# ИЗВЕСТИЯ

на Съюза на учените - Варна

**Серия "Медицина и екология"**

**2'2021, том 26**


## СЪДЪРЖАНИЕ


**ЙОРДАН АНДРЕЕВ, ЕВГЕНИ НЕШКИНСКИ**
Подход към възпалителни заболявания на роговицата – роля на съвременните методи . . . . . 3

**ШЕНИЗ ЮЗЕИР, ЛИАНА ГЕРЧЕВА**
Сравнителен анализ на нивата на циркулиращи неутрофилно-тромбоцитни комплекси при новодиагностицирани пациенти с индолентни и агресивни неходжкинови лимфоми. . . . . 8

**ЯВОР ГРИГОРОВ, РОМАН РОМАНСКИ, АНТОНИНА ГЕГОВА, МЕТОДИЯ СЕКУЛОВСКИ**
Неврофиброматоза (клинични случаи) . . . . . 14

**СТЕЛА ДИМИТРОВА, ИЛИНА МИЧЕВА**
Терапевтичен подход в лечението на новодиагностицирани възрастни пациенти с вторична остра миелоидна левкемия-клиничен случай и обзор на литературата . . . . . 20

**ДАРИНА КРУМОВА, ТАНЯ ЗЛАТЕВА, КАМЕЛИЯ РАНКОВА, КАЛОЯН ЦОЧЕВ, РАЛИЦА ГЕОРГИЕВА, ВИОЛЕТА ЙОТОВА**
Начални резултати от лечението с растежен хормон на ниски, малки за гестационната си възраст деца . . . . . 27

**МИРОСЛАВА БЕНКОВА-ПЕТРОВА**
Фактори, повлияващи качеството на живот при пациенти на хронична хемодиализа . . . . . 34

**МИРОСЛАВА БЕНКОВА-ПЕТРОВА**
Причини за развитие на еритропоетинова резистентност сред пациентите с хронично бъбречно заболяване на диализно лечение . . . . 40

**ДЕСИСЛАВА ВАНКОВА**
Интегративна медицина, базирана на научни доказателства . . . . . 46

**БИСЕРКА РАДОСЛАВОВА, ТЕОДОРА ДИМИТРОВА, МИГЛЕНА КОЛАРОВА, ЦОНКО ПАУНОВ**
Опасни медицински практики, свързани с експозиция на кръв и телесни течности, при рисков медицински персонал . . . . . 53

**ИЛИЯНА АТАНАСОВА**
Оценка на зъбната възраст по метода на Willems при деца в смесено и постоянно съзъбие – проучване върху дигитални ортопантомографии. . . . . 59

**СИРМА АНГЕЛОВА, РАДОСВЕТА АНДРЕЕВА-БОРИСОВА**
Взаимовръзка между затлъстяване и орално-дентални заболявания сред деца – литературен обзор . . . . . 65

**ИВАЙЛО ХРИСТОВ**
Фактори, оказващи влияние върху процесите на остеоинтеграция при интраосални дентални имплантати . . . . . 77

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ . . . . . 86



**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

# JOURNAL
of the Union of Scientists - Varna
**Medicine and Ecology Series**
**2'2021, vol. 26**


## CONTENTS


**YORDAN ANDREEV, EVGENI NESHKINSKI**
An Approach to Inflammatory Corneal Diseases—the Role of Contemporary Methods . . . . . 3

**SHENIZ YUZEIR, LIANA GERCHEVA**
Comparative Analysis of the Levels of Circulating Platelet-Neutrophil Complexes in Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma Patients . . . . . 8

**YAVOR GRIGOROV, ROMAN ROMANSKI, ANTONINA GEGOVA, METODIYA SEKULOVSKI**
Neurofibromatosis (Case Reports) . . . . . 14

**STELA DIMITROVA, ILINA MICHEVA**
Therapeutic Approach in the Treatment of Newly Diagnosed Elderly Patients with Secondary Acute Myeloid Leukemia—a Clinical Case and Review of the Literature . . . . . 20

**DARINA KRUMOVA, TANYA ZLATEVA, KAMELIYA RANKOVA, KALOYAN TSOCHEV, RALITSA GEORGIEVA, VIOLETA IOTOVA**
Initial Results from the Treatment with Growth Hormone of Short, Small for Gestational Age Children . . . . . 27

**MIROSLAVA BENKOVA-PETROVA**
Factors Affecting the Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis. . . . . 34

**MIROSLAVA BENKOVA-PETROVA**
Factors Responsible for the Development of Erythropoietin Resistance Among Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Dialysis . . . . . 40

**DESISLAVA VANKOVA**
Evidence-Based Integrative Medicine . . . . . 46

**BISERKA RADOSLAVOVA, TEODORA DIMITROVA, MIGLENA KOLAROVA, TSONKO PAUNOV**
Dangerous Medical Practices Related to Exposure to Blood and Body Liquids in Medical Staff at Risk . . . . . 53

**ILIYANA ATANASOVA**
Dental Age Estimation Using the Willems Method in Children with Mixed and Permanent Dentition: A Digital Orthopantomographic Study . . . . 59

**SIRMA ANGELOVA, RADOSVETA ANDREEVA-BORISOVA**
Interrelations Between Obesity and Oral-Dental Disorders in Children—a Literature Review. . . . . 65

**IVAYLO HRISTOV**
Factors Influencing the Processes of Osseointegration in Intraosseous Dental Implants . . . . . 77



**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

# ПОДХОД КЪМ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА РОГОВИЦАТА – РОЛЯ НА СЪВРЕМЕННИТЕ МЕТОДИ

**Йордан Андреев[1,2], Евгени Нешкински[1,3]**

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

# AN APPROACH TO INFLAMMATORY CORNEAL DISEASES— THE ROLE OF CONTEMPORARY METHODS

**Yordan Andreev[1,2], Evgeni Neshkinski[1,3]**

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

## РЕЗЮМЕ

***Цел:*** *Да се проучат възможностите за ранна диагностика на възпалителните заболявания на роговицата, използвайки съвременни високо специализирани методи.*

***Материали и методи:*** *В клиничния анализ са включени 32 пациенти с едностранни възпалителни заболявания на роговицата с различна етиология. Извършен е пълен очен преглед с допълнителни изследвания – конфокална микроскопия на живо и предносегментно ОСТ.*

***Резултати:*** *Първоначалната диагноза е сменена при 14 от 32 случая. Най-често причините са етиологична неточност в първоначалната диагноза: бактериален, вирусен или гъбичков кератит. Втората по честота причина е пропускане на подлежащо заболяване – дистрофия на роговицата.*

