контрол при подобна давност на Т1ЗД за страната. Оформя се група на лица с незадоволителен диабетен контрол, както личи от високия среден HbA_1с 8.42%.

Множество проучвания оценяват различни аспекти от обучението на пациентите с диабет, но са оскъдни тези, които проучват връзката между образователната степен на самите пациенти или на родителите на деца и юноши с диабет, от една страна, и гликемичния контрол и дислипидемията от друга. В нашата извадка от пациенти с Т1ЗД се установява слаба статистическа връзка между образованието и гликемичния контрол при мъжете, което най-вероятно е свързано с възможността за по-лесен достъп и разбиране на предоставената информация за заболяването вследствие натрупания познавателен опит (13,14).

В проучване на *Daniel* и сътр., оценяващо връзката на знанията и практическите умения сред полагащите грижи за деца с Т1ЗД с преобладаващ дял на жените, се посочва, че степента на образование не оказва влияние върху гликемичния контрол при техните деца, независимо от вида на лечение. В нашата извадка на пациенти с Т1ЗД от женски пол се открива, че образователната степен също не оказва положително влияние по отношение на гликемичния контрол (3).

Нарастващата честота на дислипидемията при пациенти с Т1ЗД е докладвана и в проучване на *Ferranti* и сътр., където, за разлика от Т2ЗД, нивата на LDL-холестерола са по-ниски, HDL-холестеролът е по-висок, а ролята на триглицеридите е недоизяснена. В частност, настоящото изследване проучва влиянието на образователната степен върху дислипидемията. Постигнатите по-добри резултати в нивата на триглицериди и HDL-холестерол при високообразованите пациенти с Т1ЗД най-вероятно са свързани с по-добрите познания и хранителни навици, по-високото им заплащане и възможността за по-широк достъп до разнообразно и пълноценно хранене. При преглед на резултатите спрямо липидния показател LDL-холестерол подобна зависимост не се открива (15).

Макар и слаба по степен, установената обратна корелация между стойностите на ИТМ и образованието затвърждава тезата, че високата степен на образование при пациентите обуславя по-добро разбиране на проблема с наднорменото тегло както спрямо по-ниско образованите, така и спрямо контролите със същото ниво на образование, вероятно поради изискванията на самия диабет. Освен повече знания, по-високата образователна степен предполага и по-големи финансови възможности за поддържане на теглото в нормални граници чрез по-достъпни организирани дейности за физическа активност, спорт и рехабилитация (16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получените резултати показват слаба асоциация между образователното ниво и метаболитния контрол, дислипидемията и затлъстяването при пациенти с дългогодишен Т1ЗД. Умерената отрицателна връзка между образователната степен и гликемичния контрол при мъжете с Т1ЗД и лош контрол обуславя необходимостта от провеждане на по-активно и адаптирано диабетно обучение сред групата с ниска образователна квалификация. Анализът на причините за тези находки не може да се извърши в рамките на дизайна на настоящия научен проект и те заслужават да бъдат изследван в бъдещи проучвания.

Настоящата публикация изследва за първи път социални проблеми с изключителна значимост за благосъстоянието на пациентите с Т1ЗД с голяма давност в България. Параметрите засегнати в обсъждането, както и допълнителни такива, като употребата на алкохол и тютюнопушене е необходимо да бъдат по-широко обследвани занапред, в конкретика на ролята им в преждевременното развитие на микроваскуларни и макроваскуларни усложнения.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Foster N.C, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. Diabetes Technol Ther. 2019;21(2):66–72.
2. Miller K.M, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. Diabetes Care. 2015;38(6):971–8.
3. Daniel E. Alonso Martín, M. Belén Roldán Martín, M. Ángeles Álvarez Gómez, Rosa Yelmo Valverde, María Martín-Frías, Milagros Alonso Blanco, Raquel Barrio Castellanos Impact of diabetes education on type 1 diabetes mellitus control in children Endocrinología y Nutrición (English Edition), Volume 63, Issue 10, December 2016, Pages 536-542.
4. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al.; GBD 2015 Obesity Collaborators. Effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017;377(1):13–27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
5. Vilarrasa N, San Jose P, Rubio MA, Lecube A. Obesity in Patients with Type 1 Diabetes: Links, Risks and Management Challenges. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021;14:2807-2827. doi.org/10.2147/DMSO.S223618.
6. Bruno Vergès. Dyslipidemia in Type 1 Diabetes. Trends in Endocrinology and Metabolism. Volume 31, Issue 6, June 2020, Pages 422-434. doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.015
7. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 2008;122:198–208.
8. Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, Mori AP, de Noronha RM, et al. Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. Arch Endocrinol Metab 2015;59:215–9.
9. Bulut, Tuba, Demirel, Fatma and Metin, Ayşe. „The prevalence of dyslipidemia and associated factors in children and adolescents with type 1 diabetes“ Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, vol. 30, no. 2, 2017, pp. 181-187. doi.org/10.1515/jpem-2016-0111.
10. Heller SR. Structured education in type 1 diabetes. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2009;9(6):269-272. doi:10.1177/1474651409351646
11. Murphy H, Rayman G, Skinner T. Psychoeducational interventions for children and young people with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2006;23(9):935–43.
12. Koelina Sil, Binod Kumar Das, Souren Pal, Lopamudra Mandal. A Study on Impact of Education on Diabetic Control and Complications. NJMR,Volume 10, Issue 1, Jan –Mar 2020, eISSN: 2277 8810.
13. Shorter, Gillian & Chaney, David & Bunting, Brendan & Shevlin, Mark & Coates, Vivien. (2013). Evaluation of the Effectiveness of a Structured Diabetes Education Programme (CHOICE) on Clinical Outcomes for Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomised Controlled Trial. International Journal of Diabetes and Metabolism. doi: 10.4172/2155-6156.1000280
14. Fiseha T, Alemayehu E, Kassahun W, Adamu A, Gebreweld A. Factors associated with glycemic control among diabetic adult out-patients in Northeast Ethiopia. BMC Res Notes. 2018 May 18;11(1):316. doi:10.1186/s13104-018-3423-5. PMID: 29776447; PMCID: PMC5960206.
15. Ferranti SD, Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37:2843-2863.
16. Wang, Aolinp, Stronks, Karien & Arah, Onyebuchi. (2014). Global educational disparities in the associations between body mass index and diabetes mellitus in 49 low-income and middle-income countries. Journal of epidemiology and community health. doi:68. 10.1136/jech-2013-203200.

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

ЕПИКАРДНАТА МАСТНА ТЪКАН КАТО ОБРАЗЕН БИОМАРКЕР ЗА ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНО-МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ ТИП 1 С ДАВНОСТ НАД 15 ГОДИНИ

Съмър Ел Шемери[1,2], Даниела Калоянова[2], Георги Вълчев[2,3], Калоян Цочев[4,5], Татяна Чалъкова[6,7], Наталия Ушева[8], Яна Бочева[9], Виолета Йотова[4,5]

[1]Катедра по образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[2]Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Медицински университет – Варна
[3]УС „Рентгенов лаборант“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна
[4]Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[5]Първа детска клиника с ДОИЛНН, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Медицински университет – Варна
[6]Първа катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[7]Отделение по неинвазивна кардиология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Медицински университет – Варна
[8]Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна
[9]Катедра по клинична лаборатория, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

EPICARDIAL FAT AS AN IMAGING BIOMARKER IN THE ASSESSMENT OF CARDIOMETABOLIC RISK IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES OF WITH A DURATION OF OVER 15 YEARS

Samar El Shemeri[1,2], Daniela Kaloyanova[2], Georgi Valchev[2,3], Kaloyan Tsochev[4,5], Tatyana Chalakova[6,7], Nataliya Usheva[8], Yana Bocheva[9], Violeta Iotova[4,5]

[1]Department of Imaging Diagnostics, Interventional Radiology and Radiotherapy, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[2]Clinic of Radiology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna
[3]ES X-Ray Laboratory Assistant. Medical College, Medical University of Varna
[4]Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[5]First Clinic of Pediatrics with PDICNN, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna
[6]First Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[7]Department of Noninvasive Cardiology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna
[8]Department of Social Medicine and Health Care Organisation, Faculty of Public Health, Medical University of Varna
[9]Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Захарният диабет е едно от най-често срещаните метаболитни заболявания и се характеризира с повишен риск от коронарни съдови инциденти. Използвайки данни от компютърнотомографска и магнитнорезонансна квантификация на епикардната мастна тъкан, корелираме обема й с биохимични и антропометрични показатели при пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 1 с лош контрол и здрави доброволци. Демонстрират се статистически значими корелации между епикардната мастна тъкан и индекса на телесна маса предимно при мъже диабетици, както и корелации между епикардната мастна тъкан и дислипидемични маркери.

Ключови думи: *диабет тип 1, коронарен риск, дислипидемия, епикардна мастна тъкан, затлъстяване*

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the most frequent metabolic diseases and is characterized by increased coronary risk. Data from epicardial fat quantification in long-term type 1 diabetes patients with poor control and healthy volunteers, performed with computed tomography and magnetic resonance tomography, is analyzed in relation to biochemical and anthropometric indicators. Statistically significant correlations are established between epicardial fat volume and body mass index in diabetic men, as well as between epicardial fat volume and dyslipidemic markers.

Keywords: *type 1 diabetes mellitus, coronary risk, dyslipidemia, epicardial fat, obesity*

УВОД

Захарният диабет (ЗД) е едно от най-често срещаните метаболитни заболявания и се характеризира с нарушение на метаболизма на въглехидратите, протеините и липидите. През последните години заболеваемостта от ЗД постепенно нараства, превръщайки се в сериозна заплаха за общественото здраве. Повишеното натрупване на висцерална мастна тъкан е рисков фактор за инсулинова резистентност, която може да намали инсулиновата чувствителност, да увеличи експресията и секрецията на противовъзпалителни цитокини в мастната тъкан и отключи развитието на ЗД и сърдечно-съдови заболявания (18).

Затлъстяването и излишъкът от висцерална мастна тъкан (ВМТ) са в голяма степен свързани с коронарна артериална болест (КАБ) и миокарден инфаркт (15). Затлъстяването има добре установена връзка с много рискови фактори за атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания като хипертония, дислипидемия, метаболитен синдром и диабет (16). Самото затлъстяване, обаче, също участва независимо в атерогенезата. Сложните механизми, свързващи ВМТ с развитието на КАБ, изглежда са медиирани или от производството на набор от цитокини, причиняващи хронично нискостепенно системно възпаление, или от директен паракринен ефект върху съдовата стена (11). Освен общото затлъстяване, местоположението и съставът на ВМТ също са от решаващо значение, тъй като дисфункционалната висцерална мазнина експресира повече възпалителни цитокини, отколкото подкожната мастна тъкан в състояние на затлъстяване (17).

Епикардната мастна тъкан (ЕМТ) е вид висцерална мастна тъкан, разположена между миокарда и перикарда на сърцето. ЕМТ може да секретира възпалителни фактори, като TNF-алфа, IL-6, адипоцитокини и лептин, редица хормони, които регулират функцията на миокарда и коронарните артерии и регулират липидната и енергийната хомеостаза (3,14). В последните години й се отдава значение на потенциален рисков фактор за КАБ (1,5,7,14,19).

В опит да се подобри оценката на сърдечно-съдовия риск, неинвазивните образни методи като мултидетекторна компютърна томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ) се използват все по-често за измерване на ЕМТ (4,8,9).

В настоящото проучване сме си поставили за цел да проучим начина на образна оценка на ЕМТ и ролята на ЕМТ като биомаркер за повишен сърдечно-съдов риск в корелация с други известни рискови фактори.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са общо 183 участници, от които 124 лица с поне 15-годишна давност на тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) и 59 здрави контроли без известни сърдечно-съдови и метаболитни заболявания. Трябва да се подчертае, че, за разлика от повечето подобни проучвания в международната литература, изследваната от нас кохорта пациенти с Т1ЗД се отличава с лош контрол на заболяването. Параметрите за изследване са предварително дефинирани и проспективно събирани в рамките на изпитването. За оценка на ЕМТ и търсене на клинично значими корелации са проведени образни, лабораторни и антропометрични и демографски изследвания, като е събрана и информация за давността на ЗД и гликемичния контрол.

Образни методи

За измерване на ЕМТ се използват нативни изображения от многосрезово компютърнотомографско сканиране, извършено на dual-source мултидетекторен апарат Somatom Definition 64, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия. Сканирането е нативно синхронизирано с ЕКГ в диастола. За изследването се използва нискодозов протокол, 2 x 64 x 0.625 mm колимация, 120 kV напрежение на тръбата, автоматичен ампераж 24–80 mA. Получените образи са в аксиални серии с дебелина на среза 1 mm и 3 mm, с мекотъканен кернел (B35f). За сегментирането на КТ изображенията и измерването на епикардната мастна тъкан е избран прагов диапазон между -200 и -30 Хънсвилдови единици. Другият неинвазивен метод за измерване на ЕМТ е магнитнорезонансна томография (МРТ). Изследването е извършено на апарат Magnetom Verio (сила на полето 3 T), Siemens Healthineers, Erlangen, Германия. Чрез специално модифицирана turbo spin echo секвенкция се добива аксиална нативна серия изображения на сърцето, натоварени предимно в релаксационно време T1 (TR 1200 ms, TE 30 ms). Секвенцията се извършва с няколко задържания на дишането по команда и ЕКГ синхронизация. Добитите изображения са аксиални, с дебелина на среза 3 mm, без разстояние между срезите. Измерват се обемът на ЕМТ (EFV) и дебелината на същата в целеви точки.

Всички измервания на епикардната мастна тъкан са извършени от двама специалиста по образна диагностика (ГВ, СЕШ). Установена е отлична степен на съгласие между интерпретиращите. В малкото случаи на съществени разминавания (над 10% от по-големия резултат), трети специалист от екипа по образна диагностика се включва за арбитраж.

Лабораторни анализи

Венепункция на 5 mL кръвна проба за изолиране на серум е взета от кубиталната вена сутрин на гладно от всички пациенти в деня на образното изследване. Всички проби са обработвани в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“, Варна, като е проведен рутинен хематологичен и биохимичен анализ, включващ пълна кръвна картина (ПКК), липиден профил (общ холестерол, LDL и HDL) и др. биохимични показатели.

Антропометрични и демографски данни

На всеки участник в изследването е извършено измерване на следните антропометрични данни по стандартна методика: телесно тегло (с точност до 0.5 kg), ръст (с точност до 0.5 cm), обиколка на тема на ниво криста илиака (с точност до 0.5 cm). Изчислен е индексът на телесна маса (ИТМ) в kg/m^2. Според ИТМ участниците са разделени в три групи – с нормален ИТМ <25 kg/m^2, с наднормено тегло – 25–29 kg/m^2 и със затлъстяване >30 kg/m^2. Събрана е е информация и за демографски показатели, като пол, възраст, образование, социален статус, давност и начин на лечение на болните с Т1ЗД и др.

Статистическа обработка

Данните са представени като средни аритметични стойности ± стандартно отлонение (SD). Използван е корелационен анализ по метода на Pearson за установяване на асоциации между ЕМТ и останали рискови фактори. и между обособените по-долу групи са търсени.

РЕЗУЛТАТИ

Изследвани са общо 183 участници, разделени в две групи: 124 от тях са с Т1ЗД (сред-

на възраст 42.7±10.4 години, 53.2% мъже), а 59 са съответстващи по възраст и пол здрави контроли (средна възраст 45.1±9.1 години, 55.9% мъже). Намерената средна възрастова разлика между двете групи е 2.45 години, която е статистически незначима p=0.11 (Табл. 1).

Табл.1. Общ брой изследвани пациенти разпределен по пол и групи

χ^2=0.118, p=0.731		Мъже	Жени	Общо
Пациенти със Т1ЗД	брой	66	58	124
	%	36.1 %	31.7 %	67.8 %
Здрави контроли	брой	33	26	59
	%	18 %	14.2 %	32.2 %
Общо	брой	99	84	183
	%	54.1 %	45.9 %	100 %

Установена е отлична корелация между измерените с КТ и МРТ стойности на обема епикардна мастна тъкан между различните подгрупи пациенти в двете кохорти (Табл. 2 контроли и Табл. 3 пациенти с Т1ЗД).

При мъжете с Т1ЗД и ИТМ<25 се установява статистически значима силна корелация между **измерения с МРТ обем епикардна мастна тъкан (EFVMR)** (cm^3) и ИТМ (r=0.546; p=0.002), както и между **измерения с КТ обем епикардна мастна тъкан (EFVCT)** (cm^3) и ИТМ (r=0.586; p <0.0001).

Мъжете със Т1ЗД и ИТМ между 25–30 са 25 и анализът на резултатите при тях показва статистически значима лека към умерена корелация между EFVMR и ИТМ (r=0.471; p=0.023), както и статистически значима лека към умерена корелация между EFVCT и ИТМ (r=0.482; p=0.015).

Най-малък е броят на **мъжете с ИТМ>30**, само 9, поради което не се установява значима корелация между обема на

Табл. 2. Контролна група здрави пациенти. ИТМ – индекс на телесна маса. MR/CT Vol – обем на епикардна мастна тъкан измерена на КТ и МРТ. r – Pearson корелационен коефициент.

Пол	ИТМ група	Брой пациенти	MR/CT Vol – r	MR/CT Vol – p
Жени	<25	20	0.940	<0.0001
	25–30	0	-	-
	>30	5	0.928	0.023
Мъже	<25	7	0.986	<0.0001
	25–30	11	0.970	<0.0001
	>30	15	0.710	0.007

Табл. 3. Пациенти с Т1ЗД. ИТМ – индекс на телесна маса. MR/CT Vol – обем на епикардна мастна тъкан измерена на КТ и МРТ. r – Pearson корелационен коефициент.

Пол	ИТМ група	Брой пациенти	MR/CT Vol – r	MR/CT Vol – p
Жени	<25	31	0.960	<0.0001
	25–30	18	0.964	<0.0001
	>30	8	0.930	0.007
Мъже	<25	32	0.988	<0.0001
	25–30	25	0.991	<0.0001
	>30	9	0.878	0.004

епикардната мастна тъкан измерен с КТ/МРТ и BMI.

При жените със Т1ЗД и BMI<25 не се намира статистически значима корелация между EFVCT/EFVMR и ИТМ, но се установява друга статистическа лека корелация, с тенденция към статистическа значимост между EFVCT и нивата на LDL-холестерола, (r=0.324; p=0.076) и на HDL-холестерола (r=0.343; p=0.059).

При **жените с Т1ЗД и наднормено тегло** (n=18) анализът на резултатите показва статистически значима силна корелация между EFVCT и ИТМ (r=0.543; p=0.024), както и статистически значима силна корелация межди измерения с EFVMR и ИТМ (r=0.610; p=0.007). Освен това, при тях се установява и статистически значима корелация между ЕМТ и липидните показатели: EFVCT и LDL-холестерола (r=0.655; p=0.003), EFVCT и HDL-холестерола (r=0.559; p=0.016), EFVMR и LDL-холестерол, (r=0.614; p=0.009) и EFVMR и HDL-холестерола (r=0.526; p=0.030).

Анализът на резултатите при **жените със Т1ЗД със затлъстяване** не показва силна корелация между EFVCT/EFVMR и BMI. При тях се установяват гранични корелации между ИТМ и нивата на LDL-холестерол, (r=0.643; p=0.086), както и между EFVMR и общия холестерол (r=0.946; p=0.117) и между EFVMR и LDL-холестерол (r=0.652; p=0.160).

В сравнение с пацентите с Т1ЗД, контролната група от пациенти е наполовина по-малка на брой, но са подбрани пациенти със същите антропометрични данни, като пол, възраст и телесна маса.

Анализът на резултатите при **мъже без захарен диабет и с ИТМ<25** не установява корелация между EFVCT/EFVMR и ИТМ, но е открита статистически значима силна корелация между EFVMR и нивата на общия холестерол (r=0.764; p=0.046), между нивата на общия холестерол и тези на LDL-холестерола (r=0.946; p=0.001). Установява се добра корелация между EFVCT и нивата на общия холестерол с тенденция към статистическа значимост (r=0.697; p=0.082), както и между EFVMR и нивата на LDL холестерол с тенденция към статистическа значимост (r=0.728; p=0.064)

При **мъжете с ИТМ 25–30** съществува само статистически значима силна корелация между EFVMR и ИТМ (r=0.625; p=0.040) и между EFVCT и ИТМ (r=0.581; p=0.061).

В подгрупата на **мъжете с ИТМ>30** се установи статистическа значимост между EFVCT и нивата на общия холестерол (r=0.651; p=0.019) и между EFVCT и ИТМ (r=0.648; p=0.012).

Статистически силна зависимост при **жените контроли с ИТМ<25** се установи между EFVCT и нивата на общия холестерол (r=0.467; p=0.038) и между EFVCT и нивата на LDL-холестерола (r=0.541; p=0.014). Стастистическа силна зависимост и се установи между EFVMR и нивата на общия холестерол (r=0.502; p=0.024) и между EFVMR и нивата на LDL-холестерола (r=0.570; p=0.009). В контролната група на жените няма представители в диапазона ИТМ 25–30.