***Заключение:*** *Приложението на създаден алгоритъм на поведение при възпалителни заболявания на роговицата ускорява диагностиката и подобрява успеха на лечението. Правилният подход към заболяването чрез структуриран алгоритъм, базиран на съвременните методи за диагностика, лечение и проследяване, е добра основа за разрешаването на проблема.*

## ABSTRACT

***Aim:*** *The aim of this article is to evaluate the opportunities for early diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the cornea by means of contemporary methods.*

***Materials and Methods:*** *A total of 32 patients with unilateral inflammatory diseases of the cornea of various etiology have been included in the study. A comprehensive ophthalmological examination with complimentary tests—an in vivo confocal microscopic and OCT of the interior segment—has been conducted.*

***Results:*** *The preliminary diagnosis was revised in 14 out of 32 cases. The most common reason thereof has been an etiological inaccuracy in the initial diagnosis: bacterial, viral or fungal keratitis. The second most common reason outlined was the omission of a simultaneous illness—corneal dystrophy.*

***Conclusion:*** *The implementation of a modern algorithm of actions for corneal inflammatory diseases would facilitate faster diagnostics and improved treatment success. The correct approach to these diseases through a structured algorithm based on contemporary methods of diagnosis, treatment, and follow-up would produce a solid base for solving the existing issues.*

**Ключови думи:** *роговица, възпалителни заболявания, алгоритъм*

**Keywords:** *cornea, inflammatory disease, algorithm*

## УВОД

Независимо от развитието на офталмологията има редица заболявания, които водят до загуба на зрение. Всеки един офталмолог се е срещал с пациенти с възпаление на роговицата и знае колко трудна е борбата за опазване на зрението на тези пациенти. Роговицата е уникална тъкан без аналог в човешкото тяло, което е свързано с нейната структура и предназначение. Всички процеси, свързани с възпаление на роговицата, могат да оставят своята следа, да нарушат оптичните характеристики и да повлияват функциите на окото. Влошаването и загубата на зрение променя начина му на живот. Не е случайност това, че сред богатството на езика ни съществува изразът „пазя нещо като очите си".

Заболяванията на роговицата са една от водещите причини за слепота в световен мащаб (1). Те представляват до 90% от случаите на загуба на зрение в някои слабо развити страни (2). За разлика от страните от третият свят, където трахома и онхоцеркоза например са често срещани, в развитите страни роговичната слепота е в следствие на инфекциозни агенти, като бактерии, вируси, протозои и гъбички от една страна, и от друга страна – на неинфекциозни състояния – имунни и автоимунни, както и на травми. Възпалението на роговицата, с или без нарушение на епитела, присъства при всички гореспоменати състояния, водещи до значителна заболеваемост (3). Рискови фактори за развитие на кератит са: носене на контактни лещи, намален имунитет, използване на кортикостероиди, предходна травма, нарушение на роговичния епител като резултат от аномалии в положението на клепачите и нарушение на слъзния филм. Правилната диагноза на причинителя е от решаващо значение и, въпреки че културата от роговица остава преобладаващият диагностичен метод, по-новите техники, като конфокална микроскопия на живо и ОСТ, са полезни за диагностициране на гъбички и акантамеба (4).

## ЦЕЛ

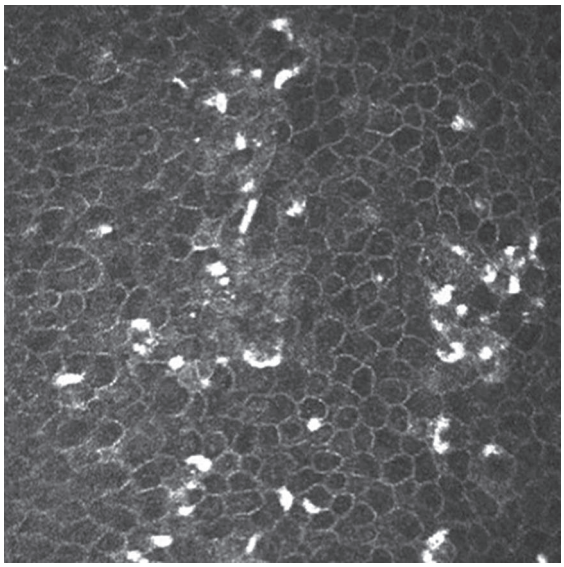
Да се проучат възможностите за ранна диагностика на възпалителните заболявания на роговицата, използвайки съвременни високо специализирани методи.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

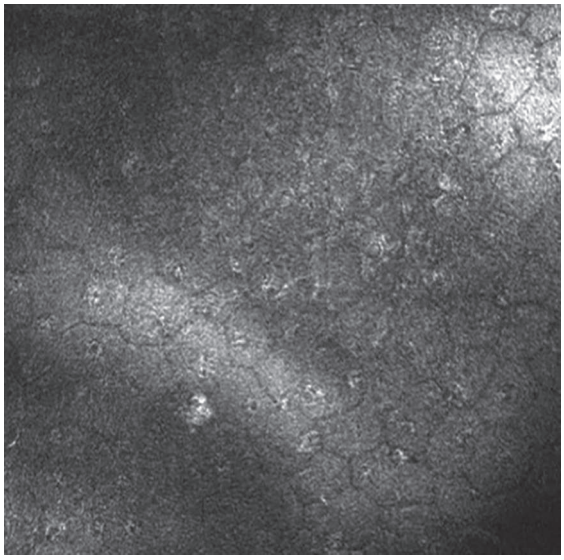
В клиничния анализ са включени 32 индивиди с едностранни възпалителни заболявания на роговицата – бактериален кератит, вирусен и гъбичков кератит. Тези пациенти са преминали през СБОБАЛ – Варна за период от 1 година. На всички пациенти е извършен рутинен стандартизиран офталмологичен преглед, включващ подробно снета анамнеза, изследване на зрителна острота (ЗО) и BCVA (максимална зрителна острота с корекция), биомикроскопия на преден очен сегмент, извършена тонометрия и пахиметрия чрез пневматичен тонопахиметър, изследване на заден очен сегмент чрез индиректна офталмоскопия с 90D Volk Wide Field леща на тясна зеница. Извършени са и допълнителни изследвания – конфокална микроскопия на живо и предно сегментно ОСТ. При проследяването на пациентите на контролен преглед са изследвани ЗО, BCVA, биомикроскопия на преден очен сегмент и пахиметрия.

## РЕЗУЛТАТИ

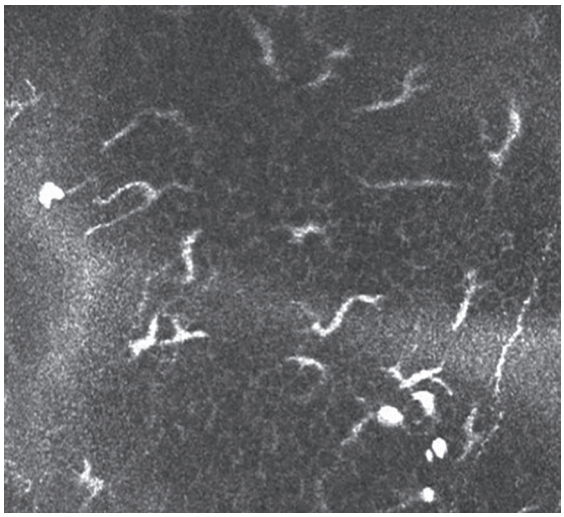
Изследвани са 32 пациенти с възпалителни заболявания на роговицата, преминали през СБОБАЛ – Варна за период от 1 година. От тях 19 пациенти са мъже (59%), а 13 са жени (41%). Първоначалната диагноза е сменена при 14 от 32 случая (43.75%). Най-често причините са етиологична неточност в първоначалната диагноза: бактериален (4), вирусен (5) и гъбичков кератит (3) – общо 12 очи (37.5%). Втората по честота причина е дистрофия на роговицата – 2 очи (6.25%). Поставената диагноза се базира обективната находка при биомикроскопия, което поражда и възможност за грешки, свързани с етиологията.



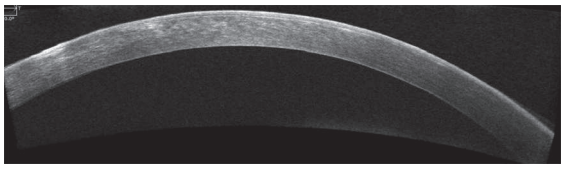
*Фиг. 1. Възпалителни клетки при херпес симплекс кератит*



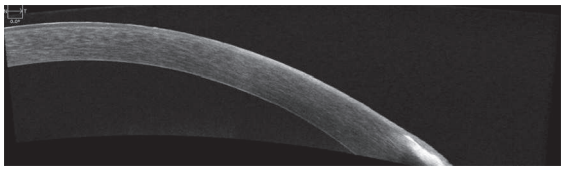
*Фиг. 2. Преципитати по ендотела*



*Фиг. 3. Възпалителни клетки при бактериален кератит*



*Фиг. 4. Епителен дефект при херпес симплекс кератит*



*Фиг. 5. Бактериален кератит*

## ДИСКУСИЯ

Възпалението на роговицата може да бъде сериозно състояние, късната диагноза на което може да доведе до ниска зрителна острота. Използването на биомикроскопията като единствен метод за изследване и оценка на роговицата дава ограничена информация – площ, разположение, дълбочина. Възможността да се визуализира роговичното възпаление и популацията на клетките на имунния отговор чрез конфокалната микроскопия бързо навлиза в клиничната практика. Конфокалната микроскопия на живо (LSCM) е неинвазивна технология, която позволява изследването на предна очна повърхност на клетъчно ниво (5). Получените изображения са сравними с тези, получени при стандартни хистологични методи, без засягане на тъканите. Най-приложим LSCM е при изследване на клетъчна мрежа, инервация, Мейбомиеви жлези и възпалителни промени (6). Конфокалната микроскопия на живо дава възможност за оценка на гъстотата и разпространението на Лангерхансовите клетки и на дендритните клетки в епител и строма. Повишеното количество на тези клетки е белег на възпалението и позволява ранна диагностика и лечение.

Конфокалната микроскопия на живо има важно място за бързата диагностика на гъбичков кератит, тъй като само ¼ от културите се позитивират след две седмици (5). Гъбичковият кератит е изключително сериозно заболяване поради голямата пенетрация в тъканите и малкото налични противогъбични средства. Освен това, гъбичковият кератит е свързан със значително очно възпаление. За разлика от бактериалния кератит,

стероидите ограничават успеха на терапията на гъбичковия кератит като намаляват клиърънса на патогена и могат да доведат до перфорация. Чрез конфокална микроскопия се прави количествена оценка на възпалението с възможност за мониторинг и задълбочено и агресивно консервативно и оперативно лечение.

Все по-разпространеното използване на меки контактни лещи (МКЛ) увеличава риска от възпалителни заболявания на роговицата. Акантамеба кератит се асоциира именно с носене и продължително използване на МКЛ. Конфокалната микроскопия на живо е бърза, неинвазивна техника за диагностика на акантамеба кератит, визуализирайки типичните акантамеба кисти с висока сензитивност и специфичност.

Морфологията на клетките при възпаление може да бъде важен белег за диференциация на различни подлежащи заболявания. В допълнение, количеството на клетките на възпалението и инфилтратите може да се ползва както за определяне степента на възпалението, така и за определяне на резултата от лечението. Изследването е неинвазивно, бързо, лесно за изпълнение и е обективно. Конфокалната микроскопия на живо би могла да се ползва успешно за бърза диагностика на акантамеба кератит и гъбичков кератит с висока сензитивност и специфичност. Типът на имунните клетки и количественото определяне чрез конфокална микроскопия може да позволи класификация на състоянието на заболяването, както и определяне на отговора на лечението при всякакъв вид кератит. Анализът на изображенията на имунните клетки, размерът, формата, морфологията, наличието или отсъствието на дендрити може да осигури на офталмолога ценна информация за хроничността на заболяването и отговора към лечение.

Предно сегментен оптичен компютърен томограф (AS-OCT). Оптична кохерентна томография, технология, която обикновено се използва за изследване на заден сегмент на окото, може да бъде полезна и при диагностика и проследяване на лечението на заболявания на роговицата, включително възпалителни заболявания (7).

Предно сегментно OCT е безконтактно изследване, предоставящо детайлна структура на предната част на очите (8). Дава точни изображения при изследване на анатомични структурии за диагностика на патологични състояния.

Предно сегментно OCT се използва за изследване, анализ и класификация на възпалителните заболявания на роговицата, както и за проследяването им в хода на лечението. Възможно е разграничаване на бактериален от гъбичен кератит на базата на хиперрефлективни белези. При гъбичен кератит е възможно ранно локализиране на дифузни некротични стромални кистозни пространства (9). Изследването се използва както в помощ на определяне на етиологичния агент, така и за определяне степента на засягане на роговицата (10).

Предно сегментно OCT е с доказана отлична повторяемост при пахиметрично измерване на роговицата при измерване на дълбочината на предната камера и при изчисление на предно камерния ъгъл. Освен това, AS-OCT се използва за измерване на слъзния мениск и за наблюдение на пациенти след операция. По тази причина AS-OCT се използва за измерване на роговична дебелина в началните стадии на бактериален кератит, когато тя е по-голяма, намаляваща при затихване на възпалението. Също така се изследва размера и дебелината на роговичните инфилтрати.