ДИСКУСИЯ

Корелацията между стойностите на EFV, измерени с КТ и МРТ, е очакван и естествен резултат с оглед на сравнимите характеристики на дебелината на среза при двата метода. Абсолютно припокриване в стойностите е невъзможно поради по-голямата продължителност на МРТ изследването и по-голямата му податливост на двигателни артефакти.

От направения анализ се установява увеличен EFV при пациентите с дългогодишен Т1ЗД, за разлика от здравите контроли. Давността на заболяването дефинира завишен коронарен риск при тези пациенти (6). Нашият резултат е съвместим с актуалните данни, че при високи стойности на EFV рискът от развитие на сърдечно-съдови заболявания като атеросклероза и инфаркт е значително увеличен (5,7,20,1).

Статистическият анализ демонстрира, че при мъжете със Т1ЗД се наблюдава значителна корелация между EFV и BMI в групите с ИТМ<25 и между 25–30 – резултатът е очакван и съвпада със докладваните находки на колективите на Mohammadzadeh et al. 2018 и Kim et al. 2012 (10,13). При затлъстелите пациенти диабетици с ИТМ>30 такава зависимост не се демонстрира, вероятно поради относително малкия брой пациенти в тази подгрупа.

При жените с Т1ЗД само в групата на ИТМ 25–30 се установи статистическа за-

висимост между EFV и ИТМ, но за сметка на това във всички групи на ИТМ при жените диабетици се установи значителна статистическа зависимост между EFV и нивата на HDL- и LDL-холестерола. При контролите от всички групи не се открива корелация между EFV и ИТМ, освен при мъжете в диапазона 25–30, но при всички контроли се установяват значими корелации между EFV и LDL-/общ холестерол. Намерената асоциация между EFV и нивата на холестерол е аналогична на резултатите на Manno et al., публикувани през 2019 г., което потвърждава връзката между повишение на EFV и по-високите нива на LDL-холестерола (12).

Липсата на силна повсеместна корелация между EFV и ИТМ като отделни предиктори за коронарен риск в настоящата извадка е подобна на предходни наши резултати по отношение на оценката на този риск (2). При отделен анализ на същата група пациенти и контроли се установява несъответствие в степента на риска, определена от давността на диабета и коронарния калциев скор, измерен с КТ (2). Това предполага необходимост от оптимизация и интеграция на различните системи за стратификация на риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получените резултати донякъде съвпадат с литературнообоснованите очаквания за корелация между EFV и ИТМ, основно при мъжете с дългогодишен Т1ЗД. Установява се и корелация между стойностите на EFV и нивата на холестерол при жени с дългогодишен Т1ЗД и при всички контролни групи. Находките насочват мисленето към потенциална преоценка и сливане на известните рискови фактори в нова кохерентна система.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, Dallegri F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. Int J Cardiol. 2019 Mar 1;278:254-260. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.089. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30297191.
2. Chalakova T, Yotov Y, Tsochev K, Bocheva Y, Iotova V, Usheva N, Galcheva S, Valchev G. Risk Of Cardiovascular Diseases In People With Type 1 Diabetes Mellitus, Journal of Hypertension: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e177-e178 doi: 10.1097/01.hjh.0000746392.58396.1b
3. Christensen RH, von Scholten BJ, Lehrskov LL, Rossing P, Jørgensen PG. Epicardial adipose tissue: an emerging biomarker of cardiovascular complications in type 2 diabetes? Ther Adv Endocrinol Metab. 2020 May 25;11:2042018820928824. doi: 10.1177/2042018820928824. PMID: 32518616; PMCID: PMC7252363.
4. Commandeur F, Goeller M, Betancur J, Cadet S, Doris M, Chen X, Berman DS, Slomka PJ, Tamarappoo BK, Dey D. Deep Learning for Quantification of Epicardial and Thoracic Adipose Tissue From Non-Contrast CT. IEEE Trans Med Imaging. 2018 Aug;37(8):1835-1846. doi: 10.1109/TMI.2018.2804799. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29994362; PMCID: PMC6076348.
5. Dönmez Y, Bulut A. Epicardial fat thickness is significantly increased and related to LDL cholesterol level in patients with familial hypercholesterolemia. J Ultrasound. 2019 Sep;22(3):309-314. doi: 10.1007/s40477-019-00368-3. Epub 2019 Mar 9. PMID: 30852775; PMCID: PMC6704218.
6. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. Diabetes Care. 2004 Mar;27(3):704-8. doi: 10.2337/diacare.27.3.704. PMID: 14988289.
7. Greif M, Becker A, von Ziegler F, Lebherz C, Lehrke M, Broedl UC, Tittus J, Parhofer K, Becker C, Reiser M, Knez A, Leber AW. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 May;29(5):781-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.180653. Epub 2009 Feb 19. PMID: 19229071.
8. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, Pontone G. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. Atherosclerosis. 2021 Mar;321:30-38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33636676.
9. Hell MM, Achenbach S, Schuhbaeck A, Klinghammer L, May MS, Marwan M. CT-based analysis of pericoronary adipose tissue density: Relation to cardiovascular risk factors and epicardial adipose tissue volume.

J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016 Jan-Feb;10(1):52-60. doi: 10.1016/j.jcct.2015.07.011. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26256553.

10. Kim SJ, Kim HS, Jung JW, Kim NS, Noh CI, Hong YM. Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. Korean Circ J. 2012 Jul;42(7):471-8. doi: 10.4070/kcj.2012.42.7.471. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22870081; PMCID: PMC3409396.

11. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? Curr Atheroscler Rep. 2016 May;18(5):21. doi: 10.1007/s11883-016-0575-4. PMID: 26973130.

12. Manno C, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Zupo R, Gesualdo L, Silvestris F, De Pergola G. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects. Eat Weight Disord. 2019 Feb;24(1):67-72. doi: 10.1007/s40519-018-0532-z. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29956099.

13. Mohammadzadeh M, Mohammadzadeh V, Shakiba M, Motevalli M, Abedini A, Kadivar S, Entezari P, Mohammadzadeh A. Assessing the Relation of Epicardial Fat Thickness and Volume, Quantified by 256-Slice Computed Tomography Scan, With Coronary Artery Disease and Cardiovascular Risk Factors. Arch Iran Med. 2018 Mar 1;21(3):95-100. PMID: 29688734.

14. Muzurović EM, Vujošević S, Mikhailidis DP. Can We Decrease Epicardial and Pericardial Fat in Patients With Diabetes? J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021 Sep;26(5):415-436. doi: 10.1177/10742484211006997. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33844605.

15. Noyes AM, Dua K, Devadoss R, Chhabra L. Cardiac adipose tissue and its relationship to diabetes mellitus and cardiovascular disease. World J Diabetes. 2014 Dec 15;5(6):868-76. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.868. PMID: 25512789; PMCID: PMC4265873.

16. Russo R, Di Iorio B, Di Lullo L, Russo D. Epicardial adipose tissue: new parameter for cardiovascular risk assessment in high risk populations. J Nephrol. 2018 Dec;31(6):847-853. doi: 10.1007/s40620-018-0491-5. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29704210.

17. Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. Int J Mol Sci. 2019 Nov 28;20(23):5989. doi: 10.3390/ijms20235989. PMID: 31795098; PMCID: PMC6929015.

18. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, Lu LF, Chung FM, Shin SJ, Lee YJ. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jun;70(6):876-82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03411.x. Epub 2008 Sep 5. PMID: 18778397.

19. Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. Coron Artery Dis. 2012 Jun;23(4):227-33. doi: 10.1097/MCA.0b013e328351ab2c. PMID: 22361934.

20. Zhou J, Chen Y, Zhang Y, Wang H, Tan Y, Liu Y, Huang L, Zhang H, Ma Y, Cong H. Epicardial Fat Volume Improves the Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease Above Traditional Risk Factors and Coronary Calcium Score. Circ Cardiovasc Imaging. 2019 Jan;12(1):e008002. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008002. PMID: 30642215.

Адрес за кореспонденция:
Съмър Ел Шемери
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: summer_90@abv.bg

ПРЕВЕНЦИЯ НА БЯС СРЕД ЖИВОТНИТЕ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Миглена Коларова-Димитрова

Катедра по хигиена и епидемиология, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна

RABIES PREVENTION AMONG ANIMALS IN THE REPUBLIC OF BULGARIA

Miglena Kolarova-Dimitrova

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

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Бесът е една от най-старите известни болести, която остава значителна заплаха за общественото здраве, въпреки контрола над дивите и домашни животни.*

Някои държави, включително и България, имат програми за борба с бяс, докато в други това е пренебрегвано заболяване поради сложния характер на дейностите по борба с беса.

Цел: *Целта на статията е да се оцени епизоотологичната ефективност на превенцията на бяс сред животните.*

Материал и методи: *Използвана е писмена справка от областните дирекции по безопасност на храните (ОДБХ) на територията на България за регистрираните случаи на бяс, тяхното разпределение, провеждането на орална ваксинация и поведението към животните с бяс за период от 5 години. Приложени са методите на описателна статистика. Резултатите са представени в графичен и табличен вид.*

Резултати и обсъждане: *На фона на 12 години изпълнение на програмата за превенция на беса на територията на България е постигнат значителен спад на броя на регистрираните случаи на бяс, от 61 случая през 2001 г., 59 през 2009, 49 за 2008 до 0 регистрирани случаи след 2014 г., което определя и обема на превантивните мерки по области.*

Заключение: *Резултатите от проведения анализ показват, че управлението на епизоотичния процес сред животните чрез ваксинация и елиминиране на бездомни кучета е ключът на всяка съвременна програма за превенция и контрол на беса.*

ABSTRACT

Introduction: *Rabies is one of the oldest known diseases, which remains a significant threat to public health despite the control of wild and domestic animals.*

Some countries, including Bulgaria, have rabies control programs, while in others it is a neglected disease due to the complex nature of rabies control activities.

Aim: *The aim of this article is to evaluate the epidemiological effectiveness of rabies prevention in animals.*

Materials and Methods: *Written reference from RFSD for a period of 5 years on the registered cases of rabies, their distribution, the conduct of oral vaccination and the treatment of animals with rabies has been used. The methods of descriptive statistics were applied. The results are presented in graphical and tabular form.*

Results and Discussion: *After 12 years of implementation of the Rabies Prevention Program on the territory of the Republic of Bulgaria, a significant decrease in the number of registered cases of rabies has been achieved, from 61 cases in 2001, 59 in 2009, 49 in 2008 to 0 registered cases after 2014, which determines the volume of preventive measures by regions.*

Conclusion: *The results of the analysis show that the management of the epizootic process in animals through vaccination and elimination of stray dogs is the key to any modern program for the prevention and control of rabies.*

Ключови думи: *бяс, превенция, ОДБХ*

Keywords: *rabies, prevention, regional food safety directorates*

ВЪВЕДЕНИЕ

Бесът е една от най-старите известни болести, която остава значителна заплаха за общественото здраве, въпреки контрола над дивите и домашни животни (6). Всяка година бесът причинява приблизително 59 000 смъртни случая по целия свят (18). Бесът е естествено фокално заболяване с вирусно естество, към което са податливи всички топлокръвни животни, включително хората. Въпреки това само няколко вида са възможни резервоари и източници на болестта – вълци, лисици, чакали, миещи мечки, язовци, скункс, прилепи и гризачи. Бесът сред кучетата остава често срещан в много страни и водеща причина за над 90% от случаите при хората и за 99% от смъртните случаи на бяс по света (1,4,5,9,15). Децата под 15-годишна възраст (10,17) са особено податливи на бяс поради контактите си с безстопанствени кучета. В България дивите хищници, като лисици и чакали, са резервоар на болестта. Заразяването на домашните животни е свързано със спецификата на отглеждането им – паша и престой на открито и възможност за контакт с дивите животни (7,14,16,18). Елиминирането на бяс, причинен от вируса на класически бяс (RABV), в Европейския съюз (ЕС) се счита за възможно с орална ваксинация за диви животни чрез включване на ваксини против бяс в хранителни примамки за лисици (11). Комбинацията от контрол на раждаемостта и масова ваксинация на кучетата и диви животни, с ваксинационен обхват 70% на популацията се оценява като основен метод за борба с беса (8,17). Някои държави имат програми за борба с беса, докато в други това е пренебрегвано заболяване поради конкурентните приоритети на общественото здраве, сложния характер на дейностите по борба с беса и високата цена на програмите, особено в развиващия се свят (8,18). Центърът за контрол и превенция на заболяванията (CDC) в САЩ предоставя помощ на много страни, засегнати от бяс, за да създадат програми за контрол, проследяване и предотвратяване на тази смъртоносна болест (20).

Благодарение на мерките за контрол, като намаляване на популацията от бездомни животни и задължителната парентерална ваксинация в някои островни държави, по-голямата част от Северна Америка, Европа и в Южна Америка, кучешкият бяс е значително ограничен и дори елиминиран (12). В България, след въвеждането на ежегодна ваксинация на кучетата през 1949 г., регистрираните случаи на бяс силно намаляват.

Задължителните мерки за профилактика, ограничаване и ликвидиране на заболяването при животни в България са разписани последователно в„Програма за контрол и изкореняване на болестта бяс на територията на Република България“, 2007–2011 г. От 2009 г., съгласно „Програма за контрол и изкореняване на заболяването бяс“, разработена от Националната ветеринарномедицинска служба и финансирана от Европейската комисия, започва ваксиниране на хищниците чрез въздушно разпределение посредством самолети на ваксинални примамки. Чрез този метод заболяването е ликвидирано във Франция, Германия и Чехия. Следват „Национална програма за контрол и изкореняване на болестта бяс на територията на Република България чрез орална ваксинация на лисиците срещу бяс“ от 2011 г.; „Държавна профилактична програма“ – 2013 г.; „Програма за контрол и изкореняване на болестта бяс чрез орална ваксинация на лисиците срещу бяс“ – 2014 г.; „Национална програма за профилактика, надзор, контрол и ликвидиране на болестите по животните и зоонозите в България“ – 2016–2018 г. Програмите се изготвят ежегодно след анализ на резултатите от предходната година и се одобряват от Министерството на земеделието, храните и горите.

Съгласно програмите, в случай на бяс в дадено селище, задължително се ваксинират всички кучета, котки и домашни животни, излизащи на паша. Извършената ваксинация се отразява в интегрирана информационна система. В района на засегнатото населено място Съюзът на ловците и риболовците в България организира извършване-

то на отстрел на бездомните кучета и дивите месоядни животни (2).

Подобни програми се изпълняват в Литва, Латвия, Естония, Словакия, Словения и Румъния.

След 2019 г. мерките за профилактика, надзор, контрол и ликвидиране на беса в България се извършват съгласно „Програма за профилактика, надзор, контрол и ликвидиране на болестта бяс в България за периода 2019 – 2021 г.“ (Приложение 6) (3).

ЦЕЛ

Целта на статията е да се оцени епизоотологичната ефективност на превенцията на бяс сред животните.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

От ОБДХ чрез достъп до обществена информация е поискана справка за период от 5 години (2017–2021) за регистрираните случаи на бяс в областта, тяхното разпределение по брой, вид на животните – диви, домашни; населено място – град, село; сезонно разпределение на случайте на бяс; провеждането на орална ваксинация и поведението към животните с бяс. От 28 областни дирекции по безопасност на храните, 21 са отговорили на поставените въпроси, което сформира 75% обхват на изследването. Използвани са методите на описателна статистика. Резултатите са представени в графичен и табличен вид.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Съгласно програмата за контрол на бяс се извършва:

1. активен и пасивен надзор на болестта на територията на цялата страна;
2. орална ваксинация на лисици срещу болестта;
3. лабораторен контрол на оралната ваксинация;
4. ежедневни клинични прегледи през 14-дневния период и изолация на съмнителни за бяс животни;
5. спешна ваксинация на домашни и диви възприемчиви животни след констатиране на бяс.

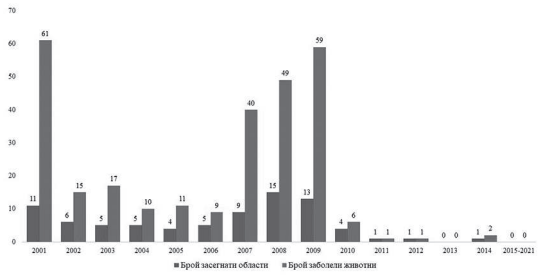
Целта на програмата е ликвидиране на болестта бяс на територията на Република България чрез орална ваксинация на лисици в 50-км ваксинална зона по северната, западната и южната сухопътна граница на страната и в 20-км ваксинална зона по поречието на река Дунав. Ваксинацията се извършва два пъти годишно през пролетта и есента (март–май и септември–ноември), чрез въздушно и ръчно разпределение на ваксинални примамки. Пролетният пик на болестта е свързан с техния репродуктивен период, а есенният е във връзка с търсенето и намирането на нови ареали от младите лисици (3).

В Табл. 1 е представена ваксинационната програма за една година съгласно програмата за превенция на бяс за 2019–2021 г. (3).

Табл. 1. Описание на използваната ваксина, схемата за приложение за една година

Площ	**57 019 км ^{2}**
Брой ваксинални дози, приложени за 1 кампания	1425475 (за 1 кампания, въздушно разпространение) 12 000 (за 1 кампания, ръчно разпространение)
Брой кампании	2 кампании годишно (пролетна и есенна)
Общ брой дози ваксина	2874950 (за 2 кампании за ръчно и въздушно разпространение)

Проследявайки разпространението на бяс за период от 10 години (2001–2021), установяваме низходяща тенденция на регистриране на случайте на бяс след въвеждане на оралната ваксинация на лисиците срещу бяс след 2009 г. (Фиг.1).



Фиг. 1. Разпределение на заболели животни по области за периода 2001–2021 г. (3).

За същия период са регистрирани общо 281 случая на заболяли животни, най-засегнати са областите Шумен – 44 случая с относителен дял 15.66%, Видин – 33 (11.74%), Търговище – 25 (8.90%), Плевен – 24 (8.54%), Монтана – 19 (6.76%), София област – 18 (6.40%), Силистра и Добрич – 16 (5.69%), Велико Търново – 15 (5.33%), Разград и Враца по 14 случая с относителен дял 4.98%. Области без регистрирани случаи на бяс са Габрово, Кърджали, Пазарджик, Пловдив, Сливен, Смолян, Стара Загора, Хасково и Ямбол. Последните 2 случая (0.71%) са регистрирани в област Благоевград през юни 2014 г., които са единствени за тази област за целия отчетен период (3).

По брой и видове, разпределението на заразените животни е представено на Фиг. 2

Според отговорите на всички обследвани ОДБХ през проследявания период от 5 години (2017–2021 г.) не е констатирано заболяването бяс по животните.

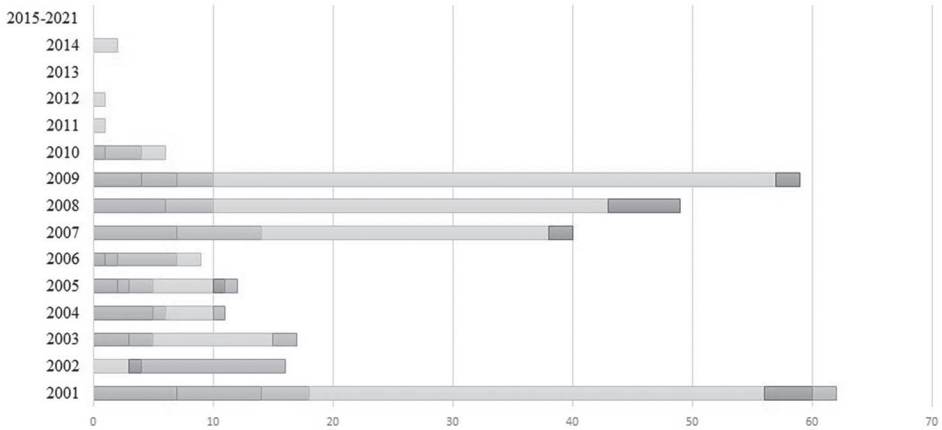
В отговор на изпълнението на програмата за профилактика в област Пазарджик през изследвания период е провеждана орална ваксинация чрез въздушно разпределение на ваксинални примамки в определени райони на територията на областта.

В област Благоевград профилактиката на бяс се осъществява чрез ежегодна орална ваксинация чрез въздушно разпределяне на ваксинални примамки. При съмнения за бяс, животното се изолира и наблюдава. В зависимост от ситуацията се преминава към евтаназия или се изчаква изходът от болестта. От животното се взима проба за установяване на заболяването и при доказване на диагнозата бяс се преминава към ваксиниране на всички животни в населеното място.

На териториията на област Русе се извършва орална ваксинация с обхват 1850 км^2, които са част от задължителния територриален обхват описан в „Националната програма за профилактика, надзор и контрол и ликвидиране на болестта бяс в Република България през 2019-2021 г.“. Лабораторният контрол на оралната ваксинация се извършва в Националния диагностичен научно-изследователски ветеринарномедицински институт (НДНИВМИ) в гр.София.