AS-OCT не може да изобрази и идентифицира инфекциозния агент. Възможно е, обаче, откриването на дискретни промени в структурата на роговицата при възпаление (11). При наличието на оток и инфилтрати, проследяването на дебелината на роговицата и инфилтрата може да бъде решаващо за диагнозата и да бъде използвано за наблюдение на ефекта от лечението. Използването на предно сегментно OCT позволява обективно измерване на дебелината на роговицата и е допълнителен метод за проследяване на кератит с по-голяма точност в сравнение с биомикроскопията (8).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прилагането на допълнителни изследвания за оценка при възпалителни заболявания на роговицата ускорява диагностиката и подобрява успеха от лечението. Правилният подход към заболяването, базиран на съ-

временните методи за диагностика, лечение и проследяване, е добра основа за разрешаването на проблема.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Whitcher, J. P., Srinivasan, M. & Upadhyay, M. P. Corneal blindness: A global perspective. Bull. World Health Organ. (2001) doi:10.1590/S0042-96862001000300009.
2. Schwartz, E. C. et al. Blindness and visual impairment in a region endemic for onchocerciasis in the Central African Republic. Br. J. Ophthalmol. (1997) doi:10.1136/bjo.81.6.443.
3. Mantopoulos, D., Cruzat, A. & Hamrah, P. In vivo imaging of corneal inflammation: New tools for clinical practice and research. Seminars in Ophthalmology (2010) doi:10.3109/08820538.2010.518542.
4. Austin, A., Lietman, T. & Rose-Nussbaumer, J. Update on the Management of Infectious Keratitis. Ophthalmology (2017) doi:10.1016/j.ophtha.2017.05.012.
5. Nielsen, E. et al. Fungal keratitis-improving diagnostics by confocal microscopy. Case Rep. Ophthalmol. (2013) doi:10.1159/000357558.
6. Marinova, T., Manolova, Y. & Grupcheva, C. Sjogren`s syndrome and ocular surface changes by laser-scanning in vivo confocal microscopy. Scr. Sci. Medica (2014) doi:10.14748/ssm.v46i4.1015.
7. Hixson, A., Blanc, S. & Sowka, J. Monitoring keratitis resolution with optical coherence tomography. Optom. Vis. Sci. (2014) doi:10.1097/OPX.0000000000000189.
8. Lim, S. H. Clinical applications of anterior segment optical coherence tomography. Journal of Ophthalmology (2015) doi:10.1155/2015/605729.
9. Soliman, W., Fathalla, A. M., El-Sebaity, D. M. & Al-Hussaini, A. K. Spectral domain anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. (2013) doi:10.1007/s00417-012-2086-5.
10. Aguilar-Pérez, M. A. et al. Corneal morphological patterns detected by spectral domain optical coherence tomography in patients with infectious keratitis. Rev. Mex. Oftalmol. (2019) doi:10.24875/RMO.M18000061.
11. Blanchard, A., Barr, E. M. & Gilger, B. C. Evaluation of equine corneal disease using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT). Vet. Ophthalmol. (2019) doi:10.1111/vop.12652.



***Адрес за кореспонденция:***
*Йордан Андреев*
*Факултет по обществено здравеопазване*
*Медицински университет – Варна*
*ул. Марин Дринов 55*
*9002 Варна*
*e-mail: andreev.j@gmail.com*

# СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ЦИРКУЛИРАЩИ НЕУТРОФИЛНО-ТРОМБОЦИТНИ КОМПЛЕКСИ ПРИ НОВОДИАГНОСТИЦИРАНИ ПАЦИЕНТИ С ИНДОЛЕНТНИ И АГРЕСИВНИ НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ

**Шениз Юзеир[1,2], Лиана Герчева[3]**

*[1]Втора катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*
*[2]Клиника по хематология, УМБАЛ „Св. Марина", Медицински университет – Варна*
*[3]Аджибадем Сити Клиник, Варна*

# COMPARATIVE ANALYSIS OF THE LEVELS OF CIRCULATING PLATELET-NEUTROPHIL COMPLEXES IN NEWLY DIAGNOSED NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS

**Sheniz Yuzeir[1,2], Liana Gercheva[3]**

*[1]Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna*
*[2]Clinic of Hematology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna*
*[3]Acibadem City Clinic, Varna*

## РЕЗЮМЕ

***Въведение:*** *При малигнените заболявания броят на активираните неутрофили и тромбоцити се увеличава многократно. Образуването на комплекси между тромбоцитите и неутрофилите, наречено PNC (platelet-neutropfil complexes), е основен механизъм, свързващ хемостазата и възпалителните процеси на вродената имунна система.*

***Цел:*** *Цел на проучването е да се изследват нивата на циркулиращи неутофилно-тромбоцитни комплекси (ЦНТК) при новодиагностицирани пациенти с агресивни и индолентни неходжкинови лимфоми (НХЛ) преди и след стимулация с тромбоцитни агонисти (ADP и PMA).*

***Материал и методи:*** *Нивата на ЦНТК са изследвани чрез флоуцитометричен анализ на венозна кръв при 88 пациенти с хистологично верифицирани НХЛ преди химиотерапевтично лечение и при 20 здрави контроли.*

***Резултати:*** *Установява се съществена разлика между средните стойности на PNC при здравите контроли и тези в пациентската група (p<0.001). Установи се значима разлика в нивата на PNC при агресивните в сравнение с индолентните НХЛ.*

## ABSTRACT

***Introduction:*** *It has been established that the number of activated neutrophils and platelets increases in the presence of inflammatory and neoplastic diseases. The formation of complexes between these cells is the main mechanism that connects haemostasis with inflammatory processes.*

***Aim:*** *We aimed to investigate the level of circulating platelet-neutrophil complexes (PNC) before and after with platelet agonist stimulation (ADP and PMA).*

***Materials and Methods:*** *A total 88 patients with pathologically verified non-Hodgkin's lymphoma (NHL) before chemotherapy and 20 healthy controls had their PNC levels analyzed. Levels of PNC were measured by flow cytometry analysis of peripheral blood.*

***Results:*** *The platelet-neutrophil complex levels were significantly higher in patients with NHL compared to healthy controls (p<0.01). The levels were significantly higher in the group of patients with aggressive NHL compared with the group of patients with indolent NHL.*

**Ключови думи:** *неутрофилно-тромбоцитни комплекси, Нехочкинови лимфоми*

**Keywords:** *platelet-neutrophil complexes, non-Hodgkin's lymphoma*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Неутрофилите са важна част от имунната система. Те отделят различни видове молекули, наречени цитокини и хемокини. Доказано е, че тези белтъци имат важна роля за развитието на туморните клетки и редица процеси, позволяващи разрастване на туморната тъкан (туморна ангиогенеза, процеси на метастазиране и др.) (1). Тромбоцитите са клетки, свързани с процесите на хемостаза и играят ключова роля в образуването на фибриновия съсирек (4).