На територията на област Добрич орална ваксинация се провежда два пъти годишно – пролетен и есен. Ваксинационната програма се изпълнява от летище гр. Балчик и обхваща територииите от област Шумен, област Силистра, област Добрич и област Варна. През м. септември 2020 г., на площ от 15 495 км^2, са разпръснати 389 900 ваксинационни примамки против бяс.

На територията на област София, област Силистра, област Хасково, област Монтана, област Перник, областите Бургас, В.



	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015-2021
домашни селскостопански животни	7	0	3	5	2	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0
кучета	7	0	2	0	1	1	7	6	3	1	0	0	0	0	0
котки	4	0	0	1	2	5	7	4	3	3	0	0	0	0	0
лисици	38	3	10	4	5	2	24	33	47	2	1	1	0	2	0
чакали	4	1	0	0	1	0	2	6	2	0	0	0	0	0	0
други	2	12	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Фиг. 2. Брой и видове заразени животни за периода 2001–2021 г. (3)

Търново, Кърджали и Враца се спазват препоръките на националната програма за двукратна ваксинация пролетта (март–май) и есента (септември–ноември) чрез въздушно и ръчно разпределение на ваксинални примамки от 2009 г. до момента без прекъсване.

В област Смолян се провежда орална ваксинация на лисици на територия от 3200 км^2 чрез разхвърляне на примамки по въздушен път. Безстопанствените и диви животни със съмнение за бяс не се докосват без предпазни и защитни средства. Животното се изолира, преглежда и ваксинира за бяс и наблюдава 14 дни. Животните със съмнения за бяс или болни животни се евтанизират.

На територията на област Разград се извършва орална ваксинация чрез въздушно разпределение на ваксинални примамки само на територията на община Кубрат, която е част от 20 километровата зона от поречието на река Дунав.

В област Плевен два пъти годишно се провежда ваксинацията. Площта, която се обхваща е от оралната ваксинация е 2370 км ^{2} в доза 25 броя ваксинални примамки на 1 км^2. Не се извършва ръчно разпространение на примамките, тъй като област Плевен не е в забранената за полети зона. Ръчното разпространение на ваксиналните примамки се извършва само в предградията на гр. София и около АЕЦ Козлодуй.

На териториите на област Варна, област Търговище, област Ловеч и област Сливен според получените данни не се провежда орална ваксинация на диви животни.

ИЗВОДИ

1. На фона на 12 години (от началото на програмата за ваксинация през 2009), изпълнение на програмите за превенция на беса на територията на България е постигнат значителен спад на броя на регистрираните случаи на бяс, от 61 случая през 2001 г., 59 през 2009 г., 49 за 2008 г. и 0 регистрирани случаи след 2014 г., което определя и обема на превантивните мерки по области.
2. Според получената информация за проследения период не са установени случаи на бяс в изследваните области на територията на България, което подчертава успеха на програмите.
3. През проследения период в по-голямата част от областите превантивните мерки се прилагат частично, а останалите дори не се прилагат поради липсата на случаи на заболяването.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от проведения анализ показват, че управлението на епизоотичния процес сред животните чрез ваксинация и елиминиране на бездомни кучета е ключът на всяка съвременна програма за превенция и контрол на беса.

Към момента не се отчитат заболели животни на територията на България, но остава необходимостта от стриктно и продължително прилагане на превантивните мерки чрез съвместни действия на ветеринарни и медицински специалисти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коларова-Димитрова М. Epidemiological Characteristics of Post-exposure Prophylaxis of Rabies in Varna Region for the Period 2014-2018 Folia Medica : (Брой № 4 (62) / 31.12. 2020 doi: 10.3897/folmed.62.e51162, 777-784
2. Програма за контрол и изкореняване на болестта бяс на територията на Република България 2007 – 2011 г.; 2011г.; 2013г.; 2014г.; 2016-2018 г..
3. Програма за профилактика, надзор, контрол и ликвидиране на болестта бяс в България за периода2019–2021г.https://bfsa.bg/userfiles/files/ZJ/DPP19-21/3_0_NPBJZ%20 2019%20-%202021_12.2018%20(3).pdf
4. Abela-Ridder B, Knopf L, Martin S, Taylor L, Torres G, De Balogh K. 2016: the beginning of the end of rabies? Lancet Glob Health. 2016;4(11):e780–e781
5. Arya SC. Therapeutic failures with rabies vaccine and rabies immunoglobulin. Clin Infect Dis 1999; 29 (6): 1605.
6. Baer GM (2007) The History of Rabies. In: Jackson AC andWunner WH (eds) Rabies. 2nd edition. San Diego, pp 1–21-
7. Bögel K., Meslin F.X. Economics of human and canine rabies elimination: guidelines for programme orientation. Bulletin of the World Health Organization, 68 (3) (1990), pp. 281-291
8. Coleman P.G., Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. Vaccine, 14 (February (3)) (1996), pp. 185-186
9. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M, et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. PLoS NeglTrop Dis 2015;9:e0003709

10. Knobel D.L., Cleaveland S., Coleman P.G. et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia Bulletin of the World Health Organization, 83 (2005), pp. 360-368

11. Robardet E, Bosnjak D, Englund L, Demetriou P, Martín PR, Cliquet F. Zero Endemic Cases of Wildlife Rabies (Classical Rabies Virus, RABV) in the European Union by 2020: An Achievable Goal. Trop Med Infect Dis. 2019 Sep 30;4(4):124

12. Rupprecht CE, Hanlon CA, Slate D. Control and prevention of rabies in animals: paradigm shifts. Dev Biol (Basel). 2006;125:103-11

13. Sudarshan M.K., Mahendra B.J., Madhusudana S.N. et al. An epidemiological study of animal bites in India: results of a WHO sponsored national multi-centric rabies survey Journal of Communicable Diseases, 38 (1) (2006), pp. 32-39

14. Takayama N. Rabies: a preventable but incurable disease. J Infect Chemother. 2008; 14 (1):8–14, 36

15. Wandeler A.I. The rabies situation in Western Europe. Developmental Biology (Basel), 131 (2008), pp. 19-25

16. Wilde H, Lumlertdacha B, Meslin FX, Ghai S, Hemachudha T. Worldwide rabies deaths prevention—a focus on the current inadequacies in postexposure prophylaxis of animal bite victims. Vaccine. 2016; 34 (2):187–189

17. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2017 – conclusions and recommendations. Rabies vaccines. WER. 2017;92(48):744–6

18. World Health Organization (WHO) (2012). – Strategic framework for elimination of human rabies transmitted by dogs in the South-East Asia region. WHO Regional Office for South-East Asia, New Delh.

19. https://www.eca.europa.eu/Lists/ECADocuments/SR16_06/SR_ANIMAL_DISEASES_BG.pdf

20. https://www.cdc.gov/globalhealth/stories/human-deaths-from-canine-rabies.html

Адрес за кореспонденция:
Миглена Коларова-Димитрова
Факултет по обществено здравеопазване
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: megank@abv.bg

ИНТЕГРАТИВНА МЕДИЦИНА – ИЗГРАЖДАНЕ НА ХОЛИСТИЧЕН ИДЕЕН МОДЕЛ

Десислава Ванкова

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

INTEGRATIVE MEDICINE— DESIGNING HOLISTIC CONCEPTUAL MODEL

Desislava Vankova

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

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Интегративните подходи в медицината стават все по-популярни поради възраждането на идеите за превантивна медицина и научно доказаните клинична ефикасност и икономическа ефективност на комплементарните и алтернативни методи (КАМ). Това налага и ясно дефиниране на интегративната медицина като област. В медицинската наука моделите се създават с изследователски, образователни и здравнополитически цели.*

Цел: *Целта на настоящата публикация е да представи холистичен концептуален модел на интегративната медицина, създаден като първи етап от микс-метод проучване на интегративната медицина в образователен контекст.*

Материал и методи: *Приложено е концептуално моделиране след извършено проучване в PubMed по ключови думи: "integrative medicine", „concept", „model"; целеви качествен „content analysis" на дефиниции и модели на интегративната медицина, създадени до момента.*

Представяне на холистичен модел на интегративната медицина

Приета е следната дефиниция: „интегративната медицина е индивидуализирана и утвърждава емпатичната връзка лекар-пациент, използва балансирано всички познати терапии (конвенционални и КАМ), както и всички възможни подходи за промоция на здравето, основани на научни доказателства".

Създаденият модел включва пет взаимнодопълващи се елемента: образование, научни изследвания и доказателства, конвенционална медицина, КАМ и промоция на здраве. Моделът е дефиниран

ABSTRACT

Introduction: *Integrative approaches in medicine are becoming increasingly popular due to the health promotion revival and the evidence-based clinical efficacy and cost-effectiveness of complementary and alternative medicine (CAM). Therefore, a clear definition of the "integrative medicine" realm is fundamental. In medical science, models are created for research, educational and health policy reasons.*

Aim: *The aim is to present a holistic conceptual model of integrative medicine, created as the first stage of a mixed-methods study in an educational context.*

Materials and Methods: *Conceptual modelling is applied after a review in PubMed with keywords: "integrative medicine,", "concept", "model"; targeted qualitative content analysis of the existing definitions and models of integrative medicine.*

Presenting the Holistic Conceptual Model of Integrative Medicine

The created model includes five building blocks: medical education, evidence-based medicine, conventional medicine, CAM, and health promotion. The model is defined according to the three characteristics of integrative medicine such as philosophy, structure, and process. Three principles are synthesized that support and would ensure the sustainability of the model—coherence; heterogeneity, equality, tolerance; efficiency and effectiveness.

Conclusion: *Integrative medicine is not just a combination medicine (between CAM and conventional medicine), but a highly organized system using all possible methods for the benefit of personal and public health. Today, integrative health encompasses also the health promotion idea of "One Health" and the theory of the exposome.*

спрямо трите характеристики на интегративната медицина – философия, структура и процес. Синтезират се и три принципа, които подкрепят и биха осигурили устойчивост на модела – кохерентност; хетерогенност, равнопоставеност, толерантност; ефективност и ефикасност.

Заключение: *Интегративната медицина не е просто комбинирана медицина (съчетание между КАМ и конвенциолна медицина), а високорганизирана система, използваща всички възможни методи в полза на здравето. Днес холистичното здраве обхваща и здравнопромотивната идея „One Health" – единно здраве на хората, животните и растенията, както и теорията за „експозома", свързана с интегрираното влияние на всички фактори от околната среда върху здравето.*

Ключови думи: *интегративна наука, интегративна медицина, холистичен концептуален модел, образование, социална медицина*

Keywords: *integrative science, integrative medicine, integrative health, holistic conceptual model, education, social medicine*

УВОД

Интегративните подходи в медицината стават все по-популярни поради възраждането на идеите за промоция на здравето и научно доказаните клинична ефикасност и икономическа ефективност на комплементарните и алтернативни методи (КАМ). В медицинската наука идейните концепции се създават с изследователски, образователни и здравнополитически цели. Аксиомата, че „концепциите са родителите на практическите идеи" (1) налага създаване на идейни модели като основополагащо начало за всяко оригинално научно проучване. Още повече, че за да се даде възможност за разширяване на знанията в дадена изследователска област, концепциите трябва да бъдат изяснявани (2).

ЦЕЛ

Целта на настоящата публикация е да представи холистичен концептуален модел на интегративната медицина, създаден като първи етап от микс-метод проучване на интегративната медицина в образователен контекст. Следващите изследователски етапи бяха възможни след създаването на представената тук концепция и полученото разрешение от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицински университет – Варна (Протокол № 101/24.03.2021 г.).

Нито една концепция не бива да бъде разглеждана сама за себе си, изолирана от реалната обстановка и културната среда. Изграждането на теоретичен концептуален модел е важно, но отчитането на конкретния контекст е задължително, за да бъде съответният модел приложим и да устои на специфичните предизвикателства от външната среда. Следователно, определянето само на количествените характеристики обикновено отделя информацията от първоначалния екологичен контекст на „реалния свят" (3). Това е феноменът деконтекстуализация (4), който е пречка за цялостно изследване на която и да е концепция в съвременната наука. За създаване на „пълнокръвен" и приложим концептуален модел се прилагат не само количествени, но и качествени методи, оценяващи естествената среда (5). Точно този изследователски подход е приложен при изграждането на представения цялостен модел.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Извършено е проучване в PubMed по ключови думи: "integrative medicine", „concept", „model"; целеви качествен „content analysis" на дефиниции и модели на интегративната медицина/интегративно здраве, създадени до момента. Направен е и преглед на стратегически документи, научни разработки в базите на Световната здравна организация (СЗО) и конкретно в PAHO Virtual Health Library; на Националния институт за здраве на САЩ (NIH) и на EUROCAM.

В настоящото изследване се прилага концептуално моделиране. Създаването на концептуални модели в здравеопазването и образованието се корени в нуждата дадени социални феномени, идеи, нови подходи в практиката да бъдат по-задълбочено изучавани, развивани и прилагани (6,7). Най-общо казано, концептуалното моделиране е процес на разработване и графично представяне на модел (социален конструкт), който отразява нужди и тенденции от реалния свят. В контекста на нуждата от съвместно мултидисциплинарно решаване на съвременните обществоздравни проблеми моделът осигурява разбираемо представяне на идеята за различните заинтересовани страни (8).

ПРЕДСТАВЯНЕ НА ХОЛИСТИЧЕН МОДЕЛ НА ИНТЕГРАТИВНАТА МЕДИЦИНА

Холизмът като идея, приложима към човешкия опит, се отнася най-вече за явленията, които не са статични и се изменят във времето, тоест до процесите (9). В медицината здравето се разглежда като динамичен индивидуален и социален феномен, затова холистичните подходи са най-адекватни. Въведен е и терминът **интегративно здраве**, който включва грижа за здравето, не само за болестта, с всички възможни методи, излизайки от чисто медицинските редукционалистични подходи (10). В този смисъл определенията „холистичен" и „интегративен" могат да бъдат считани за синоними.

Днес, в условията на нарастващ болестен товар от хронични неинфекциозни заболявания, съпроводен от продължаваща COVID-19 криза, се възражда интересът както към превантивните стратегии в медицината (11,12), така и към системите и методите на комплементарната и алтернативна медицина (КАМ) (13). В предходни изследвания са терминологично изяснени и идентифицирани ключовите измерения, дефиниращи принципи и елементи на интегративната медицина (14,15,16). Приета е следната дефиниция, за да се улеснят бъдещите изследователски стъпки в областта: **„интегративната медицина е индивидуализирана и утвърждава емпатичната връзка лекар-пациент, използва балансирано всички познати терапии (конвенционални и КАМ), както и всички възможни подходи за промоция на здравето, основани на научни доказателства"**. С развитието на идеята за интегративна медицина става ясно, че емпатичната връзка лекар-пациент би трябвало да се разглежда в по-широк план, като емпатична връзка между лекуващия/консултиращия и пациента/здравия индивид.

От проучването по ключови думи „integrative medicine", „concept", „model" в PubMed бяха получени 534 резултата (пълнотекстови публикации). Установено бе, че първите публикации по темата, индексирани в PubMed, са се появили през 1980 г., като от 2010 г. експоненционално нараства броят и достига до 72 броя за 2021 г. (Oct. 2021). При допълнително филтриране с още една ключова дума „healthcare" се редуцира броят на 88 пълнотекстови публикации (първа публикация през 1996 г.), което дава възможност за пълноценно изследване.

Проучени са съществуващи вече идейни и действащи модели на интегративна медицина по света, които са възникнали в отговор на повишаващите се нужди от индивидуализирана и холистична грижа. Един от пионерите и широко възпроизвежданите впоследствие модели, наречен Planetree-модел, е създаден в Сан Франциско през 1978 г. Първоначално моделът е приложен в болнична среда, впоследствие използван и в амбулаторни условия. Най-важните характеристики на този модел са: приемане на пациента с неговото семейство и с приятелите му; поставяне на човека над технологиите; овластяване на пациентите за участие в терапевтичния процес; осигуряване на гъвкавост за индивидуализирани грижи; насърчаване на връзката с природата, с изкуството

и с всичко красиво. Други проучени модели са този на Университета в Аризона (UACIM model); Скандинавският модел за холистично здраве (The Green Healthcare Model). От друга страна, развитието на интегративните подходи в здравеопазването са и културално обусловени, т.е. пренасянето на „готови модели“ би било неподходящо, неустойчиво, а и ненужно. В национален контекст се налага адаптиране, макар че теоретичните основи са универсални и са включени в предлагания модел.

Петте ключови измерения, които трябва да се имат предвид са: 1) холистичен подход на здравето; 2) пълният спектър от интервенции, от превенция, лечение, рехабилитация до възстановяване; 3) нуждата от насочено взаимодействие между всички участници в здравеопазния процес; 4) индивидуализирана и пациент-центрична (личност-ориентирана) грижа; 5) разнообразие от модалности: конвенционални и неконвенционални (17,18,19).

В процеса на създаване на концептуалния модел бяха ясно обособени градивните елементи, които са разгледани като взаимнодопълващи се, а не като противоположности (Фиг. 1). В предлагания концептуален модел се очертават петте основни изграждащи елемента на интегративната медицина, в рамката на трите дефинирани по-долу характеристики на интегративната медицина – философия, структура и процес. Синтезират се и трите принципа, които подкрепят и биха осигурили устойчивост на модела. Петте елемента са:

1. **Медицинско образование и следдипломно обучение.** Най-важното за всеки концептуален модел е той да бъде приложим, а необходимото първостепенно условие за това са човешките ресурси, които можем условно да обособим в две групи: професионалистите, практикуващи различните методи за профилактика и лечение, и изследователите, които се занимават основно с откриване и систематизиране на научни доказателства. В тази връзка е нужно образованието (като част от основния курс или като следдипломна квалификация) да предлага програми въвеждащи медицинските специалисти както в полето на интегративната медицина, така и в теоретичните постановки на медицината, базирана на доказателства. Медицината е сравнително консервативна област и навлизането на нови идеи и концепции може да се случва само чрез натрупване на надеждни научни доказателства.
2. **Конвенционална западна медицина.** Терминът „конвенционална медицина“ се отнася за широката категория медицинска практика, чието изучаване е включено в програмите на висшите медицински училища. Конвенционалната медицина се нарича също западна медицина, биомедицина, научна медицина, алопатична медицина или съвременна медицина. Тези термини са синоними. Конвенционалната медицина е традиционната медицина за България.
3. **Комплементарната и алтернативна медицина (КАМ)** представлява разнообразие от медицински системи и терапии, основани на знания, умения и практики, извлечени от теории, философии и опит, използвани за поддържане и подобряване на здравето, както и за предотвратяване, диагностициране, облекчаване или лечение на физически и психични заболявания. КАМ-терапиите се използват главно извън конвенционалните здравни услуги, но в много страни някои терапии се приемат от или адаптират към конвенционалните здравни системи (20, 21). КАМ е динамично развиваща се научна област в Европа, а същевременно КАМ е носител на древно емпирично знание, обединяващо много традиционни терапевтични методи и системи с благоприятно въздействие върху човешкото здраве (традиционна китайска медицина, аюрведа, антропософска медицина, хомеопатия и други). Поради културални, исторически, нормативни и други причини, много термини, като „неконвенционална медицина“, „КАМ“, „традиционната и комплементарна медицина“ (T&KM), се използват в научната литература и в здравното законодателство в едно и също смислово значение. При-

маме, че те са синоними и са взаимнозаменяеми (22).

4. **Научни основи, подходи и доказателства.** Създателите на термина „медицина, базирана на доказателства“ д-р Дейвид Сакет и колектив публикуват първото определение през далечната 1996 г., което гласи: „Медицина, базирана на доказателства, е добросъвестното, ясно и разумно използване на настоящите най-добри доказателства при вземане на решения относно грижите за отделния пациент. Това означава интегриране на индивидуални клинични експертизи с най-добрите налични външни/независими клинични данни от систематизирани изследвания“ (23). С най-висока доказателствена стойност са систематичните прегледи (systematic reviews) и мета-анализите (meta-analyses). Рандомизираните контролирани проучвания (RCTs) са златен стандарт в медицината, базирана на доказателства (24).
5. **Промоция на здраве и превантивна медицина.** Областите на превантивната медицина и на промоцията на здраве споделят общите цели за насърчаване на популационното и индивидуалното здраве, предотвратяване на специфични заболявания и прилагане на съвременната епидемиология за постигане на тези цели. Предназначението на превантивната медицина като наука и практика традиционно обхваща първичните, вторични и третични нива на профилактика. Промоция на здраве е по-широко понятие. То включва както профилактиката, така и създаване на възможност на хората да повишават контрола над факторите, определящи здравето, и така да го подобряват.

Само при наличието на посочените в концептуалния модел изграждащи 5 компонента (Фиг. 1) може да се твърди, че се прилага интегративна медицина. Концептуалният модел е разработен в рамките на определените три характеристики (Фиг. 1) на интегративната медицина: философия и културни ценности/идентичност; структура и процес. Те се обуславят и взаимно допълват, образувайки същностния център на интегративната медицина.

- Интегративната медицина като философия и културни ценности: това е характеристиката, която изгражда основите и обединява петте градивни елемента. Тя поставя пациента в центъра. Философията на интегративната медицина е отворена за различни терапевтични и профилактични модалности, стига те да помагат и да посрещат физическите, емоционални и духовни нужди на пациента (25). Централната идея е да се осигури рамка за ефективна индивидуализирана медицинска помощ.
- Интегративната медицина като структура е хетерогенна, но осигурява обединяваща не-йерархична платформа в полза на здравето.
- Интегративната медицина като процес включва вътрешната динамика, осъществяването на уникалното общуване на професионалистите в областта на интегративната медицина с потребителите, търсещи превантивни услуги, или с пациентите. Интегративната медицина свързваме с развитието на различните форми на екипно-ориентирани медицински практики в контекста на западните здравни системи.

Всеки модел трябва да следва и определени основополагащи (изначални) идеи или организиращи принципи (Фиг. 1), за да бъде практически приложим и устойчив. Настоящият модел на интегративната медицина също следва конкретни принципи, които биха гарантирали еволюционно развитие:

- Кохерентност – в основата на здравето лежи принципът на взаимодействие и взаимозависимост между всяка клетка, тъкан и орган. В настоящия концептуален модел този принцип означава въведени стандарти и съгласуваност между всички изграждащи елементи както между различните специалисти – конвенционални и неконвенционални, така и между пациент-лекар. Принципът включва и съгласуване с нормативните документи, стандарти за обучени на регулираните специалности, лицензии и др., което е гаранция за компетентност на сертифицираните специалисти.
- Хетерогенност, равнопоставеност, толерантност – интегративната медици-

на е хетерогенна област по отношение на методи. Красотата е в разнообразието; равнопоставеност и равностойност – лексикалното значение на думата „интеграция“ означава събиране на равнопоставени компоненти в общо тяло или структура.

- Ефективност и здравна резултатност – съчетание между икономическа ефективност, здравна ефикасност, безопасност и устойчивост на резултатите, т.е. трайно подобряване на качеството на живот и на благополучието. Оползотворяване на целия потенциал на общественото здравеопазване и на научните постижения във всички области, включително и на високите технологии (нанотехнологии, биомедицински технологии, клинично инженерство, изкуствен интелект).

Ясно е, че стратегическото прилагане на модела е необходимо да бъде обезпечено с финансов ресурс, който е както публичен, така и частен. Публичните и частните инвестиции в науката са взаимносвързани, но най-важното е да се финансира според търсенето и предлагането, и постигнатите превантивни и терапевтични резултати. Моделът за приложение на интегративната медицина е доказано икономически ефективен, съчетан с удовлетвореност и добри здравни резултати (26).

ДИСКУСИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиницисти и изследователи все почесто използват термина „интегративна медицина“, за да изразят едновременното прилагане на КАМ с конвенционална медицина. Интегративната медицина, обаче, не е просто комбинирана медицина (съчетание между КАМ и конвенционална медицина), а представлява високоорганизирана система, чиято първостепенна цел е опазване здравето на пациентите, като се използват както конвенционалните, така и КАМ методите в контекста на подкрепяща и ефективна връзка между лекар и пациент (27). Добрите примери за успешно приложени интегративно медицински модели са вече факт както в САЩ

Фиг. 1. Холистичен концептуален модел на интегративната медицина – характеристики, градивни елементи, принципи.

(28), така и в Европа (в регион Тоскана, Италия) (29). Тези модели са проучени при изграждането на предлагания модел, но е ясно че той ще има по-скоро кумулиращ ефект целящ бъдещо развитие, отколкото да окаже моментално и директно влияние върху политиките в здравеопазването.

Все повече се говори за интегративно здравеопазване, отколкото за интегративна медицина (30), защото чисто клиничните подходи към здравето изключват холизма, а той е в основата на развитието на ефективната здравна грижа, както и на идеите представени в настоящата публикация. Академичната точност налага използването на термина „здравеопазване“ в противовес на потесния фокус върху „медицина“, защото интегративното здравеопазване отразява социалните нужди и осигурява целия континуум от грижи, лечение и превенция. Днес холистичното здраве обхваща и интегративната идея „One Health” – единно здраве на хората, животните и растенията (31). “One Health“ е глобално движение, което признава фундаменталната връзка между околната среда и здравето на хората и животните (32). Подходът „One Health“ насърчава съвместните координирани усилия на много експерти, които работят в областта на здравето (учени, еколози, лекари, ветеринарни лекари, агрономи и други), които работят в областта на промоция на здравето на хората, животните и на растителния свят. В подкрепа на холистичните подходи към здравето е и теорията за „експозома“ (33), която е практическа възможност да се изучава интегрираното влияние на всички фактори от околната среда върху здравето. За да се осъществи на практика преходът към интегративно здравеопазване, са необходими не само нови модели на грижа, но и създаване на стимули (финансови и морални) потенциращи ангажимент за промоция на здравето и холистичен мениджмънт на болестите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Де Боно Е. Как да притежаваме красив ум, Locus: София. 2009.
2. Maggmetti M, Gilardi F, Radaelli CM. Designing research in the social sciences. Sage. 2003.
3. Moghaddam FM, Walker BR, Harre R. Cultural distance, levels of abstraction, and the advantages of mixed methods. In: Tashakkori, A.; Teddlie, C., editors. Handbook of mixed methods in social and behavioural research, pp. 111-134, SAGE; Thousand Oaks: CA, 2003.
4. Viruel-Fuentes EA. Beyond acculturation: Immigration, discrimination, and health research among Mexicans in the United States. Social Science & Medicine, 2007. 65:1524–1535.
5. Gelo O. Braakman D. Benetka G. Quantitative and qualitative research: Beyond the debate. Integrative Psychological & Behavioral Science, 2008. 42:266–290.
6. van Ryn M, Heaney CA. What’s the Use of Theory? Health Education Quarterly. 1992;19(3):315-330.
7. Green LW, Kreuter MW. Health promotion planning: An educational and ecological approach, McGraw-Hill: New York. 1993.
8. Brady S, Brubaker L, Fok CS, et al., Development of Conceptual Models to Guide Public Health Research, Practice, and Policy: Synthesizing Traditional and Contemporary Paradigms. Health Promotion Practice; 2020. 21(4):510-524.
9. Smuts JC. Holism and Evolution, ed. Macmillan and Co., London, 1927. free download at https://archive.org/details/holismandevoluti032439mbp, accessed 04.2021.
10. Wayne J. Developing an Integrative Health Model: Who, What, and How, 2017. https://drwaynejonas.com/, accessed 14.10.2020.
11. Leavell HR, Clark EG. Preventive Medicine for the Doctor in His Community. 3-d ed., New York: McGraw-Hill Book Company. 1965.
12. Rose GA. The strategy of preventive medicine. Oxford University Press: Oxford. 1992.
13. Капинчева И., Ванкова Д. Европейската концепция “комплементарна и алтернативна медицина“ (КАМ) – история, същност и място в общественото здравеопазване, Социална медицина, 2018. брой 2, стр. 18-22.
14. Ванкова Д. Интегративната медицина - исторически и идейни измерения, Асклепий, 2019, XV (XXXIV), pp. 39-47.
15. 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.
16. Vankova D., Kapincheva I, Kerekovska A. Introducing and Investigating Integrative Medicine in Education, Published in:

EDULEARN2021 Proceedings, pp. 780-784, Publication year: 2021, ISBN: 978-84-09-31267-2

17. Academic Consortium of Integrative Medicine and Health (ACIMH/IMConsortium), 1999. https://imconsortium.org/, accessed 01.2020.

18. Berwick D. Models of Care, in Integrative Medicine and the Health of the Public: A Summary of the February 2009 Summit, p. 57.

19. WCIMH, Берлинската декларация в подкрепа на практикуването и развитието на интегративната медицина приета на Световния конгрес по интегративна медицина през 2017, Berlin Agreement, Version April 16, 2017.

20. Капинчева И. Комплементарна и алтернативна медицина – развитие и място в българското здравеопазване, Дисертация за придобиване на научна степен „доктор по медицина“, МУ-Варна, 2021.

21. Vankova, D., Kapincheva, I., Investigating the sociodemographic profile and health-related outcomes of chronically ill homeopathic patients: results from an observational multicentered study in Bulgaria, BMC Public Health. 2019, 19: 1648.

22. Капинчева И, Ванкова Д. Развитие на комплементарната и алтернативна медицина в България - представяне на микс-метод проучване, Известия на Съюза на учените - Варна. Серия медицина и екология. 2‘2020; 25:40-46.

23. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn’t, BMJ. 1996;312(7023):71

24. Donald A, Greenhalgh T. A Hands-on Guide to Evidence Based Healthcare: Practice and Implementation, Blackwell Science, Oxford. 2000.

25. Benzon HT, James P, Rathmell et al., eds., Practical Management of Pain, Chapter 49 “Integrative Approaches to Pain Management” by Delia Chiaramonte et al., 2014. Pages 658-668.e3, 5th Edition, Elsevier Ltd.

26. 13th ECIM, 2021. The 13th European Congress for Integrative Medicine, https://www.ecimcongress.com/welcome, participating, accessed 5-7 Nov. 2021.

27. Bell I, Caspi O, Schwartz GER, Grant K, Gaudet T, Rychener D, Maizes V, Weil A. Integrative medicine and systematic outcomes research: Issues in the emergence of a new model for primary health care. 2002. Arch Int Med 162:133-140.

28. UACIM, 2021. https://integrativemedicine.arizona.edu/about/definition.html, достъпено 10.2021.

29. EP, 2017. EPDG for Internal Policies: Policy Department A: Economic and Scientific Policy; Workshop: Complementary and Alternative Therapies for Patients Today and Tomorrow, Study for the ENVI Commettee: European Parliament. IP/A/ENVI/2017-10 November 2017, PE 614.180, p. 19.

30. Nikolai T. Integrative Medicine - the Best of Two Worlds, Health Working group (ENVI) Webinar “Benefits and results of Complementary & Integrative Medicine Therapies” - 11 October 2021, WebEx virtual room, European Parliament event, 2021.

31. FAO, One Health, http://www.fao.org/one-health/en/, accessed 08.2021.

32. CDC, NCEZID, One Health Office Fact Sheet, Content source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. 2020. https://www.cdc.gov/onehealth/, accessed 08. 2021.

33. Vrijheid M. The exposome: A new paradigm to study the impact of environment on health. Thorax, 2014. Sep; 69(9):876-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204949. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24906490.

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

ОЦЕНКА НА СПЕЦИФИЧНИЯ КАРИОЗЕН РИСКОВ ПРОФИЛ НА ПАЦИЕНТИ С ФИКСИРАНА ОРТОДОНТСКА ТЕХНИКА

Елена Димова

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

ASSESSMENT OF THE SPECIFIC CARIES RISK PROFILE OF PATIENTS WITH FIXED ORTHODONTIC TECHNIQUE

Elena Dimova

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

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Ортодонтската терапия крие риск от усложнения. Литературата показва, че зъбният кариес е най-честото усложнение, открито от ортодонти. Фиксираните апарати могат допълнително да предразполагат, инициират или усилват този процес, тъй като ограничават слюнчения ток и самопочистването и осигуряват места за задържане на хранителни остатъци.*

Цел: *Цел на настоящото изследване е да се направи оценка на специфичния кариозен рисков профил на пациенти с фиксирана ортодонтска техника.*

Материал и методи: *Изследвани са 246 пациенти: 123 – клинична група (пациенти, провеждащи ортодонтско лечение с фиксирана техника) и 123 – контролна група (пациенти, които са посетили денталния кабинет по друга причина), за период от 2 години. С цел получаване на достоверни резултати, пациентите, включени в изследването, са равномерно разпределени по пол и възраст между двете групи.*

Резултати: *Мъжкият пол е рисков за висок риск от кариес (OR=2.25 (1.04–4.85); p<0.05). Установи се, че има съществена разлика в кариес риска според продължителността на лечението с фиксирана ортодонтска техника (p<0.001). От гледна точка на етапите на проследяване също се установи съществена разлика по отношение на риска от кариес (p<0.001). Липсата на сътрудничество на пациента по време на ортодонтското лечение се свързва с висок риск от кариес. Липсата на сътрудничество увеличава риска над 7 пъти при*

ABSTRACT

Introduction: *Orthodontic therapy carries a risk of complications. The literature shows that dental caries is the most common complication found by orthodontists. Fixed appliances can further predispose, initiate or intensify this process, as they limit salivary flow and self-cleaning, and provide places to retain food debris.*

Aim: *The aim of the present study is to assess the specific carious risk profile of patients with fixed orthodontic techniques.*

Materials and Methods: *A total of 246 patients: 123—clinical group (patients undergoing orthodontic treatment with a fixed technique) and 123—control group (patients who visited the dental office for another reason), were studied for a period of 2 years. In order to obtain reliable results, the patients included in the study were evenly distributed by sex and age between the two groups.*

Results: *Male gender was linked to a high caries risk (OR=2.25 (1.04–4.85); p<0.05). It was found that there is a significant difference in caries risk according to the duration of treatment with a fixed orthodontic technique (p<0.001). From the point of view of the follow-up stages, a significant difference was also found in terms of caries risk (p<0.001). The lack of cooperation of the patient during orthodontic treatment was associated with a high risk of caries. Lack of cooperation increased the risk of caries more than 7 times during orthodontic treatment (OR=7.56 (3.17–17.97); p<0.001).*

Conclusion: *The high caries risk profile of patients with fixed orthodontic technique includes male gender, metal braces, long-term treatment, and lack of cooperation.*

провеждане на ортодонтско лечение (OR=7.56 (3.17-17.97); p<0.001).
Заключение: *Високия рисков кариозен профил на пациенти с фиксирана ортодонтска техника включва мъжки пол, метални брекети, продължително лечение и липса на сътрудничество.*

Ключови думи: *фиксирана ортодонтска техника, кариозни лезии, рисков профил*

Keywords: *fixed orthodontic technique, caries lesions, risk profile*

Бялата кариозна лезия се определя като „подповърхностна порьозност на емайла, вследствие процеса на деминерализацията му", като нейното формиране е началният стадий на кариозния процес (10, 22, 33). Лезиите изглеждат бели поради загубата на транспарентност на емайла. Обикновено липсва кавитация, но емайловата повърхност може да се усети по-грапава от нормалната, което се установява прокарвайки върху нея гърба на сондата или чрез използване на сонда с атравматичен връх. Терминът white spot lesion (WSL) се определя от Fejerskov и колектив като „първи признак на кариесна лезия върху емайла, който може да бъде открит с просто око" и е използван заедно с термина: начален кариес (caries incipiens) (12).

Белите кариозни лезии могат да се образуват в рамките на 4 седмици след началото на ортодонтско лечение с фиксирана техника (6,18). Много често се съобщава за наличие на бели, непрозрачни области на деминерализация върху вестибуларните повърхности на зъбите след отстраняване на фиксираните ортодонтски апарати (29).

В научната литература се съобщава, че разпространението на белите кариозни лезии варира от 2% до 96% (14,23,24,26). Този широк диапазон вероятно се дължи на противоречивите дефиниции на белите кариозни лезии в различните проучвания. Чувствителността при определянето на лезиите зависи от метода на изследване. Проучвания, използващи количествена флуоресценция, индуцирана от светлината (QLF), отчитат по-високо разпространение на лезиите, отколкото проучвания, при които тези лезии се определят визуално (4).

Съобщава се, че разпространението на WSL преди ортодонтско лечение варира от 15.5% до 40%, (2,14,19) като се има предвид, че повечето проучвания докладват, че честотата на нови клинично установими бели кариозни лезии, възникващи по време на ортодонтско лечение, варира между 30% до 70% от пациентите (2,11,24,26,31,35).

Горните зъби са най-често засегнати – в най-голяма степен страничните резци, следват кучешките зъби, премоларите и централните резци (2,6,14). При ортодонтското лечение с фиксирана техника всички зъби са потенциално изложени на риск от развитие на бели кариозни лезии.

Според едно съвременно проучване разпространението на белите кариозни лезии е 38% за пациентите, които са от 6 месеца на ортодонтско лечение с фиксирана техника, и 46% при пациенти, които са лекувани от 12 месеца (35). Друго проучване на Boersma и екип (4) установява, че при 97% от пациентите с фиксирани ортодонтски апарати се установяват една или повече бели кариозни лезии.

С течение на годините много проучвания оценяват разпространението и честотата на този проблем. Широкият диапазон се дължи главно на трудността при разграничаването между WSL и лезиите, които са в резултат от свръхдиагностика, или лезии с различна от деминерализацията етиология (21).

Многобройни проучвания показват, че приблизително една трета от пациентите, получаващи фиксирана ортодонтска терапия, развиват видими кариозни лезии. През 2012 г. Lucchese и Gherlone, използвайки клинично изследване на всеки зъб, определят, че 40% от пациентите са имали поне една видима лезия след 6 месеца ортодонтско лечение (21). Според актуално проучване за раз-

пространението на белите кариозни лезии, проведено чрез интраорални снимки, такива са отчетени при 23% от изследваните пациенти (17).

Следвайки този преглед, други проучвания изследват честотата на зъбните лезии с широк диапазон от 4.2% до 88% (1,8) и от 13% до 85% от пациентите (13,15). Трудно е да се направят категорични заключения поради различията в дизайна на изследването, метода за оценка на лезиите и използването на различни клинични индекси за оценка на WSL.

Посочва се, че промяната може да се дължи на разликите в употребата на различните елементи, които са част от ортодонтската апаратура по време на изследването, например намаляване на използването на ортодонтските пръстени. В миналото при използването на тези елементи от фиксираната техника, първите молари на горна и долна челюст са спрягани за едни от най-засегнатите от начални лезии зъби (27).

През последното десетилетие е установено, че горните латерални резци са най-често засегнатите зъби, следвани от долните канини, а след това и първите премолари на долна челюст. Няколко изследвания докладват, че при тези зъби вероятността да развият бели кариозни лезии е значителна (17,21,27). Lucchese и Gherlone установяват, че най-често срещаните места за развитие на белите кариозни лезии са първите долни молари – 30% от пациентите, следвани от горните латерални резци – 29% от пациентите (21). Julien и колектив докладват, че горните латерални резци са най-податливи на развитие на бели петна, последвани от горни и долни канини (17). Горните странични резци се смятат за по-податливи, защото площта между основата на брекета и гингивалния ръб на тези зъби е по-малка, за разлика от всеки друг зъб, което затруднява механичния плаков контрол (17,27). Tufekci и сътрудници заключават в своето клинично проучване, че се наблюдава рязко увеличение на броя на тези лезии през първите 6 месеца от лечението, което продължава да расте с по-бавна скорост до 12 месеца, поради което в първите месеци на лечението се препоръчва критична оценка на оралната хигиена (35). Lovrov и колеги (26) установяват, че най-често са засегнати от бели кариозни лезии премоларите, последвани от кучешките зъби и резци, а най-рядко тези лезии се наблюдават при моларите (19). Gorelick и колеги наблюдават повишена честота на белите кариозни лезии при латералните странични резци и кучешките зъби (14).

Белите кариозни лезии нарушават естетическия вид на пациента и е необходимо да се търсят ефективни методи за тяхното повлияване. Важно е както за пациента, така и за лекаря по дентална медицина, да прилагат ефективна превенция срещу белите кариозни лезии и възпалението на зъбодържащия апарат, което би могло да компрометира както естетиката, така и функцията, а с това и самочувствието на пациента.

ЦЕЛ

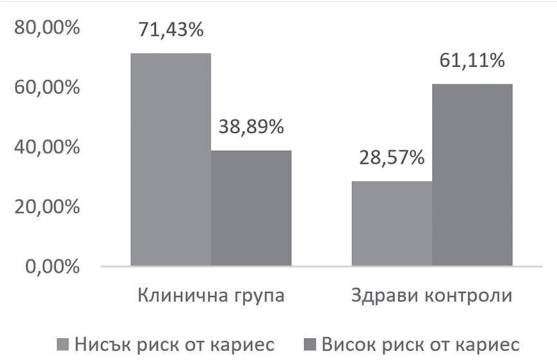
Цел на настоящото изследване е да се направи оценка на специфичния кариозен рисков профил на пациенти с фиксирана ортодонтска техника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 246 пациенти: 123 – клинична група (пациенти, провеждащи ортодонтско лечение с фиксирана техника) и 123 – контролна група (пациенти, които са посетили денталния кабинет по друга причина), за период от 2 години. С цел получаване на достоверни резултати, пациентите, включени в изследването, са равномерно разпределени по пол и възраст между двете групи. Данните са обработени с SPSS v. 20.0, като са използвани дисперсионен, вариационен, сравнителен и корелационене анализи и анализ за оценка на риска (OR). За ниво на значимост приемаме $p<0.001$.