Установено е, че при възпалителни процеси и неопластични заболявания броят на активираните неутрофили и тромбоцити се увеличава многократно.

Образуването на комплекси между неутрофили и тромбоцити, наречено PNC (platelet-neutrophil complexes) е много важен механизъм, свързващ хемостазата и възпалителните процеси (2). Процесът на формиране на комплекси води до взаимно активиране на тромбоцити и на неутрофили, освобождаване на цитокини, експозиция на определени адхезионни молекули и рецептори на клетъчната повърхност (4).

През 1975 г. за първи път подобни взаимодействия между неутрофили и тромбоцити са наблюдавани при пациенти с рак на простатна жлеза (12).

Преди около 50 години феноменът тромбоцитите, прилепнали към неутрофили, е описан и формулиран като „тромбоцитен сателизъм“ (11). Днес е известно, че образуването на комплекси между тромбоцитите и неутрофилите се отнася до плеяда от патологични състояния, но точният механизъм на тяхното формиране все още е обект на дискусии.

Образуването на неутрофилно-тромбоцитни комплекси се осъществява между адхезионна молекула P-selectin (CD62P), разположена върху тромбоцитната мембрана и лиганда PSGL-1, намиращ се върху неутрофилите (10).

Взаимодействието между циркулиращите тромбоцити и неутрофили е процес, характеризиращ се с интензивен обмен на вътреклетъчни сигнали.

Подчертана е важната роля на взаимодействията между интегринови рецепторни молекули, като Gp1b-IX-V/GpIIB/IIIa върху тромбоцитите и alpha-M-beta-2 върху неутрофилите, които инициират вътреклетъчна сигнализация (5,15).

Съществуват много интересни факти, показващи, че тези циркулиращи PNC образуват т. нар. „метастатична ниша“ и засилват процесите на метастазиране (13). PNC комплекси се наблюдават при редица патологични състояния, като бронхиална астма, хроничен улцерозен колит (ХУК), сепсис, ревматоиден артрит, остър коронарен синдром и др. (3,6,7,16).

До този момент при нито една от нозологичните единици, включени в тази група лимфопролиферативни заболявания, не е проучена ролята на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси (PNC) за хода на протичане на заболяванията, включително като рисков показател и потенциален прогностичен фактор за изхода от лечение.

## ЦЕЛ

Цел на изследването е да се анализират нивата на циркулиращите PNC при новодиагностицирани пациенти с агресивни и индолентни неходжкинови лимфоми (НХЛ) преди и след стимулация с тромбоцитни агонисти ADP (аденозин-дифосфат) и PMA (форбол-миристат-ацетат) и мониториране на нивата на PNC след проведено противотуморно лечение.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В проучването са включени общо 88 новодиагностицирани пациенти с хистологич-

но верифицирана диагноза НХЛ, съобразно патолого-анатомичните критерии за поставяне на диагнозата, и 20 здрави контроли.

Венозна кръв за определяне нивата на циркулиращите PNC е взета при здрави контроли и всички пациенти изходно, а при тези, лекувани с химиотерапия или имунохимиотерапия, и след 6-ия месец от лечението (втора, контролна кръвна проба).

Количеството на всяка кръвна проба беше 8 mL, разпределена в два вакутейнера, съдържащи два различни антикоагуланта: (1) ACD (Becton Dickinson, USA, BD Vacutainer® 8.5 mL с адитив ACD Solution A: тринатриев цитрат 22.0 g/L; лимонена киселина 8.0 g/L; D-глюкоза 24.5 g/L; 1.5 mL) и (2) Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). In vitro анализ на PNC се осъществи чрез стимулация на тромбоцитите с ADP и на неутрофилите с PMA.

Неутрофилните гранулоцити се гейтират по CD15 APC/SSC. Циркулиращите PNC се отчитат по двойно-позитивния сигнал на тромбоцитния маркер CD41a и неутрофилния маркер CD15. Анализът на образуването на тромбоцитно-левкоцитни комплекси е извършен според метод на Mauler и съавтори с модификации (14).

Резултатите са обработени с SPSS v. 20.0, като са използвани дисперсионен, вариационен, сравнителен и корелационен анализ. За ниво на значимост приемаме $p<0.05$.

## РЕЗУЛТАТИ

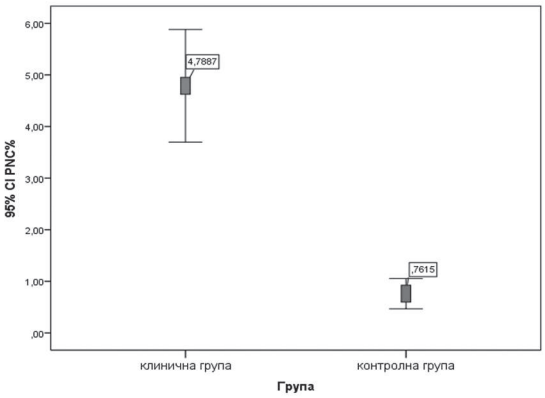
Пациентската полулация е със средна възраст 60.6 г. (28–88 г.). Не се наблюдава сигнификантна разлика във възрастовите групи между изследваните пациенти и здравите контроли.

Разпределението по пол е: мъже – 52.3% и жени – 47.7%. Установи се съществена разлика между пола на пациентите и типа на НХЛ {OR=1.87(0.810-4.317); $p<0.05$}.

В групата с агресивни НХЛ доминира броят на мъжете (58.7%), а в групата с индолентни НХЛ – този на жените (56.8%).

Разпределението според вида на лимфома е, както следва: агресивни НХЛ са 52.3% и индолентни – 47.7%. В изследването са включени и 20 здрави доброволци, служещи за контролна група.

На Фиг. 1 са представени средните стойности на PNC% в клиничната група и в групата на здравите контроли. Установява се съществена разлика между средните стойности на PNC при пациентите с НХЛ и здравите контроли ($p<0.001$).