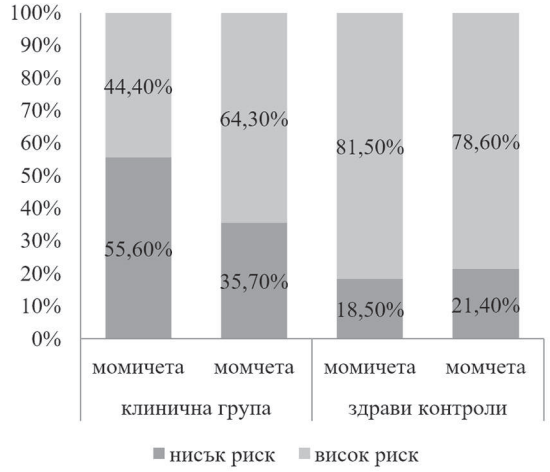
РЕЗУЛТАТИ

Според кариозния рисков профил децата от изследваните групи се делят на две групи: деца с нисък риск от кариес и деца с висок риск от кариес. Децата от контролната група имат по-голям относителен дял на високия риск от кариес (съответно 61.11% с висок риск и 28.57% с нисък риск), докато при децата, лекувани с фиксирана ортодонтска техника, също преобладава по-високият риск от кариес, но е със значително по-нисък относителен дял, отколкото при контролите (съответно 71.43% са с висок риск към 38.89% с нисък риск) ($p<0.001$) (Фиг. 1).



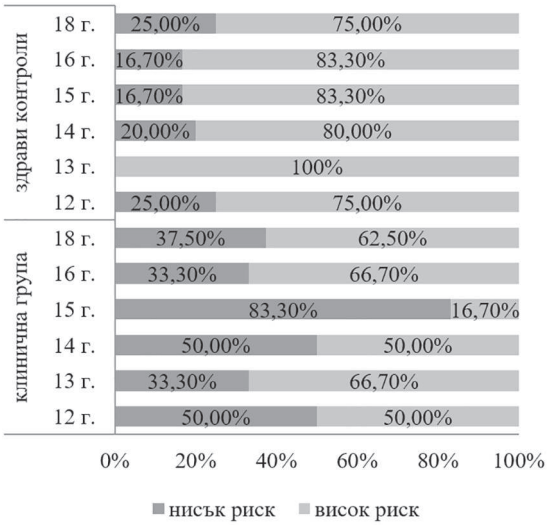
Фиг. 1. Разпределение според риска от кариес и изследваните групи

При оценката на връзката на риска от кариес с пола на децата в двете изследвани групи се установи, че има съществена разлика между пола в клиничната група (p=0.028) (Фиг. 2). Може да се каже, че мъжкият пол е с по-висок риск от кариес OR=2.25 (1.04-4.85); p<0.001).



Фиг. 2. Риск от кариес според пола и изследваната група

Съществена разлика в риска от кариес се установи и по отношение на възрастта на изследваните деца в клиничната група (p=0.029), където само при децата на възраст 15 г. преобладава относителният дял на ниския риск от кариес (83.3%), докато при децата във възрастовата група 13 г., 16 г. и 18 г. преобладава относителният дял на високият риск от кариес, а при останалите разпределението е равномерно. При децата от контролната група преобладава относителният дял на високия риск от кариес във всички възрасти (Фиг. 3).



Фиг. 3. Риск от кариес според възрастта и изследваната група

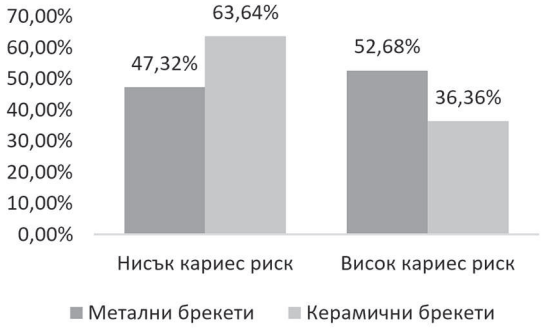
Установи се, че има съществена разлика в риска от кариес според продължителността на лечението с фиксирана ортодонтска техника (p<0.001). Децата с продължителност 11.05 мес. ±7.7 мес. имат нисък риск от кариес, докато децата със средна продължителност на лечението 19.71 мес. ±8.82 мес. имат висок такъв.

От гледна точка на етапите на проследяване също се установи съществена разлика по отношение на риска от кариес (p<0.001). На първия месец от поставянето на брекетите се наблюдава висок относителен дял на децата с нисък риск от кариес (76.5%), докато на 6-и месец и по време на ретенционната фаза преобладават децата с висок риск (съответно 61.5% на 6-тия месец и 81.8% за ретенционата фаза).

Беше установена и силна зависимост между риска от кариес и етапите на проследяване (r=0.489; p<0.001), която показва, че рискът се увеличава в процеса на лечение.

Въпреки че не се установи съществена разлика в риска от кариес според вида на използваните брекети, може да се каже, че употребата на метални брекети носи малко по-висок риск (съответно 52.68% за метални брекети и 36.36 % за керамични брекети) (Фиг. 4).

Липсата на сътрудничество на пациента по време на ортодонтското лечение се свързва с висок риск от кариес, като се установява съществена разлика (p<0.001) и умерена зависимост (r=0.437; p<0.001). Липсата на съ-



Фиг. 4. Риск от кариес според вида на брекетите

Фиг. 5. Риск от кариес според сътрудничеството на пациента

трудничество увеличава риска от кариес над 7 пъти при провеждане на ортодонтско лечение (OR=7.56 (3.17-17.97); p<0.001) (Фиг. 5).

От пациентите с добро сътрудничество 65.38% са с нисък риск от кариес, а 34.62% – с висок. При несътрудничещите пациенти относителният дял на високия риск от кариес е значителен (съответно 80% са във висок кариес риск, а 20% са в нисък).

На Фиг. 6 е представен пациент с фиксирано ортодонтско лечение с продължителност 18 мес., който не сътрудничи в процеса на лечение и има лоша орална хигиена, не

Фиг. 6. Пациент с бели кариозни лезии по Gorelick index 3 и висок риск от кариес

провежда прегледите по график, в резултат на което е с висок риск от кариес и развит гингивит.

ДИСКУСИЯ

Ортодонтската терапия крие риск от усложнения. Литературата показва, че зъбният кариес е най-честото усложнение, открито от ортодонти. Фиксираните апарати могат допълнително да предразполагат, инициират или усилват този процес, тъй като ограничават слюнчения ток и самопочистването и осигуряват места за задържане на хранителни остатъци (5). Прекомерното апликиране на адхезив около ортодонтските брекети също създава предпоставки за бактериалната колонизация. Неръждаемата стомана се характеризира с високо повърхностно напрежение, което предразполага към акумулация на повече зъбна плака върху повърхността на брекетите (3). След поставянето на апаратите се наблюдават промени в зъбната плака: увеличаване на количеството натрупани хранителни остатъци, *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus* и по-ниско плаково pH (5).

Трудностите при отстраняване на зъбната плака от областта на брекета и повишеното натрупване на биофилм увеличават риска от развитие на деминерализация върху вестибуларната повърхност на зъбите (7), т.е. в областта, където кариесът обикновено не се развива при пациенти без ортодонтско лечение. Недостатъчната хигиена на устната кухина води до създаването на метаболитно активен биофилм, който нарушава баланса между процесите деминерализация и реминерализация, което води до образуване на бели кариозни лезии. Настоящите резултати доказват, че освен недостатъчната орална хигиена, рисков фактор за образуването на кариозни лезии е и липсата на сътрудничество от страна на пациента по време на ортодонтското лечение. Ранната лезия на емайла (лезия тип бяло петно, начеваща лезия) е обратима форма на кариес. Има вид на бяло или кафяво петно по повърхността на зъба. Характеризира се с подповърхностна деминерализация. Промените в рефракционния индекс на деминерализирания емайл са причина за неговия видим опацитет (5,28). Различията в индекса на пречупване на светлината (RI) на емайла (1.62), водата (1.33) и въз-

духа (1.0) се отличават при визуално изследване. По този начин е възможно клинично да се оцени степента на деминерализация (12). По-малка степен на деминерализация се доказва от нейната визуализация само след подсушаване, а деминерализация в значителна степен е видима и без подсушаване (5).

Характерни промени при пациентите, лекувани с фиксирана ортодонтска техника, са описани още през 70-те години на миналия век, когато Zachrisson BU и Zachrisson S. изследват група пациенти, подложени на терапия с фиксирани апарати, за да определят връзката между интензитета на кариеса и оралната хигиена по време на лечението (36). В повечето случаи лезиите представляват тънка лентовидна лезия, заобикаляща основата на брекета или простираща се между брекета и ръба на гингивата (28). Подобна визуализация на началната лезия се наблюдава и в настоящото изследване. Лезиите са с правилна форма, рязко отграничени от околния емайл и се появяват асиметрично на места, за които е характерно трудност в изпълнението на орално-хигиенните процедури (около брекетите, ръба на гингивата и в областта на лигатури, дъги, канюли и др.) (32, 34).

Образуването на кариозните лезии на емайла отнема най-малко 6 месеца (9, 21). Възможно е те да бъдат клинично видими след 4 седмици от началото на ортодонтското лечение (21, 28). В клинични условия, според литературата, през първите 6 месеца на ортодонтската терапия се наблюдава бързо нарастване на броя на лезиите (3,28). Увеличаването на броя и тежестта на белите кариозни лезии с продължителността на ортодонтското лечение се доказва и в настоящото изследване.

Широко препоръчваният основен метод за диагностика на кариозните лезии, ограничени в емайла, обикновено е визуалното изследване (25,30) с използването на Международната система за откриване и оценка на кариес (ICDAS) (16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разпространението на белите кариозни лезии е силно вариабилно. То е обект на научен интерес от редица авторски колективи.

Високият рисков кариозен профил на пациенти с фиксирана ортодонтска техника включва мъжки пол, метални брекети, продължително лечение и липса на сътрудничество.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alabdullah M, Nabawia A, Ajaj M, Saltaji H et al. Effect of fluoride-releasing resin composite in white spot lesions prevention: a single-centre, split-mouth, randomized controlled trial. Eur J Orthod. 2017;39(6):634-640
2. Artun J, Brobakken BO. Prevalence of carious white spots after orthodontic treatment with multibonded appliances. Eur J Orthod 1986;8(4):229–34
3. Benson, P.E.; Parkin, N.; Dyer, F.; Millett, D.T.; Furness, S.; Germain, P. Fluorides for the prevention of early tooth decay (demineralised white lesions) during fixed brace treatment. In Cochrane Systematic Review—Intervention Version Published; John Wiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2013
4. Boersma JG, van der Veen MH, Lagerweij MD, et al. Caries prevalence measured with QLF after treatment with fixed orthodontic appliances: influencing factors. Caries Res 2005;39(1):41–7
5. Chang, H.S.; Walsh, L.J.; Freer, T.J. Enamel demineralization during orthodontic treatment. Aetiology and prevention. Aust. Dent. 1997, 42, 322–327
6. Chapman J, Roberts E, Eckert G et al. Risk factors for incidence and severity of white spot lesions during treatment with fixed orthodontic appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010; 138: 188–194
7. Chin, M. Biofilms in Orthodontics. Ph.D. Thesis, Groningen Rijksuniversiteit, Groningen, The Netherlands, 2007
8. Dalessandri D. Reduction in incidence of white spot lesions with lingual appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2016;149(1):7-8
9. Ekanayake, L.S.; Sheiham, A. Reducing rates of progression of dental caries in British schoolchildren. A study using bitewing radiographs. Br. Dent. J. 1987, 163, 267–269
10. Eltayeb M, Ibrahim Y, El Karim I et al. Distribution of white spot lesions among orthodontic patients attending teaching institutes in Khartoum. BMC Oral Health. 2017;17(1):88-92
11. Enaia M, Bock N, Ruf S. White-spot lesions during multibracket appliance treatment: a challenge for clinical excellence. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011;140(1):e17–24

12. Fejerskov O, Nyvad B, Kidd E. Clinical and histological manifestations of dental caries. In Fejerskov O, Kidd EAM, editors. Dental Caries. The disease and its clinical management. Copenhagen: Blackwell Munksgaard; 2003. pp. 71-99

13. Fornell C, Skold-Larsson K, Hallgren A et al. Effect of a hydrophobic tooth coating on gingival health, mutans streptococci and enamel demineralization in adolescents with fixed orthodontic appliances. Acta Odontologica Scandinavica, 2002; 60; 37-41

14. Gorelick L, Geiger AM, Gwinnett AJ. Incidence of white spot formation after bonding and banding. Am J Orthod 1982;81(2):93–8

15. Heinig N, Hartmann A. Efficacy of a sealant: study on the efficacy of a sealant (Light Bond) in preventing decalcification during multibracket therapy. Journal of Orofacial Orthopedics, 2008, 69, 154-67

16. International Caries Detection and Assessment System Coordinating Committee. Available online: https://www.icdas.org (accessed on 1 October 2020)

17. Julien K, Buschang P, Campbell P. Prevalence of white spot lesion formation during orthodontic treatment. Angle Orthod. 2013;83: 641–7

18. Khoroushi M, Kachuie M. Prevention and treatment of white spot lesions in orthodontic patients. Contemp Clin Dent 2017;8: 11-9

19. Lovrov S, Hertrich K, Hirschfelder U. Enamel demineralization during fixed orthodontic treatment—incidence and correlation to various oral-hygiene parameters. J Orofac Orthop 2007;68(5):353–63

20. Lucchese A, Gherlone E. Prevalence of white-spot lesions before and during orthodontic treatment with fixed appliances. Eur J Orthod. 2013;35: 664–8

21. Lucchese A, Gherlone E. Prevalence of white-spot lesions before and during orthodontic treatment with fixed appliances. European journal of orthodontics. 2012 Oct 8;35(5):664-8

22. Manuelli M, Marcolina M, Nardi N et al. Oral mucosal complications in orthodontic treatment. Minerva Stomatol. 2019;68(2):84-8

23. Mitchell L. Decalcification during orthodontic treatment with fixed appliances—an overview. Br J Orthod 1992;19(3):199–205

24. Mizrahi E. Enamel demineralization following orthodontic treatment. Am J Orthod 1982;82(1):62–7

25. Nyvad, B.; Machiulskiene, V.; Baelum, V. Construct and predictive validity of clinical caries diagnostic criteria assessing lesion activity. J. Dent. Res. 2003, 82, 117–122

26. Ogaard B, Rolla G, Arends J, ten Cate JM. Orthodontic appliances and enamel demineralization. Part 2. Prevention and treatment of lesions. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1988;94(2):123–8

27. Øgaard B. Prevalence of white spot lesions in 19-year-olds: a study on untreated and orthodontically treated persons 5 years after treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop.1989; 96: 423-7

28. Øgaard B. White spot lesions during orthodontic treatment: mechanisms and fluoride preventive aspects. Seminars in Orthod 2008; 14(3): 183-93

29. O'Reilly M, Featherstone J. Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: an in vivo study. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1987; 92(1): 33-40

30. Pitts, N.B. Modern concepts of caries measurement. J. Dent. Res. 2004, 83, 43–47

31. Richter AE, Arruda AO, Peters MC, Sohn W. Incidence of caries lesions among patients treated with comprehensive orthodontics. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011;139(5):657–64

32. Russell A. The differential diagnosis of fluoride and nonfluoride enamel opacities. J Public Health Dent 1962; 21:143-146

33. Sangamesh B, Kallury A. Iatrogenic effects of orthodontic treatment – Review on white spot lesions. Int J Sci Eng Res 2011; 2(1):16-21

34. Summitt, J.B.; Robbins, J.W.; Schwartz, R.S. Fundamentals of Operative Dentistry: A Contemporary Approach, 3rd ed.; Quintessence Publishing: Hanover Park, IL, USA, 2006; Chapter 1; pp. 2–4

35. Tufekci E, Dixon JS, Gunsolley JC, Lindauer SJ. Prevalence of white spot lesions during orthodontic treatment with fixed appliances. Angle Orthod 2011;81(2):206–10

36. Zachrisson, B.U.; Zachrisson, S. Caries incidence and orthodontic treatment with fixed appliances. Scand. J. Dent. Res. 1971, 79, 183–192

Адрес за кореспонденция:

Елена Димова
Факултет по дентална медицина
Медицински университет – Варна
бул. Цар Освободител 84
9002 Варна
e-mail: heleanor@abv.bg

МЕКОТЪКАННИ ПРОМЕНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОМЕНЕН ВЕРТИКАЛЕН РАЗМЕР НА ОКЛУЗИЯТА

Десислава Константинова[1], Анна Ненова-Ногалчева[2]

[1]Дентално материалознание и пропедевтика на протетичната дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна
[2]Катедра по орална хирургия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

SOFT TISSUE ALTERATIONS IN PATIENTS WITH REDUCED HEIGHT OF THE OCCLUSION

Desislava Konstantinova[1], Anna Nenova-Nogalcheva[2]

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

РЕЗЮМЕ

Въведение: *В областта на денталната медицина съществува нарастващ интерес към лицевата естетика, която се превръща в една от целите на съвременното протетично лечение. Мекотъканният профил е многократно изследван от учените, защото заема първостепенно място в изграждане на естетичен облик на лицето.*
Цел: *Да се изследва мекотъканния профил при пациенти с намалена височина на оклузията.*
Материал и методи: *Бяха изследвани 20 пациенти, разделени в две групи. Първата група включваше 11 изцяло обеззъбени пациенти, а втората група включваше 9 пациенти, които имаха естествени съзъбия, но с начална или средно изразена степен на абразия. Всички пациенти бяха изследвани по два показателя: 1. изпъкналост на носа и 2. контур на sulcus nasolabialis . Статистическият анализ беше направен с помощта на SPSS (IBM SPSS Statistics 22.0) software.*
Резултати и обсъждане: *Резултатите показват, че в групата на обеззъбените пациенти при мъжете средната изпъкналост на контура на носа е много над възприетата норма (съответно за мъже 25.7 mm, а за жените 24 mm). В групата на пациентите с абразио в ранен стадий средните показва изключително близки до възприетата норма стойности. Съществува статистически значима, правопропорционална зависимост между изпъкналостта на носа и загубата на височина на оклузия (r=0.302, p<0.05). Според*

ABSTRACT

Introduction: *In the field of dental medicine there is a growing interest in facial aesthetics, which is becoming one of the goals of the modern prosthetic treatment. The soft tissue profile has been studied by scientists because it occupies a primary place in building the aesthetic appearance of the face.*
Aim: *The aim of this article is to examine the soft tissue profile of patients with reduced occlusion height.*
Materials and Methods*: Twenty patients were studied. They were separated into two groups. The first group included 11 edentulous patients, and the second group included nine patients with natural dentition with different degree of abrasion. The examination of the patients was based on two indicators: 1. convexity of the nose and 2. contour of sulcus nasolabialis. Statistical analysis was performed using SPSS (IBM SPSS Statistics 22.0) software.*
Results and Discussion: *The results showed that in the group with edentulous patients men's average convexity of the nasal contour is much above the accepted norm (25.7 mm for males and 24 mm for females). In the group of patients with early-stage abrasion, the mean showed extremely close values to the accepted norm. There was a statistically significant relationship between nasal convexity and loss of occlusion height (r=0.302, p<0.05). According to the other indicator studied by us, in the group with edentulous patients, the average was 1.15±0.05 mm. It is 1.3±0.5 mm in female and 1.0±0.3 mm in male. There was statistically significant relationship between the degree of na-*

другия изследван от нас показател в групата на обеззъбените пациенти стойностите са средно 1.15±0.05 mm. При жените е 1.3±0.5 mm, а при мъжете е 1.0±0.3 mm. Съществува обратнопропорционална статистически значима зависимост между степента на изразяване на назолабиалния сулкус и височината на оклузия (r=386, p<0.05).
Заключение: *За успеха на възстановителното лечение на зъбните редици и целия дъвкателен апарат има значение и степента на възстановяване на мекотъканния профил на пациента.*

Ключови думи: *понижена оклузия, мекотъканен профил, протетично лечение, назолабиални гънки, изпъкналост на носа*

solabial sulcus expression and the height of occlusion (r=386, p<0.05).
Conclusion: *The degree of recovery of the patient's soft tissue profile is also important for the success of the prosthetic and the treatment plan of entire masticatory apparatus.*

Keywords: *reduced occlusion, soft tissue profile, prosthetic treatment, nasolabial sulcus, nasal convexity*

ВЪВЕДЕНИЕ

В областта на денталната медицина съществува нарастващ интерес към лицевата естетика, която се превръща в една от целите на съвременното протетично лечение. Научните изследвания върху количествено измеримите параметри на лицева естетика все още са в процес на проучване и се извършват различни анализи на меките тъкани, които оценяват морфологията на лицето и помагат при планирането на лечението (2,3). Мекотъканният профил е многократно изследван от учените, защото заема първостепенно място в изграждане на естетичен облик на лицето.

Хармонията между зъбите, устните и компонентите на лицето е целта на протетичното лечение, независимо дали се извършва чрез конвенционални или дигитални методи. Оценяването на лицевата естетика е не само трудно, а и неточно, тъй като често се сравнява спрямо друг тип лице или група лица (10,13). Днес възможностите на лекарите да трансформират лицето са почти неограничени, което налага и разграничаване на естетичното от неестетичното (16,17). Дигитален дизайн на усмивката и сагитален цефалометричен анализ се обединени с 3D сканирани образи и конусно-лъчев компютърен томографски файл във виртуален софтуер за планиране на лечението (7,9,12).

За клиничната практика е много трудно да се дадат цифрови стойности на дисхармонията и асиметрията. Литературните данни показват, че характеристиките на носа и други лицеви структури зависят от расата и етническата група на човека и са предложени редица анализи за оценката им (10,13).

Установено е, че лицевата естетика не е само идеална числова стойност на даден показател. Тя зависи както от мимиката и изражението на лицето, цвета на кожата и косата, етническите и расови предпочитания, така и от факта, че при общуването виждаме човека в трите измерения (14).

Днес е известно, че интермитентните сили, получени при оклузия, не обясняват взаимовръзката между оклузията и стабилността на резултата (18). Съществуват редица заболявания (изтриване на твърдите зъбни тъкани, частично или цялостно обеззъбяване), при които е видимо нарушаването на естетичния облик на лицето на пациента. Всички те се отличават с различна степен загуба на височина на оклузията.

Възможностите, които 3D технологиите предлагат, са:

1. Визуализиране на меките тъкани на лицето, лицевия череп и съзъбието в трите равнини – анатомичните структури са представени както във фронтална и странична проекция, така и в множество перспективи (4,15).
2. Цефалометричен анализ на пациента върху компютърно-томографския об-

раз (10,11). Образите на меки тъкани, лицеви кости и съзъбие могат да се наслагват (6,7,4,12,15,18).

3. Прецизното планиране на хирургични интервенции като част от специализираната протетична подготовка – създаване на „виртуална операционна зала".

ЦЕЛ

Да се изследва мекотъканния профил при пациенти с намалена височина на оклузията.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Бяха изследвани 20 пациенти, разделени в две групи. Първата група включваше 11 изцяло обеззъбени пациенти (4 жени и 7 мъже), а втората група включваше 9 пациенти (5 жени и 4 мъже), които имаха естествени съзъбия, но с начална или средно изразена степен на абразия. Средната възраст в групата на напълно обеззъбени пациенти беше 63±7 години, а средната възраст на втората група беше 56±6 години.

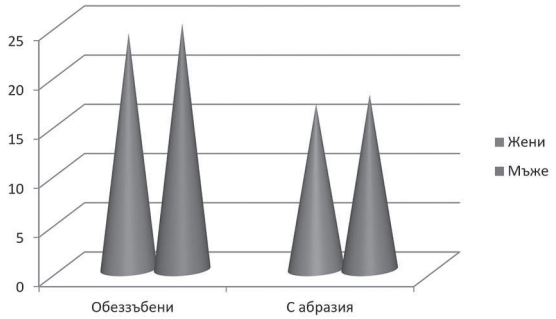
Всички пациенти бяха изследвани по два показателя:

1. **Изпъкналост на носа** по Holdaway (11). Това включваше измерване на разстоянието от върха на носа до перпендикуляра към франкфуртската хоризонтала през мекотъканна точка субспинале. Според автора, този показател е в норма при стойност 16 mm, (носът под 14 mm е малък, а над 24 mm е голям).
2. **Контур на sulcus nasolabialis, измерен по метод на *Holdaway*** (11). Измерва се разстоянието от точка субназале към допирателна към най-изпъкналите точки на горна, долна устна и брадичката) (Фиг. 1) (5,8,18).

Статистическият анализ беше направен с помощта на SPSS (IBM SPSS Statistics 22.0) software.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Данните от изследването показват значителни отклонения от нормата по показателя изпъкналост на носа в групата с напълно обеззъбени пациенти (Фиг. 2).

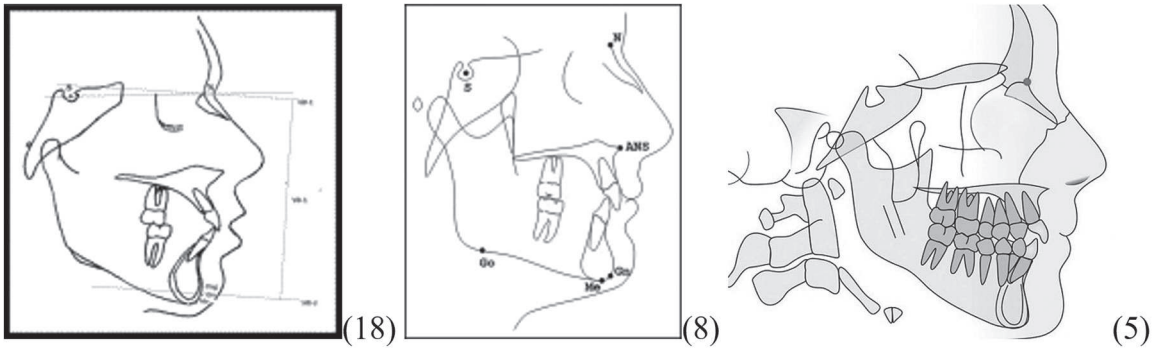


Фиг. 2. Разпределение на пациентите според пол и изпъкналост на носа в mm

Резултатите показват очаквано, че в групата на обеззъбените пациенти при мъжете средната изпъкналост на контура на носа е 1.7±0.2 mm по-голяма в сравнение с тази на жените и далеч над възприетата норма (съответно за мъже 25.7 mm, а за жените 24 mm).

В групата на пациентите с абразио в ранен стадий средните стойности за мъже и жени съответно са 17.8 mm и 16.8 mm. Това показва изключително близки до възприетата норма стойности.

Според анализа на данните напълно обеззъбените жени имат по-голяма изпъкна-

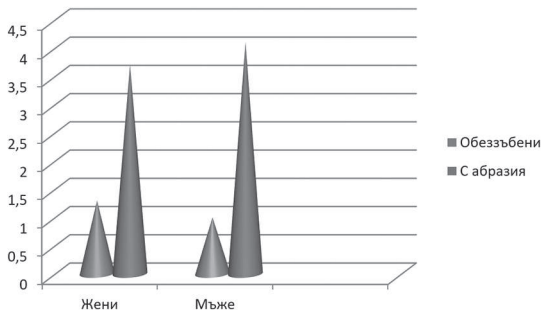


Фиг. 1. Различия в контура на sulcus nasolabialis, в зависимост от съотнешенията на двете зъбни редици

лост на носа в сравнение с жените със загуба на вертикален размер на оклузията вследствие на абразио средно с 7.2±0.1 mm. При мъжете тази разлика е съответно 8.0±0.2 mm.

Съществува статистически значима, правопропорционална зависимост между изпъкналостта на носа и загубата на височина на оклузия (r=0.302, p<0.05).

След формирането им през 20-те години от живота на индивида, гънките се задълбочават през следващите години и много видими стават около и след 60-тата годишнина на човек (17). Според другия изследван от нас показател – контурът на назолабиалната гънка при хармоничните лица е 5 mm, но може да варира от 3 mm до 7 mm по Holdaway (11). Нашите резултати показват, че в групата на обеззъбените пациенти този размер е средно 1.15±0.05 mm. При жените е 1.3±0.5 mm, а при мъжете е 1.0±0.3 mm. Тези стойности показват подчертан контур и задълбочаване на назолабиалната бразда след пълната загуба на зъби (Фиг. 3). Хлътването на назолабиалните гънки е взаимозависимо и от състоянието на мимическите мускули (главно от m. orbicularis oris) (Фиг. 3). Според други автори причина за промяната на обема им е тяхното адаптиране към резорбиращите се кости и произтичащото от това отдалечаване на залавни места. Мускулите също са почесто в тонус вследствие на това разтягане и по-рядко в покой (18).



Фиг. 3. Разпределение на пациентите според пола и контура на назолабиалната гънка в mm.

В групата на пациентите с абразио се наблюдават стойности, близки до възприетите за норма, а именно: за жените – 3.7 mm, а за мъжете – 4.1 mm. Данните показват обратнопропорционална статистически значима зависимост между степента на изразяване на назолабиалния сулкус и височината на оклузия (r=386, p<0.05).

Вероятно поради запазен и дори леко увеличен тонус на дъвкателните и мимически мускули не се наблюдават визуално и не се установяват обективно отклонения от нормата. Това на практика означава, че при тези пациенти по естетически показател няма промени след настъпване на леко до средна изразена абразия на емайла на остатъчното съзъбие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Промяната на вертикалния размер на оклузията, без значение дали пациентът е с естествени зъби или е обеззъбен, води до промени на мекотъканния профил и до нарушаване на лицевата естетика.

Съществува статистически значима, правопропорционална зависимост между изпъкналостта на носа и загубата на височина на оклузия (r=0.302, p<0.05) и обратнопропорционална статистически значима зависимост между степента на изразяване на назолабиалния сулкус и височината на оклузия (r=386, p<0.05). За успеха на възстановителното лечение на зъбните редици и целия дъвкателен апарат има значение и степента на възстановяване на мекотъканния профил на пациента. Поради съществуването на много други показатели за оценка на тези промени е необходимо продължаване на изследванията в тази посока за извеждане на нови маркери за естетика и лицева хармония преди и след протезиране на пациентите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander, S. et al. Volume loss versus gravity: new concepts in facial aging.-Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg., 15, 2007, № 4, 238-243.)
2. Anić-Milosević S., M. Lapter-Varga, M. Slaj, Analysis of the soft tissue facial profile by means of angular measurements, Eur J Orthod, 30 (2) (2008), pp. 135-140
3. Anic-Milosevic S., S. Mestrovic, A. Prlić, M. Slaj, Proportions in the upper lip-lower lip-chin area of the lower face as determined by photogrammetric method, J Craniomaxillofac Surg, 38 (2) (2010), 90-95
4. Ayoub A, Garrahy A, Hood C, White J, Bock M, Siebert JP, Spencer R, Ray A. Validation of a visionbased, three-dimensional facial

imaging system. Cleft Palate Craniofac J, 2003;40:523-529

5. Basavaraj Subhashchandra Phulari: An Atlas on Cephalometric Landmarks, 2013, online

6. Baum U, Greess H, Lell M, Nömayr A, Lenz M. Imaging of head and neck tumors - methods: CT, spiral-CT, multislice-spiral-CT. European Journal of Radiology, 2000:33:153-160.

7. Coachman Ch., Ta Marcelo Alexandre Calamita, Francis Gray Coachman, Robert Gray Coachman, Newton Sesma, Facially generated and cephalometric guided 3D digital design for complete mouth implant rehabilitation: A clinical report, The Journal of Prosthetic Dentistry, 117, 5, 2017, 577-586, doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.09.005

8. Eniko K.Toth, Donald R.Oliver, J. MichaelHudson, Ki BeomKim, Relationships between soft tissues in a posed smile and vertical cephalometric skeletal measurements, American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 150, 2, 2016, 378-385.

9. Gribel BF, Gribel MN, Frazäo DC, McNamara JA Jr, Manzi FR. Accuracy and reliability of craniometric measurements on lateral cephalometry and 3D measurements on CBCT scans. Angle Orthod, 2011 Jan;81(1):26-35.

10. Gulsen A., C. Okay, B.I. Aslan, O. Uner, R. Yavuzer, The relationship between craniofacial structures and the nose in Anatolian Turkish adults: a cephalometric evaluation, Am J Orthod Dentofacial Orthop, 130 (2) (2006), 15-25

11. Holdaway RA. A soft-tissue cephalometric analysis and its use in orthodontic treatment planning: part I. Am J Orthod, 1983;84:1-28.

12. Incrapera AK, Kau CH, English JD, McGrory K, Sarver DM. Soft tissue images from cephalograms compared with those from a 3D surface acquisition system. Angle Orthod, 2010;80:58-64.

13. Joshi M., L.P. Wu, S. Maharjan, M.R. Regmi, Sagittal lip positions in different skeletal malocclusions: a cephalometric analysis, Prog Orthod, 16 (2015), 77

14. Lopatiene K., D. Smailiene, M. Sidlauskiene, E. Cekanauskas, R. Valaikaite, R. Pribuisiene, An interdisciplinary study of orthodontic, orthopedic, and otorhinolaryngological findings in 12–14-year-old preorthodontic children, Medicina (Kaunas), 49 (11) (2013), 479-486

15. Nötzel F, Schultz C Leitfaden der kieferorthopädischen Diagnostik: Analysen und Tabellen für die Praxis. Dt. Zahnärzte-Verl., DÄV-Hanser, 2008:149-171.

16. Phillips C, Griffin T, Bennett E. Perception of facial attractiveness by patients, peers, and professionals. International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Surgery, 1995;10:127–135.

17. Phillips C, Tulloch C, Dann C. Rating of facial attractiveness. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 1992;20:214–220.

18. Saurabh Uppala, N.K.Gupta, Amrit Tandan, Ravi Dwivedi, Swati Gupta, Sulabh Kumar, Comparative evaluation of vertical dimension at rest before extraction, after extraction and after rehabilitation with complete denture – A Cephalometric study, Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 3, 2, 2013, 73-77.

19. Йорданова Гр., П. Станимиров. Възрастовите промени като фактор за развитието на патологични процеси в устната кухина - Съвременна стоматология, 44, 2013, № 2-3, 44-54

Адрес за кореспонденция:
Десислава Константинова
Факултет по дентална медицина
Медицински университет – Варна
бул. Цар Освободител 84
9002 Варна
e-mail: konstantinovadesi@yahoo.com

ВРЪЗКАТА МЕЖДУ ПОЛОЖЕНИЕТО НА ХИОИДНАТА КОСТ И ПОЗИЦИЯТА НА ГЛАВАТА ПРИ УСТНО ДИШАЩИ ДЕЦА

Зорница Вълчева, Христина Арнаутска, Диляна Минева

Катедра по ортодонтия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE POSITION OF THE HYOID BONE AND THE HEAD POSTURE IN MOUTH-BREATHING CHILDREN

Zornitsa Valcheva, Hristina Arnautska, Dilyana Mineva

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

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Дишането през носа позволява правилен растеж и развитие на краниофациалния комплекс, взаимодействащ с други функции, като дъвчене и преглъщане. Обструкцията на носа води до дишане през устата, което води до промяна на позицията на езика и долната челюст.*

Цел: *Целта на настоящото проучване е да се установи връзката между положението на хоидната кост и позицията на главата при устно и носови дишащи деца.*

Материал и методи: *Изследвахме и анализирахме общо 120 профилни телерентгенографии на деца в смесено съзъбие. Всички изследвани деца бяха прегледани от един и същ дентален лекар, а децата с устно дишане бяха консултирани и диагностицирани от специалист уши-нос-гърло. Анализът включва измерване на краниовертебралния ъгъл, SNA, SNB, ANB, SpP/M, FH/M и NSBa.*

Резултати: *Наблюдава се статистически значима разлика при изследваните от нас деца спрямо скелетния клас. Средната стойност на краниоцервикалния ъгъл (NS/OPT) при деца, които дишат през устата, е 102.5°, което е значително по-голямо от средната стойност на този ъгъл при деца, дишащи през носа ($p<0.004$). При изследването и сравняването на вида на хиоидния триъгълник се установява наличието на статистически значима разлика при децата с устно и носово дишане($\chi^2=24.97$; $p<0.001$).*

Заключение: *При устно дишащите деца се установява по-ниска и задна позиция на хиоидната кост за разлика от носово дишащите. Устно дишащите деца имат силно изразена позиция на главата в екстензия и задна ротация на долната челюст.*

ABSTRACT

Introduction: *Breathing through the nose allows proper growth and development of the craniofacial complex. Obstruction of the nose leads to breathing through the mouth, which leads to changes in the position of the tongue and lower jaw.*

Aim: *The aim of this study was to establish the relationship between the position of the hyoid bone and the head posture in mouth-breathing children and nose-breathing children.*

Materials and Methods: *We analyzed the profile cephalometric radiographs of 120 patients in mixed dentition. All of the studied children were examined by the same doctor of dental medicine, and the children with mouth breathing were consulted and diagnosed by an ear-nose-throat specialist as well. The analyses covered the following: craniocervical angle (NS/OPT), the length of the anterior cranial base (NS), the angle of maxillary prognathism (SNA), angle of mandibular prognathism (SNB), difference between angles SNA and SNB (ANB angle), the angle of the basal planes of the jaws (SpP/MP), and the cranial base angle (NSB).*

Results: *There was a statistically significant difference in the studied children compared to the skeletal class. The average value of the craniocervical angle (NS/OPT) in mouth-breathing children was 102.5° which is significantly higher compared to nose-breathing children ($p<0.004$). A statistically significant difference was found in the type of hyoid bone in mouth-breathing and nose-breathing children ($\chi^2=24.97$; $p<0.001$).*

Conclusion: *In mouth-breathing children, a lower and posterior position of the hyoid bone is found compared to nasal breathing children. Mouth-breathing children show greater extension of the head related to the cervical spine and posterior rotation of the mandible.*

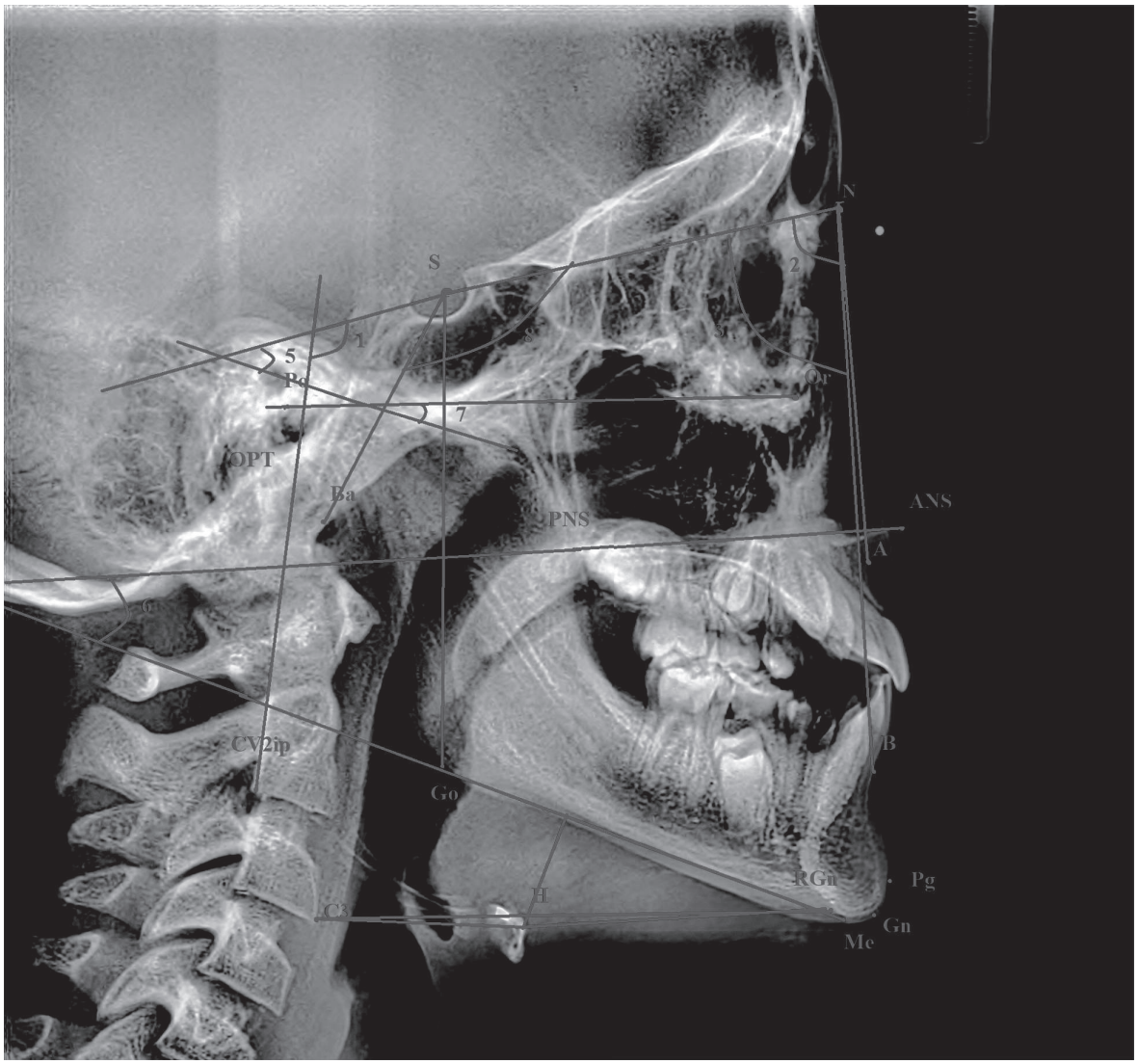
Ключови думи: *устно дишане, хиоидна кост, краниовертебрален ъгъл*

Keywords: *mouth breathing, hyoid bone, craniocervical angle*

ВЪВЕДЕНИЕ

Дишането е основен физиологичен процес за живите организми. Целта на дишането е да се достави кислород за клетките на тялото и да се отстрани излишния въглероден диоксид. Хората се раждат изключително носово дишащи, но определени условия и фактори на средата могат да ги накарат да започнат да дишат през устата. Според теория на функционалната матрица на Moss (1,2) дишането през носа позволява правилен растеж и развитие на краниофациалния комплекс.