*Фиг. 1. Сравнителен анализ на средни стойности на PNC% при пациенти с НХЛ и здрави контроли*

*Табл. 1. Характеристика на пациентите с НХЛ според демографските показатели и нивата на PNC% преди и след стимулация с агонисти*

| Показател | | Агресивни НХЛ | Индолентни НХЛ |
|---|---|---|---|
| Пол | Мъже | 27/58.7% | 19/45.2% |
| | Жени | 19/41.3% | 23/54.8% |
| Възраст (год.) | средна ст-ст±SD (граници) | 60.2±13.1 (28–88) | 61.2±10.5 (39–80) |
| PNC % EDTA | средна ст-ст±SD (граници) | 5.5±6.3 (0.91–39.47) | 4.0±3.5 (0.88–17.92) |
| PNC % ACD | средна ст-ст±SD (граници) | 12.6±15.5 (0.97–68.53) | 10.5±13.8 (0.86–63.64) |
| PNC % PMA | средна ст-ст±SD (граници) | 57.2±19.9 (8.29–92.28) | 51.9±22.1 (4.80–92.62) |
| PNC % ADP | средна ст-ст±SD (граници) | 53.1±20.1 (5.81–86.25) | 50.5±21.7 (7.60–87.47) |

Основните демографски характеристики и сравнителния анализ на нивата на PNC при пациенти с индолентни и агресивни НХЛ in vivo (EDTA и ACD) и in vitro (PMA и ADP) след стимулация са посочени в Табл. 1.

Установихме сигнификантна разлика между нивата на PNC преди и след стимулация с агонисти (ADP и PMA) при двете изследвани групи лимфоми.

Средните стойности на PNC% EDTA и PNC% ACD при агресивните лимфоми са значително по-високи в сравнение с индолентните НХЛ (съответно 12.64 за агресивните към 10.49 за индолентните НХЛ).

При статистически анализ на PNC% преди стимулация се установи съществена разлика между PNC% EDTA и PNC% ACD (p=0.012), която се наблюдава и в двете пациентски групи с НХЛ.

При болните с агресивни НХЛ изходните нива на PNC (PNC EDTA и PNC ACD) се увеличиха приблизително 11.8 пъти след стимулация на венозна кръв с PMA в сравнение със стойностите на PNC след стимулация с тромбоцитен агонист ADP.

В групата болни с индолентни НХЛ установихме същата тенденция. Изходните нива на PNC (PNC EDTA и PNC ACD) се увеличават приблизително 10.9 пъти след стимулация на венозна кръв с PMA в сравнение с тези, измерени след стимулация с ADP.

При изследване на PNC% след стимулация с тромбоцитни агонисти (ADP и PMA) се наблюдава подобна тенденция (за PNC% PMA – 57.22 за агресивни и 51.94 за индолентни лимфоми, за PNC% ADP – 53.06 за агресивни и 50.54 за индолентни лимфоми).

От гледна точка на пола и типа на лимфома се наблюдават значими разлики в стойностите на PNC%.

При анализ на PNC% EDTA се установяват два пъти по-високи стойности при жените с агресивни лимфоми (съответно 3.5 за жени с индолентни НХЛ към 6.7 за жени с агресивни НХЛ; p=0.02).

При PNC% ACD съществена разлика се доказа и при двата пола. При мъжете стойностите на PNC% ACD са два пъти по-високи при агресивните лимфоми в сравнение със стойностите при индолентни лимфоми. При жените нивата на PNC% са 2.5 пъти по-високи при пациенти с агресивни лимфоми (p=0.005) (Фиг. 2).

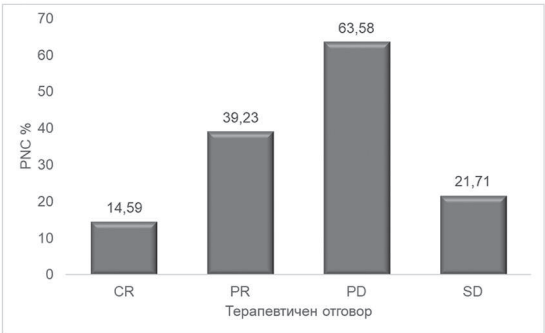
*Фиг. 2. Средни стойности на PNC% според пола и типа на НХЛ*

При анализ на нивата на PNC% PMA и PNC% ADP се отчита съществена разлика между пола и вида на лимфома. Жените с агресивни НХЛ имат по-високи стойности на PNC% PMA в сравнение с тези с индолентни НХЛ (61.04 към 52.41; p=0.016). Подобни резултати се регистрираха и при анализ на нивата на PNC% ADP (агресивни 54.55 към индолентни 47.78; p=0.004).

По отношение на възрастовия показател се доказа умерена обратно пропорционална зависимост между PNC% PMA и възрастта при пациенти с агресивни лимфоми (r=-0.355;p=0.016). Регистрира се слаба, клоняща към умерена, обратнопропорционална зависимост между възрастта и PNC% EDTA (r=-0.297; p<0.05) и PNC% PMA (r=-0.291; p<0.05) при индолентни лимфоми.

Установи се силна зависимост между нивото на PNC% и постигнат терапевтичен отговор (r=-0.476;p<0.001).

Най-високи стойности на PNC% се наблюдаваха при пациентите с прогресия на заболяването (Фиг. 3).




*Фиг. 3. Средни стойности на PNC% според постигнатия терапевтичен отговор*

Регистрира се значима разлика между стойностите на PNC% ADP и терапевтичния отговор (p=0.009), като се отчитат най-високи стойности при пациенти с доказана прогресия и рецидив на заболяването (съответно 58.6 при прогресия и 72.7 при рецидив).

При анализ на измененията на PNC% PMA според терапевтичния отговор и вида на лимфома се установи статистически значима разлика (p=0.004) (съответно при пациенти с прогресия 53.3 за индолентни към 59.4 за агресивни НХЛ и при пациенти с рецидив 69.1 за индолентни към 76.3 за агресивни лимфоми).

## ДИСКУСИЯ

Настоящите резултати показват значително високи нива на PNC% при пациенти с неходжкинови лимфоми в сравнение с контролната група, като подобни резултати са докладвани и от други изследователски групи (8,9).

В проспективното ни проучване установихме сигнификантна разлика между нивата на циркулиращи PNC и вида на лимфома (агресивни и индолентни) преди и след стимулация с тромбоцитни агонисти (ADP и PMA), като подобни резултати са цитирани и от други изследователи (17).

Прави впечатление, че пациентите с агресивни лимфоми имат три пъти по-висока активност на PNC% преди и след стимулация в сравнение с индолентните лимфоми. При анализ на демографски показатели (пол и възраст) се отчита обратнопропорционална зависимост между възрастта и PNC% и три пъти по-високи нива на PNC% при жените за разлика от мъжете.

По отношение на постигнат терапевтичен отговор, най-високи нива на PNC% комплекси се установиха при прогресирали и рецидивирали пациенти с НХЛ.

Въз основа на получените резултати и горецитираните данни можем да констатираме, че PNC% се определя като неблагоприятен прогностичен фактор при НХЛ.