Според редица автори обструкцията на носа води до дишане през устата, което води до промяна на позицията на езика и долната челюст (2–5). Други автори (6, 7) намират връзка между позицията на хиоидната кост и увеличената краниовертебрална екстензия. С цел улесняване на въздушния поток, децата с устно дишане издават главата си напред и тя заема характерна поза в екстензия (8). Установено е, че при децата на възраст 7–13 години, които нямат заболявания на мускулите и ставите и обструкция на горните дихателни пътища, средната стойност на кра-



Фиг. 1. Цефалометричен анализ – използвани костни точки, равнини и ъгли

Табл. 1. Използвани костни точки, равнини, измервани ъгли и линеарни съотношения

Костни точки	
т. N – предния горен край на *sutura nasofrontalis* **т. S** – центъра на *sella turcica* **т. Or** – най-ниската точка на по ръба на лявата орбита **т. A** – най-дълбокото място на вдлъбване между *spina nasalis anterior* и алвеолата на горния резец **т. B** – най-дълбокото място на вдлъбването между алвеоларното уплътнение на долния първи резец и най-предната костна част на брадичката **т. Pog** – най-предната точка на изпъкналата част на брадичката **т. Gn** – между Pog и Me **т. Me** – най-ниската точка на брадичката **т. Po** – porion – най-високо разположената точка на костния външен слухов проход	**т. ANS** – *spina nasalis anterior* – най-предната точка на пода на носната кухина **т. PNS** – *spina nasalis posterior* – най-задната точка на твърдото небце **т. Go** – средата между най-задната и най-долната точка на ъгъла на долна челюст **т. CV2ip** – най-долната и задна точка на тялото на втория шиен прешлен **т. C3** – най-ниската и предна точка на третия шиечен прешлен **т. RGn** – най-ниската и задна точна на долночелюстната симфиза **т. H** – най-горната и предна точка на хиоидната кост. **т. Hy´** – перпендикулярът от т. H до мандибуларната равнина **т. Go** – пресечната точка на мандибуларната равнина и рамото на долната челюст
Използвани равнини	**Измервани ъгли**
SN – предна черепна основа FH – франкфуртска равнина SpP – спинална равнина MP – мандибуларна NA – свързва точка N с точка A. Използва се при отчитане на преднозадна позиция на горната челюст спрямо черепната база NB – свързва точка N с точка B. Използва се при отчитане на преднозадна позиция на долната челюст спрямо черепната база N-Me – предна лицева височина S-Go – задна лицева височина	1. NS/OPT – краниовертебралния ъгъл 2. SNA – ъглов показател за оценка на сагиталното положение на горната челюст 3. SNB – ъглов показател за оценка на сагиталното положение на долната челюст 4. ANB – ъглов показател за оценка на сагиталните съотношения между горна и долна челюст 5. SN/M – ъгъл между мандибуларната равнина и черепната база 6. SpP/M – ъгъл между мандибуларната равнина и спиналната равнина 7. FH/M – ъгъл между франкфуртската равнина и мандибуларната равнина 8. NSBa – ъгъл на основата на черепа

ниовертебралния ъгъл е 94.6° (9). Това се потвърждава и от проучвания, които отбелязват нормализиране на краниовертебралния ъгъл след аденоидектомия, тонзилектомия, бърза максиларна експанзия и кортизонова терапия на деца с астма и хроночен ринит.

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да се установи връзката между положението на хиоидната кост и позицията на главата при устно и носово дишащи деца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвахме и анализирахме общо 120 профилни телеретгенографии на устно дишащи и носово дишащи деца в смесено съзбие. По време на първия преглед на всяко дете бе отчетен начина на дишане – през носа или през устата. Дишането на всички деца беше изследвано с помощта на стоматологично огледалце, използвайки метода на Хорошилкина или с помощта на Massler's butterfly test (10). Децата, които диагностицирахме със затруднено носово дишане, бяха прегледани и от специалист уши-нос-гърло, който да потвърди или отхвърли установената от нас диагноза.

В зависимост от начина на дишане на изследваните деца рентгенови снимки бяха разделени в три групи: 50 телерентгенографии на деца със затруднено носово дишане, 18 телерентгенографии на деца с вреден навик да стоят и спят с отворена уста и 52 телерентгенографии на носово дишащи деца. Всички телерентгенографии бяха анализирани ръчно. Анализът включва следните елементи посочени в Табл. 1 и обозначени на Фиг. 1.

Табл. 2. Сравняване на някои показатели определящи краниофациалната морфология, краниовертебралната ангулация и позицията на хиоидната кост

Изследван показател		Носово дишащи деца	Деца със затруднено носово дишане	Деца с вреден навик да дишат през устата	P
SNA		80.3±2	80±1.8	80.68±1.2	p>0.05
SNB		75.89± 2.4	77±1.2	76.84±2.2	p>0.05
ANB		3 (2–4)	5.8 (3–8.9)	4.8 (2.1-8.6)	p<0.05
SpP/MP		24.8±3.9	28±4.4	27±3.5	p<0.001
N-S (mm)		66.9±4.2	63.3±3.4	62.3±2	
NS/OPT		92.6±10.3	102.5±9.2	99.5±9.2	
H-C3		29.44	29.84	34.65	
H-RGn		38.66	38.14	33.36	p<0.001
C3-RGn		64.25	65.33	63.52	
височина на хиоидния триъгълник	**позитивен**	2.55±1.2	2.23±1.6	4.15±1	p<0.01
	негативен	4.35±0.6	3.55±1.5	2.15±2.2	p< 0.001

РЕЗУЛТАТИ

При сравняването на средните стойности на ъгловия показател SNA при деца с устно и носово дишане не се установява статистически значима разлика между тях. Въпреки това може да кажем, че средната стойност на SNA при носово дишащите деца е най-висока, а тази при децата с вреден навик е най-ниска. В двете групи устно дишащи деца преобладават случаите с недоразвита горнта челюст, като този процент е по-висок при децата с вреден навик (88.90%). При децата със затруднено носово дишане обаче средната стойност на SNB е най-малка (75.89).

Получените от нас резултати показват статистически значима разлика при изследваните от нас деца спрямо скелетния клас. При децата с устно дишане средните стойности на ъглите са SN/MP, FH/MP и SpP/MP, близки и малко по-високи от тези в групата на носово дишащите деца. Предна (N-Me) височина на лицето се различава значително в зависимост от начина на дишане, като при децата с устно дишане е сигнификатно увеличена.

Средната стойност на краниоцервикалния ъгъл (NS/OPT) при деца, които дишат през устата, е 102.5°, което е значително по-голямо от средната стойност на този ъгъл при деца, дишащи през носа (p<0.004). При изследването и сравняването на вида на хиоидния триъгълник при децата от трите групи се установява наличието на статистически значима разлика (χ^2=24.97; p<0.001).

ДИСКУСИЯ

Използването на цефалометричния рентгенографски анализ за характеризиране на краниофациалната анатомия при устно дишащи деца е документирано от множество изследвания (11–13).

Нашите резултати показват, че при децата с устно дишане преобладават случаите със стойности на сагиталните ъгли SNA и SNB по-малки от нормата, което говори за ретрузивни профили при устно дишащите деца. Долната челюст следва развитието на горната и поради недоразвитието на максилата мандибулата изостава също в растежа и развитието си (13–16).

При повечето изследвани от нас деца със затруднено носово дишане се наблюдава задна ротация на долната челюст. Според Linder-Aronson et al. (17,18) и Solow et al. (19) това се дължи от една страна на нарушаването на баланса между външния и вътрешния мускулен пояс, както и на прорастването на горните странични зъби поради липсата на контакт с долните при стоенето с отворена уста.

Установихме, че при децата със затруднено носово дишане и II клас по Angle подезичната кост е позиционирана по-назад в сравнение с контролната група носово диша-

щи деца. Промяната в позицията на хиоидната кост е свързана и с промяна в позицията на долната челюст поради анатомичните връзки помежду им.

Нашето изследване установи, че при децата с устно дишане имаме промяна в позицията на главата спрямо втория шиен прешлен. Децата със затруднено носово дишане и вреден навик да дишат през устата имат значително по-голяма стойност на краниовертебралния ъгъл спрямо децата с носово дишане и характерната позиция на главата в екстензия, която има за цел компенсация на назалната обструкция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от сравнителния анализ върху профилна телерентгенография показват:

- При устно дишащите деца се установи по-ниска и задна позиция на хиоидната кост за разлика от носово дишащите.
- При децата с устно дишане имаме увеличаване на краниовертебралния ъгъл и позиция на главата в екстензия и задна ротация на долната челюст
- При устно дишащите деца горната и долната челюст са недоразвити и преобладават случаите с намалените стойности на ъгъл SNA и ъгъл SNB и се наблюдава II скелетен клас, докато при носово дишащите – I скелетен клас.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mocellin M, Fugmann EA, Gavazzoni FB. Estudo cefalometrico- radiografico e otorrinolaringologico correlacionado o grau de obstrucao nasal e o padrao de crescimento facial em pacientes nao tratados ortodonticamente. Rev Bras Otorrinolaringol. 2000;66:116–120
2. Principato JJ, Kerrigan JP, Wolf P. Pediatric nasal resistance and lower anterior vertical face height. Otolaryngol Head Neck Surg 1986;95:226-9.
3. Kumar R, Sidhu SS, Kharbanda OP, Tandon DA. Hyoid bone and atlas vertebra in established mouth breathers: a cephalometric study. J Clin Pediatr Dent. 1995;19(3):191-4.
4. Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. Eur Arch Otorhinolaryngol 1997;254(Suppl 1):S85-8.
5. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editor. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 97-104
6. Hellsing E, McWilliam J, Reigo T, Spangfort E. The relationship between craniofacial morphology, head posture and spinal curvature in 8, 11 and 15-year-old children. Eur J Orthod. 1987;9:254–264
7. Kohler M, Bloch KE and J.R The role of the nose in the pathogenesis of obstructive sleep apnoea and snoring. Stradling Eur Respir J 2007; 30: 1208–1215
8. Nisula K. et al., Occurrance of malocclusion and need of orthodontic treatment in early mixed dentition, AJODO, 2003; 124: 631-8
9. Solow B, Sonnesen L. Head posture and malocclusions. Eur J Orthod 1998; 20(6): 685–93.
10. Зубцова Г. Сравнительная характеристика объема ортодонтской помощи в зависимости от возраста детей, Стом., М., 1986; 6: 61-2
11. Di Francesco RC, Junqueira PA, Frizzarini R, Zerati FE. Crescimento pondero-estatural de crianças após adenoamigdalectomia. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003;69: 193-6
12. Poeung P, Kruger E, Tennant M, The prevalence of malocclusion, dental irregularities and orthodontic treatment in 13-15 year olds in Teuk Klaing, Cambodia, Australia, J Int Oral Health, 2011; 3; 5: 19-28
13. De Menezes VA, Leal RB, Pessoa RS, Pontes RM. Prevalence and factors related to mouth breathing in school children at the Santo Amaro project-Recife,2005.Rev Bras Otorrinolaringol. 2006 May-June;72(3): 394-9
14. Ferraz MJ, Nouer DF, Teixeira JR, Berzin F. Cephalometric Assessment of the Hyoid Bone Position in Oral Breathing Children. Rev Bras Otorrinolaringol. 2007;73(1):47-52.
15. Hoekema A, Hovinga B, Stegenga B, De Bont LG. Craniofacial morphology and obstructive sleep apnoea: a cephalometric analysis. J Oral Rehabil. 2003;30:690–696.
16. Malhotra S, Pandey RK, Nagar A, Agarwal SP, Gupta VK. The effect of mouth breathing on dentofacial morphology of growing child, Journal of Indian Society of pedodontics and Preventive Dentistry, 2012, Volume 30, Issue 1, page 27-31
17. Linder-Aronson S, Woodside DG, Hellsing E. Normalization of incisor position after adenoidectomy. Am J Orthod 1993;103:412- 427

18. Linder-Aronson S, Woodside DG, Lindstrom A. Mandibular growth direction following adenoidectomy. Am J Orthod. 1986 Apr;89(4):273-84.

19. Solow B, Kreiborhg S. Soft tissue stretching: a possible control factor in craniofacial morphogenesis. J Dent Res. 1977 Sep; 86(6):505–7

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

ВРЪЗКА МЕЖДУ СТЕПЕНТА НА КАЛЦИФИКАЦИЯ НА МАКСИЛАРНИЯ КАНИН И КОСТНАТА ВЪЗРАСТ (СКЕЛЕТНИЯ РАСТЕЖ)

Илияна Атанасова

Катедра по ортодонтия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

CORRELATION BETWEEN MAXILLARY CANINE CALCIFICATION STAGES AND SKELETAL MATURATION (SKELETAL AGE)

Iliyana Atanasova

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

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Оценката на скелетния растеж има важно значение за ортодонтското лечебно планиране, диагностика и началото на корекцията на зъбночелюстните деформации и аномалии. Най-значим ортопедичен ефект се постига по време на пубертетния пик на растеж.*

Цел: *Целта на настоящата статия е да се представи метод за оценка на зъбната възраст по степента на калцификация на максиларния канин и неговия потенциал като индикатор за определяне на костната възраст.*

Материали и методи: *Сравняване на оценка на зъбната възраст и калцификацията на максиларния ляв канин по метода на Demirjian et al. и матурацията на шийни прешлени по метода на Baccetti et al. по литературни данни .*

Дискусия: *Стадий на калцификация по Demirjian на максиларния ляв канин E съвпада с предпиковия период на пубертета (CS2), стадий F – с пика на пубертетния растеж (CS3), а стадий H – с края на пика на пубертения растеж (CS5, CS6).*

Заключение: *Лечението на скелетните зъбночелюстни деформации е оптимално при растящи пациенти по време на пубертетния пик на растеж. Установена е тясна взаимовръзка между стадиите на калцификация на максиларния канин и костната възраст, което дава възможност за оценка на скелетния растеж с помощта само на ортопантомография.*

ABSTRACT

Introduction: *Evaluation of skeletal maturity plays a crucial role in orthodontic treatment planning, diagnosis, and treatment timing in the correction of skeletal malocclusions. Growth modification is more effective when the pubertal spurt is used.*

Aim: *The purpose of the article is to evaluate the efficacy of using the calcification stages of the permanent maxillary canine to predict the timing of skeletal maturity.*

Materials and Methods: *A literature review of dental age (DA) evaluation of maxillary canine according to the method of Demirjian et al. and cervical vertebral maturation (CVM) stage assessment according to the method of Baccetti et al. was conducted.*

Discussion: *Demirjian calcification stage E of the left maxillary canine coincided with the pre-peak of pubertal growth spurt (CS2), calcification stage F corresponded with the peak of pubertal growth spurt (CS3) and the calcification stage H coincided with the end of peak of pubertal growth spurt (CS4 and CS5).*

Conclusion: *Successful treatment of skeletal disharmonies may be achieved by growth modification in patients who have a certain amount of growth remaining, as during the pubertal spurt. A highly significant correlation was found between the maxillary left canine calcification stages and the cervical vertebral maturation stages, which would facilitate the skeletal maturity evaluation with the aid of a single panoramic radiograph.*

Ключови думи: *стадии на калцификация, максиларен ляв канин, скелетен растеж, зъбна възраст*

Keywords: *calcification stages, left maxillary canine, skeletal maturity, dental age*

ВЪВЕДЕНИЕ

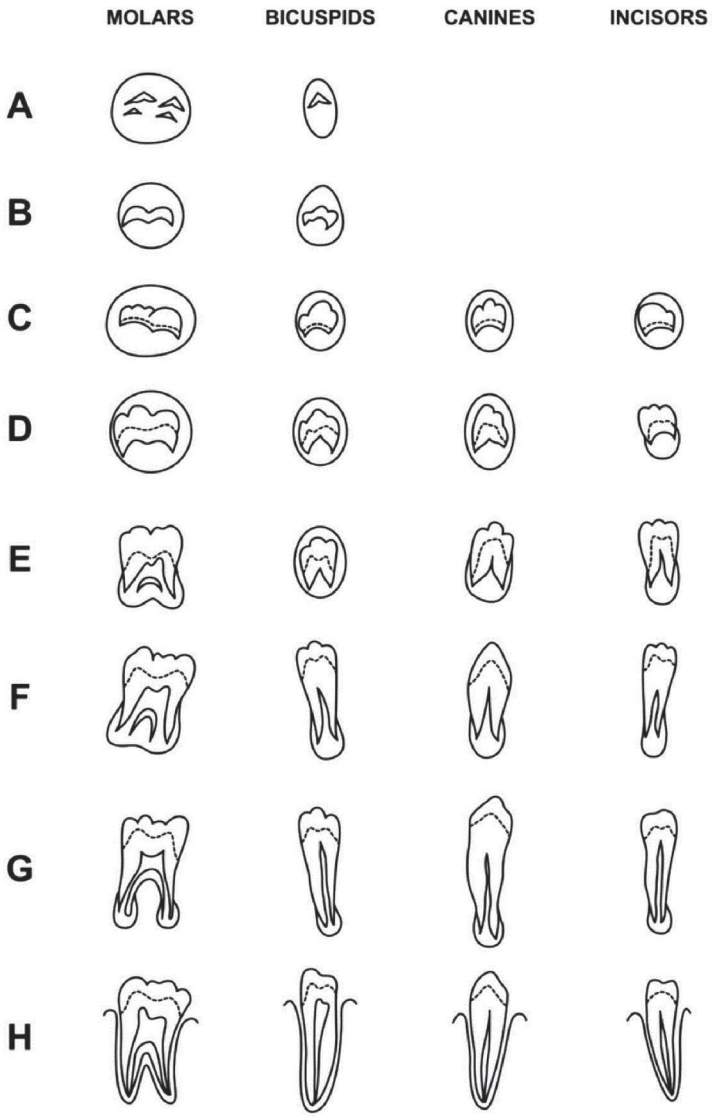
През периода на пубертетно-юношеската възраст, продължаващ почти едно десетилетие (от 10- до 20-годишна възраст), се осъществява интензивен скелетен растеж. Процесът на костното съзряване се придружава и от множество промени във всички органи и системи, както и от бурна трансформация в психиката и поведението на младата личност. Показателите, свързани с оценка на растежа и развитието при деца и подрастващи младежи, включват определяне на костната възраст, морфологичната възраст, вторичните полови белези, зъбната възраст, психологичното развитие. Възможността за определянето на зъбната и костната възраст на ортопантомография (ОПГ) и профилна телерентгенография, които са основни диагностични средства за целите на ортодонтското лечебно планиране, диагностика, прогноза на лечебните резултати и тяхната стабилност, дава големи възможности на ортодонтите за точна и навременна корекция на отклоненията в оклузията. Пикът на лицевия растеж е критичен период за постигане на оптимално лечение на зъбночелюстните деформации и аномалии чрез ортопедична корекция, както и неговия завършек – за лечение с методите на ортогнатната хирургия (1,18,9). Деца с една и съща хронологична възраст показват голяма вариабилност в степента на растежните показатели за съответната възрастова група, което определя хронологичната възраст като недостатъчно надежден самостоятелен критерий за оценка на растежа. Съвременни изследвания демонстрират, че половото съзряване настъпва значително по-рано, отколкото се смята-

Табл.1. Изследване по Susan Parekh, 2011 г. (22)

Автори	**Година**	**Брой изследвани лица**	**Степени на развитие**
Schour and Massler	1941	неизвестен	22
Gleiser and Hunt	1955	50	17
Garn et al.	1959	255	3
Hotz et al.	1959	298	11
Nolla	1960	50	10 (30*)
Moorees et al.	1963	345	14
Nanda and Chawla	1966	720	12
Haavikko (modification of Gleiser and Hunt)	1970	1162	12
Johanson	1971	155	7
Liliequist and Lundberg	1971	287	8
Demirjian et al.	1973	2928	8
Gustafson and Koch	1974	41	4
Rosen (modification of Schour and Massler)	1981	760	19-22
Nortje	1983	500	8
Gat	1984	196	6
Kullman	1992	677	7
Mesotten et al. (modification of Gleiser and Hunt)	2002	1175	10
Sarnat	2003	693	7

ше (26). С установяването на тясната взаимовръзка между зъбната възраст и скелетната матурация множество изследователи правят проучвания за възможността да се определи надежно и точно хронологичната възраст чрез оценка на зъбната възраст и, евентуално, нейното предимство пред методите за определяне на костната възраст за целите на навременното ортодонтско лечение, съдебната дентална медицина и други области на приложение (12). За първи път метод за определяне на зъбната възраст е представен през 1933 г. от Logan and Kronfeld (19). По-късно други автори въвеждат методики за определяне на зъбната възраст (25,21,30,27,31,4), като в годините най-разпространената и най-точна се оказва методиката на Demirjian, Goldstein и Tanner от 1973 г. (6). Определянето на зъбната възраст според степента на минерализация на зъбния зародиш на постоянния зъб показва пренебрежимо ниска чувствителност към локални и системни фактори (7), но е под генетичен контрол и с характерна етническа вариабилност (3).

Определянето на зъбната възраст чрез степента на минерализация и формиране на зъбния зародиш на постоянните зъби се приема като точен и надежден начин, подкрепен от множество изследвания (3). През годините много методики са били предложени за оценка на степента на развитие на зъбния зародиш, варираща от 22 степени на развитие до само 3 степени, обобщени от Susan Parekh през 2011 г. (Табл. 1).

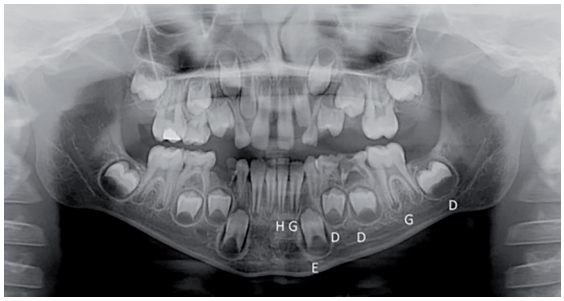


Фиг. 1. Схематично представяне на стадиите на калцификация на постоянните еднокоренови и многокоренови зъби по Demirjian et al. (6)

Според изследване на Susan Parekh от 2011 г. (22) най-широко използвания метод за определяне на зъбната възраст е описан през 1973 г. от Demirjian et al. (6). Методът е използван за оценка на зъбната възраст върху различни народности и често е посочван като метод , определящ по-голяма възраст от хронологичната (20,17,8,23).

Метод на Demirjian et al. (6)

Demirjian и колектив предлагат метод за оценка на зъбната възраст, който включва 8 стадия на минерализация на зъбния зародиш, обозначени с латински букви (A, B, C, D, E, F, G ,H) (Фиг. 1). На ОПГ се оценява степента на развитие и калцификацията на постоянните зъби в левия долночелюстен квадрант от централния резец до втория молар включително, като се започне от минерализация на оклузалните туберкули без съединяване на различни зони (A) до край на кореновото развитие със затворен апикален отвор (H) (Фиг. 2).



Фиг. 2. Постоянни зъби в долен ляв квадрант в различен стадий на калцификация (14)

Табл. 2. Таблица за превръщане на стадия на калцификация на зъбния зародиш в точки за момичета и момчета по метода на Demirjian et al. (6)

Tooth	Stage								
	0	A	B	C	D	E	F	G	H
Boys									
M2	0.0	2.1	3.5	5.9	10.1	12.5	13.2	13.6	15.4
M1				0.0	8.0	9.6	12.3	17.0	19.3
PM2	0.0	1.7	3.1	5.4	9.7	12.0	12.8	13.2	14.4
PM1			0.0	3.4	7.0	11.0	12.3	12.7	13.5
C				0.0	3.5	7.9	10.0	11.0	11.9
I2				0.0	3.2	5.2	7.8	11.7	13.7
I1					0.0	1.9	4.1	8.2	11.8
Girls									
M2	0.0	2.7	3.9	6.9	11.1	13.5	14.2	14.5	15.6
M1				0.0	4.5	6.2	9.0	14.0	16.2
PM2	0.0	1.8	3.4	6.5	10.6	12.7	13.5	13.8	14.6
PM1			0.0	3.7	7.5	11.8	13.1	13.4	14.1
C				0.0	3.8	7.3	10.3	11.6	12.4
I2				0.0	3.2	5.6	8.0	12.2	14.2
I1					0.0	2.4	5.1	9.3	12.9

Stage 0 is no calcification.

Критериите за подбор на изследваните, включват ОПГ на лица с хронологична възраст от 7 до 16 год., бяла раса, без придружаващи заболявания, с нормално зъбночелюстно развитие, изключващо състояния като ретинирани зъби, транспозиции или хиподонтия, без анамнеза за прекарана травма, без провеждано досега ортодонтско лечение, без екстрахирани постоянни зъби.

По таблица, представена от Demirjian et al. (6), се определят точки за всеки стадий на

Табл. 3. Определяне на хронологиянята възраст по общия сбор точки, от стадиите на калцификация на зъбните зародиши за момчета и момичета (6)

Age	score	Age	score	Age	score	Age	score	Age	score
3	12.4	5.6	30.3	8.2	75.1	10.8	91.6	13.4	96
3.1	12.9	5.7	31.1	8.3	76.4	10.9	91.8	13.5	96.1
3.2	13.5	5.8	31.8	8.4	77.7	11	92	13.6	96.2
3.3	14	5.9	32.6	8.5	79	11.1	92.2	13.7	96.3
3.4	14.5	6	33.6	8.6	80.2	11.2	92.5	13.8	96.4
3.5	15	6.1	34.7	8.7	81.2	11.3	92.7	13.9	96.5
3.6	15.6	6.2	35.8	8.8	82	11.4	92.9	14	96.6
3.7	16.2	6.3	36.9	8.9	82.8	11.5	93.1	14.1	96.7
3.8	17	6.4	39	9	83.6	11.6	93.3	14.2	96.8
3.9	17.6	6.5	39.2	9.1	84.3	11.7	93.5	14.3	96.9
4	18.2	6.6	40.6	9.2	85	11.8	93.7	14.4	97
4.1	18.9	6.7	42	9.3	85.6	11.9	93.9	14.5	97.1
4.2	19.7	6.8	43.6	9.4	86.2	12	94	14.6	97.2
4.3	20.4	6.9	45	9.5	86.7	12.1	94.2	14.7	97.3
4.4	21	7	46	9.6	87.2	12.2	94.4	14.8	97.4
4.5	21.7	7.1	48.3	9.7	87.7	12.3	94.5	14.9	97.5
4.6	22.4	7.2	50	9.8	88.2	12.4	94.6	15	97.6
4.7	23.1	7.3	52	9.9	88.6	12.5	94.8	15.1	97.7
4.8	23.8	7.4	54.3	10	89	12.6	95	15.2	97.8
4.9	24.6	7.5	56.8	10.1	89.3	12.7	95.1	15.3	97.8
5	25.4	7.6	59.6	10.2	89.7	12.8	95.2	15.4	97.9
5.1	26.2	7.7	62.5	10.3	90	12.9	95.4	15.5	98
5.2	27	7.8	66	10.4	90.3	13	95.6	15.6	98.1
5.3	27.8	7.9	69	10.5	90.6	13.1	95.7	15.7	98.2
5.4	28.6	8	71.6	10.6	91	13.2	95.8	15.8	98.2
5.5	29.5	8.1	73.5	10.7	91.3	13.3	95.9	15.9	98.3
								16	198.4

Момчета

Age	score	Age	score	Age	score	Age	score	Age	score
3	13.7	5.6	34	8.2	81.2	10.8	94	13.4	97.7
3.1	14.4	5.7	35	8.3	82.2	10.9	94.2	13.5	97.8
3.2	15.1	5.8	36	8.4	83.1	11	94.5	13.6	98
3.3	15.8	5.9	37	8.5	84	11.1	94.7	13.7	98.1
3.4	16.6	6	38	8.6	84.8	11.2	94.9	13.8	98.2
3.5	17.3	6.1	39.1	8.7	85.3	11.3	95.1	13.9	98.3
3.6	18	6.2	40.2	8.8	86.1	11.4	95.3	14	98.3
3.7	18.8	6.3	41.3	8.9	86.7	11.5	95.4	14.1	98.4
3.8	19.5	6.4	42.5	9	87.2	11.6	95.6	14.2	98.5
3.9	120.3	6.5	43.9	9.1	87.8	11.7	95.8	14.3	98.6
4	21	6.6	45.2	9.2	88.3	11.8	96	14.4	98.7
4.1	21.8	6.7	46.7	9.3	88.8	11.9	96.2	14.5	98.8
4.2	22.5	6.8	48	9.4	89.3	12	96.3	14.6	9899
4.3	23.2	6.9	49.5	9.5	89.8	12.1	96.4	14.7	99
4.4	24	7	51	9.6	90.2	12.2	96.5	14.8	99.1
4.5	24.8	7.1	52.9	9.7	90.7	12.3	96.6	14.9	99.1
4.6	25.6	7.2	55.5	9.8	91.1	12.4	96.7	15	99.2
4.7	26.4	7.3	57.8	9.9	91.4	12.5	96.8	15.1	99.3
4.8	27.2	7.4	61	10	91.8	12.6	96.9	15.2	99.4
4.9	28	7.5	65	10.1	92.1	12.7	97	15.3	99.4
5	28.9	7.6	68	10.2	92.3	12.8	97.1	15.4	99.5
5.1	29.7	7.7	71.8	10.3	92.6	12.9	97.2	15.5	99.6
5.2	30.5	7.8	75	10.4	92.9	13	97.3	15.6	99.6
5.3	31.3	7.9	77	10.5	93.2	13.1	97.4	15.7	99.7
5.4	33	8	80.2	10.6	93.7	13.2	97.6	15.8	99.9
5.5	29.4	8.1	73.5	10.7	91.3	13.3	95.9	15.9	98.3
								16	100

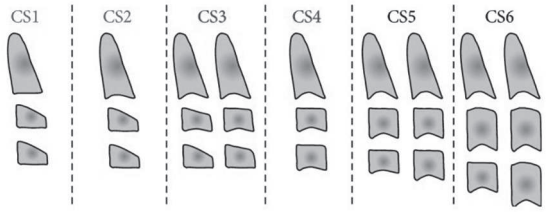
Момичета

минерализация на постоянните зъби от долния ляв квадрант на съзъбието (Табл. 2).

Сборът от точките на седемте леви, долночелюстни зъба кореспондира със съответстваща хронологична възраст (Табл. 3).

На профилна телерентгенография се определя костната възраст по метода на матурация на 2-ри, 3-ти и 4-ти шийни прешлени – cervical vertebrae maturation (CVM) (Фиг. 3) (9,11).

Фиг. 3. Определяне на скелетна матурация по шийни прешлени на профилна телерентгенография: C2 – втори, C3 – трети, C4 – четвърти шиен прешлен



Фиг. 4. Схематично представяне на стадиите на матурация на шийни прешлени (9)

Определят се 6 стадия на зрялост на шийни прешлени, основаващи се на морфологията на C2, C3, C4. В първата стъпка на анализа се оценява долния ръб на тялото на тези три прешлена.

В първия стадий (CS1) тази повърхност е плоска. Във втория стадий (CS2) в долния ръб на прешлен C2 се наблюдава прорез или вдлъбване, което става все по-изразено с развитието. В третия стадий (CS3) подобни вдлъбвания могат да се установят и в C2, и в C3. В последните стадии (CS4, CS5, CS6) е налице вдлъбване на долния ръб на тялото на прешлени C2, C3 и C4.

Във втората стъпка се анализира формата на прешлени C3 и C4. Промяната в тялото на тези прешлени настъпва в хронологична последователност – от хоризонтален трапецоид преминава в хоризонтален правоъгълник, от там в квадрат и завършва във вертикален правоъгълник. В повечето случаи прешлени C3 и C4 имат трапецовидна форма в стадий CS1 до CS3, но в стадий CS3, при ограничен брой случаи, тялото на прешлените може да е с правоъгълна хоризонтална форма. Прешлените C3 и C4 имат хоризонтална правоъгълна форма, квадратна в CS5 и вертикална правоъгълна в CS6.

По правило стадий CS1 и CS2 се приемат за предпубертетни, CS3 и CS4 маркират периода на пубертета, а CS5 и CS6 обозначават следпубертетен период.

CS1: Началото на този стадий започва около времето на пробив на временните зъби и продължава до около 2 год. преди пика на лицево-челюстния скелетен растеж. Стадий CS1 има голямо клинично значение. Показва идеално време за започване на комбинирано лечение с лицева маска и бързо максиларно разширение. По време на този стадий се наблюдава максимална скелетна адаптация в назомаксиларния комплекс, тъй като при млади пациенти максиларните сутури са по-отворени.

CS2: Може да се определи като стадий „приготви се“, тъй като пиковият период на мандибуларен растеж се очаква да започне около година след като се установи този етап.

CS3: Трябва да се знае, че преминаването от един в друг стадий настъпва постепенно, а не рязко. Ето защо, за да се определи правилно късен стадий CS3 или ранен стадий CS4 се наблюдава преходна морфология. В този стадий очакваме максимална скорост на лицево-челюстния растеж.

CS4: По време на CS4 очакваме пикът на лицево-челюстния растеж да продължава.

CS5: Трите прешленни тела имат вдлъбвания, така че това вече не е показател за диференциална диагноза. Определя се по фор-

мата на телата – те вече са с квадратна форма. При достигане на този стадий основният лицево-челюстен растеж е вече осъществен.

CS6: Това е най-трудният за определяне стадий, изискващ измерването на дължината на задния и долния ръб на C3 и C4. В този стадий поне едно от прешлените тела има форма на вертикален правоъгълник, на който задният ръб е по-дълъг от долния ръб. При близо 17% от жените никога не се достига стадий CS6. При него пациентът може да бъде планиран за ортогнатна хирургия или за поставяне на зъбни импланти в естетичната зона.

Изследванията на различни автори демонстрират зависимост между степента на минерализия на горен ляв кучешки зъб по Demirjian и стадиите в скелетния растеж по Baccetti, съответстващи на пубертетния пик както при момичета, така и при момчета (24,29). От проучването на Kumar et al. (16) стадий на калцификация на максиларен ляв канин E по Demirjian се наблюдава при 72.00% в предпубертетен стадий CS2. В пика на пубертетния растеж CS3 се наблюдава стадий F по Demirjian на максиларния канин – в 65.21% и съответно стадий G по Demirjian в 77.27% в CS4 (преминал пик на растеж). Стадий H по Demirjian – завършена минерализация и изцяло затворен апекс на максиларният ляв канин в 93.33% от случаите съвпада в CS5 и на 100% в CS6 . Тези данни показват, че завършването на сформирането и минерализацията на максиларния канин – стадий H по Demirjian, съвпада с края на скелетния растеж и произтичащата от това невъзможност за ортопедично повлияване на лицево-челюстните структури (29). Други автори в своите изследвания съобщават за резултати на висока корелация между стадий на калцификация F на максиларния канин по Demirjian и пика на пубертетния растеж стадий CS3 по Bacceti (15,28).

Данните за съответствието между степента на минерализация на кучешкия зъб, определена на ОПГ по метода на Demirjian, и скелетната възраст в стадий CVM 3, съответстваща на пубертетния пик на растеж по методиката на Baccetti, демонстрирани от редица изследователи, дават възможност за надеждно и относително точно определяне на растежния потенциал на индивида само с помощта на ОПГ (15,16,24,28,29).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За целите на ортодонтското лечебно планиране и диагностика, анализите на ОПГ и телерентгенографията се използват като основни методи на изследване. Скорошно проучване обаче демонстрира, че назначаването на латерална телерентгенография е рутинна практика само при 60.34% от ортодонтите, а анализът се извършва едва от 38.53% от тях (16). Взаимовръзката между стадиите на калцификация на максиларния канин и костната възраст дава възможност за оценка на скелетния растеж и определяне на оптималното време за лечение на скелетните зъбночелюстни деформации и аномалии дори с назначаването само на ОПГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baccetti T, Franchi L, Toth LR, McNamara JA Jr. Treatment timing for Twin-block therapy. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2000 Aug;118(2):159-70. doi: 10.1067/mod.2000.105571.
2. Baccetti T, Franchi L, McNamara JA. The Cervical Vertebral Maturation (CVM) Method for the Assessment of Optimal Treatment Timing in Dentofacial Orthopedics. Semin Orthod. 2005;11(3):119-29.
3. Cuncha E, Baccino E,Martrille L,Ramsthaler F,Prieto J,Schuliar Y,et al.The problem of human aging remains and living individuals:A review.Forensic Sci Int 2009;193:1-13).
4. Chaillet N, Nyström M, Demirjian A. Comparison of dental maturity in children of different ethnic origins: international maturity curves for clinicians. J Forensic Sci. 2005 Sep;50(5):1164-74.
5. Džemidžic V, Tiro A, Zukanovic A, Redžic I, Nakaš E. Skeletal maturity assessment using mandibular canine calcification stages. Acta Med Acad. 2016;45(2):128-34.
6. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. Hum Biol. 1973 May;45(2):211-27.
7. Demirjian A, Buschang PH, Tanguay R, Patterson DK. Interrelationships among measures of somatic, skeletal, dental, and sexual maturity. Am J Orthod. 1985 Nov;88(5):433-8. doi: 10.1016/0002-9416(85)90070-3.
8. Eid RM, Simi R, Friggi MN, Fisberg M. Assessment of dental maturity of Brazilian children aged 6 to 14 years using Demirjian's method. Int J Paediatr Dent. 2002 Nov;12(6):423-8. doi: 10.1046/j.1365-263x.2002.00403.x.

9. Faltin KJ, Faltin RM, Baccetti T, Franchi L, Ghiozzi B, McNamara JA Jr. Long-term effectiveness and treatment timing for Bionator therapy. Angle Orthod. 2003 Jun;73(3):221-30. doi: 10.1043/0003-3219(2003)073<0221:LEATTF>2.0.CO;2.

10. Giri J, Shrestha BK, Yadav R, Ghimire TR. Assessment of skeletal maturation with permanent mandibular second molar calcification stages among a group of Nepalese orthodontic patients. Clin Cosmet Investig Dent. 2016 Mar 30;8:57-62. doi: 10.2147/CCIDE.S93561.

11. Hassel B, Farman AG. Skeletal maturation evaluation using cervical vertebrae. Am J Orthod Dent Ofac Orthop. 1995;107:58-66.

12. Al-Balbeesi HO, Al-Nahas NW, Baidas LF, Bin Huraib SM, Alhaidari R, Alwadai G. Correlation between skeletal maturation and developmental stages of canines and third molars among Saudi subjects. Saudi Dent J. 2018 Jan;30(1):74-84. doi: 10.1016/j.sdentj.2017.11.003.

13. Mörnstad H, Staaf V, Welander U. Age estimation with the aid of tooth development: a new method based on objective measurements. Scand J Dent Res. 1994 Jun;102(3):137-43. doi: 10.1111/j.1600-0722.1994.tb01169.x.

14. Kelmendi J, Cameriere R, Koçani F, Galić I, Mehmeti B, Vodanović M. The third molar maturity index in indicating the legal adult age in Kosovar population. Int J Legal Med. 2018 Jul;132(4):1151-1159. doi: 10.1007/s00414-017-1761-9.

15. Kumar S, Singla A, Sharma R, Virdi MS, Anupam A, Mittal B. Skeletal maturation evaluation using mandibular second molar calcification stages. Angle Orthod. 2012 May;82(3):501-6. doi: 10.29/051611-334.1.

16. Kumar S, Roy AS, Garg A, Hamid SB, Tyagi S, Kumar A. Correlation between Maxillary Canine Calcification and Skeletal Maturation. J Clin Diagn Res. 2017 May;11(5):ZC13-ZC16. doi: 10.7860/JCDR/2017/26661.9801.

17. Koshy S, Tandon S. Dental age assessment: the applicability of Demirjian‘s method in south Indian children. Forensic Sci Int. 1998 Jun 8;94(1-2):73-85. doi: 10.1016/s0379-0738(98)00034-6.

18. Franchi L, Baccetti T, McNamara JA Jr. Treatment and posttreatment effects of acrylic splint Herbst appliance therapy. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1999 Apr;115(4):429-38. doi: 10.1016/s0889-5406(99)70264-7.

19. Logan WHG, Kronfeld R. Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. JADA. 1933;20:379-427.

20. Maber M, Liversidge HM, Hector MP. Accuracy of age estimation of radiographic methods using developing teeth. Forensic Sci Int. 2006 May 15;159 Suppl 1:S68-73. doi: 10.1016/j.forsciint.2006.02.019.

21. Moorrees CF, Fanning EA, Hunt EE Jr. Formation and resorption of three deciduous teeth in children. Am J Phys Anthropol. 1963 Jun;21(2):205-13. doi: 10.1002/ajpa.1330210212.

22. Perekh S. Dental age assessment – developing standards for UK subjects. PhD thesis submitted to Faculty of Biomedical Sciences: University College London; 2011.

23. Rai B, Anand SC. Tooth developments: An accuracy of age estimation of radiographic methods. World J Med Sci. 2006;1:130-2.

24. Sachan K, Sharma VP, Tandon P. A correlative study of dental age and skeletal maturation. Indian J Dent Res. 2011 Nov-Dec;22(6):882. doi: 10.4103/0970-9290.94698.

25. Schour I, Massler M. Development of human dentition. J Am Dent Assoc. 1941;20:379– 427.

26. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. Nat Neurosci. 2004 Oct;7(10):1040-7. doi: 10.1038/nn1326.

27. Smith E. A test of Ubelakers's method of estimating subadult age from the dentition. Masters thesis submitted to: University of Indianapolis Archaeology; 2005.

28. Srkoc T, Mestrovic S, Anic-Milosevic S, Slaj M. Association between dental and skeletal maturation stages in Croatian subjects. Acta Clin Croat. 2015; 54(4):445-52

29. Trakinienė G, Smailienė D, Kuciauskienė A. Evaluation of skeletal maturity using maxillary canine, mandibular second and third molarcalcification stages Eur J Orthod. 2016;38(4):398-403.

30. Ubelaker DH. Human skeletal remains: excavation, analysis, interpretation. Washington DC: Smithsonian Institute Press; 1989.

31. Willems G, Van Olmen A, Spiessens B, Carels C. Dental age estimation in Belgian children: Demirjian's technique revisited. J Forensic Sci. 2001;46(4):893–5.

Адрес за кореспонденция:
Илияна Атанасова
Факултет по дентална медицина
Медицински университет – Варна
бул. Цар Освободител 84
9002 Варна
e-mail: iliyana.atanasova@mu-varna.bg

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 26, 1'2021

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