Нашият опит показва, че високата активност на PNC се свързва с по-напреднала фаза на заболяването при поставяне на диагнозата, по-чести рецидиви и по-висок процент на рефрактерност.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хетерогенността на НХЛ е клинично отражение на различните биологични и хистопатологични характеристики на лимфомния процес. Високите нива на циркулиращи PNC могат да играят ролята на негативен предиктивен маркер в развитието на НХЛ.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al. Neutrrophil function: from mechanisms to disease. Annu Rev Immunol. 2012;30:459-489.
2. Bauer HM. In-vitro platelet-neutrophil adherence. Am J Clin Pathol. 1975; 63:824–7. doi:10.1093/ajcp/63.6.824.
3. Bunescu A, Seideman P, Lenkei R, et al. Enhanced Fcgamma receptor I, alpha M beta2 integrin receptor expression by monocytes and neutrophils in rheumatoid arthritis: interaction with platelets. J Rheumatol. 2004. 31:2347–55.
4. Cedervall J, Olsson AK. Platelet Regulation of Angiogenesis, Tumor Growth and Metastasis. Tumour Angiogenesis. Rijeka: InTech . 2012; p. 116-134.
5. Diacovo TG, et al. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta 2-integrin CD11b/CD18. Blood. 1996;88(1):146–157.
6. Ferroni P, Basili S, Martini F, et al. Soluble P-selectin as a marker of platelet hyperactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Investig Med. 2000. 48(1):21-7
7. Huo, Y., Schober, A., Forlow S. B, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. Nat. Med.2003. 9(1):61-7.
8. Irving PM, Macey MG, Feakins RM, et al.2008.Platelet-leucocyte aggregates form in the mesenteric vasculature in patients with ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol.2008. 20(4):283-9.
9. Jensen M. K, Brown P. De N, Lund B. V, Nielsen O. J, Hasselbalch H. C. Increased circulating platelet–leukocyte aggregates in myeloproliferative disorders is correlated to previous thrombosis, platelet activation and platelet count. European Journal Of Haematology.2001; 66(3):143-51
10. Kuijper PH, Gallardo Tores HI, Lammers JW,et al..Platelet associated fibrinogen and ICAM-2 induce firm adhesion of neutrophils under flow conditions. Thromb Haemost.1998. 80:443–8.
11. Kjeldsberg CR, Swanson J. Platelet satellitism. Blood (1974) 43:831–6.

**12.** Theoret, J. F., Bienvenu, J. G., Kumar, et al. P-Selectin antagonism with recombinant P-selectin glycoprotein ligand-1 (rPSGLIg) inhibits circulating activated platelet binding to neutrophils induced by damaged arterial surfaces. J. Pharmacol. Exp. Ther.2001. 298, 658–664

**13.** Labelle M, Begum S, Hynes RO. Platelets guide the formation of early metastatic niches. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111:E3053–61. doi:10.1073/pnas.1411082111.

**14.** Mauler M. Seyfert J, Haenel D, Seeba H, Guenther J, Stallmann D, Schoeniche C, Hilgendorf I, Bode C, Ahrens I & Duerschmied D. Platelet-neutrophil complex formation-a detailed in vitro analysis of murine and human blood samples. Journal of Leukocyte Biology.2016; 99(5), 781–789. doi.org/10.1189/jlb.3TA0315-082R.

**15.** Peters, M. J., Dixon, et al.1999. Circulating platelet-neutrophil complexes represent a subpopulation of activated neutrophils primed for adhesion, phagocytosis and intracellular killing. Br. J. Haematol. 106, 391–399.2

**16.** van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL.Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. J Leukoc Biol. 2009; 85:195–204.10.1189/jlb.0708400.

**17.** Setianto BY, Hartopo AB, Gharini PP, et al. Circulating soluble CD40 ligand mediates the interaction between neutrophils and platelets in acute coronary syndrome. Heart Vessels.2010. 25:282–7.10.1007/s00380-009-1199-1.



***Адрес за кореспонденция:***
*Шениз Юзеир*
*Факултет по медицина*
*Медицински университет – Варна*
*ул. Марин Дринов 55*
*9002 Варна*
*e-mail: shenizyuzeir@abv.bg*

# НЕВРОФИБРОМАТОЗА (КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ)

**Явор Григоров[1], Роман Романски[2], Антонина Гегова[1], Методия Секуловски[1]**

*[1]Университетска болница „Лозенец", София*
*[2]МБАЛ „Надежда" – София*

# NEUROFIBROMATOSIS (CASE REPORTS)

**Yavor Grigorov[1], Roman Romanski[2], Antonina Gegova[1], Metodiya Sekulovski[1]**

*[1]Lozenetz University Hospital, Sofia*
*[2]MBAL Nadezhda, Sofia*

## РЕЗЮМЕ

***Въведение:*** *неврофиброматозата включва група генетични заболявания, които са причина за появата на тумори, засягащи нервната тъкан. Те имат преди всичко доброкачествен характер, но в определени случаи (3–5%) е възможно да претърпят злокачествена трансформация. Може да бъде засегната както централната, така и периферната нервна система. От това произтича и изключително разнообразната им клинична изява – от леки случаи до драматични състояния. Описани са три разновидности на заболяването – неврофиброматоза тип 1 (NF1), тип 2 (NF2) и тип 3 – шваноматоза.*

***Цел:*** *Да обърне внимание на едно рядко срещано заболяване с многообразна симптоматика и протичане, което поради прогресиращия му ход при някои пациенти може да доведе до тежък функционален дефицит и дори ампутация.*

***Материал и метод:*** *Представени са двама пациенти – момиченце на 4 години с новооткрито заболяване, с гръбна локализация, както и жена на 53 години, оперирана многократно по повод новопоявяващи се туморни формации в областта на дясната предмишница и ръка.*

***Резултати:*** *шест години след отстраняване на тумора от гръбната област детенцето е без оплаквания, без данни за локален рецидив или засягане на други органи. Три години след операцията пациентката с локализация на тумора в горния крайник е със значително подобрена трофика и функционално състояние на ръката.*

***Заключение:*** *Неврофиброматозата е заболяване с разнообразна клинична изява. Оперативните намеси в областта на крайниците трябва да бъдат планирани и изпълнени с изключително*

## ABSTRACT

***Introduction:*** *Neurofibromatosis includes a group of genetic diseases that cause tumors affecting nerve tissue. They are primarily benign, but in certain cases (3–5%) may undergo malignant transformation. Both the central and peripheral nervous systems can be affected. This results in their extremely diverse clinical manifestation—from mild cases to dramatic conditions. Three types of the disease have been described—neurofibromatosis type 1 (NF1), type 2 (NF2), and type 3—schwannomatosis.*

**Aim:** *The aim of this article is to pay attention to a rare disease with a variety of symptoms and course, which due to its progressive course in some patients can lead to severe functional deficits and even amputation.*

***Materials and methods:*** *Two patients are presented: a 4-year-old girl with a newly discovered disease with spinal localization, as well as a 53-year-old woman who underwent repeated surgery for newly emerging tumor formations in the area of the right forearm and arm.*

***Results:*** *Six years after the removal of the tumor from the spinal area, the child has no complaints, no evidence of local recurrence or involvement of other organs. Three years after the operation, the patient with localization of the tumor in the upper limb has significantly improved blood supply and functional condition of the arm.*

***Conclusion:*** *Neurofibromatosis is a disease with a variety of clinical manifestations. Limb surgeries should be planned and performed with extreme care and individual approach due to the high risk of additional vascular damage as well as potential malignant transformation.*

*внимание и индивидуален подход поради високия риск от допълнителна съдова увреда, както и от потенциална малигнена трансформация.*

***Ключови думи:*** *доброкачествено заболяване, неврофиброматоза, тумор на периферен нерв, тумор на гръдна стена*

***Keywords:*** *benign disease, chest wall tumor, neurofibromatosis, peripheral nerve tumor*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Неврофиброматозата включва група генетични заболявания, които са причина за появата на тумори, засягащи нервните обвивки, произхождащи от Швановите клетки, и се състоят от Шванови клетки, подобни на периневралните, от фибробласти, както и от клетки с интермедиерен вид. Подтиповете включват локализирани кожни форми – интраневрални (нодуларни) и дифузни плексиформени форми. Те имат преди всичко доброкачествен характер, но в определени случаи (3–5%) е възможно да претърпят злокачествена трансформация (1). Приема се, че генетичните дефекти могат да бъдат предадени от родител или да възникнат спонтанно в процеса на сливане на гаметите. Описани са три разновидности на заболяването, в зависимост от локализацията на мутациите. Неврофиброматоза тип 1 (NF1), тип 2 (NF2) и тип 3 – шваноматоза. Предполага се, че генът, отговорен за възникването на тип 1 (NF1), е локализиран в хромозома 17 и е свързан с производството на неврофибромин – фактор регулиращ растежа на клетката. Отсъствието му води до неконтролируемо нарастване на клетките. Генът, отговорен за появата на тип 2 (NF2), е разположен в хромозома 22 и е свързан с продукцията на мерлин (schwannomin) – протеин, потискащ туморния растеж. Отсъствието му причинява неконтролируемо тъканно нарастване. Два са гените – SMARCB1 и LZTR1, които вероятно са отговорни за възникване на тип 3 – шваноматозата и чието действие също се свързва с потискане на туморния растеж. Приема се, че тип 1 (NF1) и тип 2 (NF2) се унаследяват автозомно-доминантно или вероятността за поява на заболяването у дете с болен родител е 50%, докато унаследяването на тип 3 шваноматозата не е напълно изяснено и се предава в 15% от болен родител. Плексиформената форма най-често се асоциира с тип NF1. Клиничната изява на заболяването може да е много разнообразна както по отношение на локализацията, така и по отношение на симптоматиката, от леки случаи до драматични състояния. Затова и всеки пациент с това заболяване е по своему уникален. Възможно е да бъде засегната както централната, така и периферната нервна система, с клинични прояви от страна на кожата, слуха, зрението, интелекта, сърдечно-съдовата система, тежка инвалидизация във връзка с локализация в периферни нерви или скелетни аномалии, макроцефалия и др. Гръдният кош и белите дробове също могат да бъдат засегнати в различна степен (2, 4). Установено е, че пациентите от тип 1 (NF1) имат повишена склонност към развитието на злокачествени заболявания, като левкемия и мозъчни тумори. Липсват убедителни данни за предилекционни дерматоми, когато заболяването е локализирано в областта на крайниците (3).

## ПАЦИЕНТИ И МЕТОД

Представени са двама пациенти – момиченце (Л. Д., оперирано 2015 г.) на 4 години от нормално протекла бременност и раждане, фамилно необременено, с новооткрито заболяване, с гръбна локализация (тип 1), както и жена на 53 години, оперирана многократно по повод новопоявяващи се туморни формации в областта на дясната предмишница и ръка (тип 1) (А. Ц., оперирана 2018 година).

Детето постъпи за първи път в болница (Клиника по пластична хирургия – МА, София), по повод лека болка и наличие на бавно нарастваща подутина, забелязана от родите-

*Фиг. 1 (а, б, в). Диагностични фотоснимки на пациентката на 53 години – наличие на тумор-ни формаци в областта на дясна предмишница и ръка, нарушен захват, стари оперативни цикатрикси.*

*Фиг. 2 (а, б, в, г). (а, б, в) Интраоперативна находка и отделни етапи в отстраняването на тумора при детето; (в) – стрелката сочи интеркосталното пространство и интраторакалния произход на образуването; (г) – макроскопски вид при отделянето му.*

лите, разположена под дясната лопатка. Не бе прилагано никакво лечение. От клиничния преглед се установи наличието на дискретна подутина, с диаметър около 5–7 см, разположена дистално от *angulus inferior scapulae*, с меко-еластична консистенция, слабо болезнена. Кожата в същата област бе без патологични промени. Не бяха палпирани патологично увеличени регионални лимфни възли.

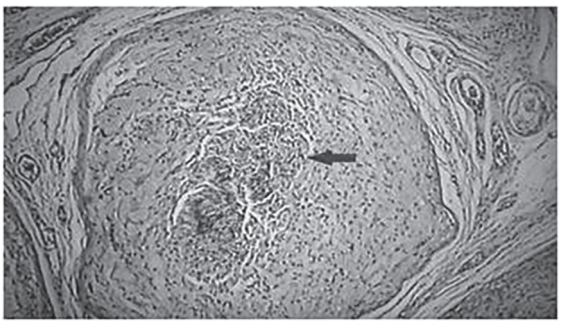
Пациентката на 53 години постъпи за първи път в нашата клиника (УБ „Лозенец" – София) и за пореден път за оперативно лечение, с оплаквания от болка и наличието на множество бавнонарастващи туморни формация в областта на дясна предмишница и ръка, циркулаторни смущения, както и значително нарушен захват и сетивност на пръстите. Многократно бе оперирана по повод неврофиброматоза, като последната интервенция бе извършена преди около 20 години. В дисталната част на десния горен крайник личаха множество оперативни цикатрикси, както и деформации и затруднен захват. Палпираха се множество туморни формации, разположени в предната и задна страна в дясната предмишница и ръка, леко болезнени, с меко-еластична консистенция. Нарушени бяха трофиката и сетивността на пръстите. Не се палпираха патологично увеличени регионални лимфни възли (Фиг. 1). Диагностичният ЯМР разкри наличие на множество различни по големина, мекотъканни туморни формации, разположени в областта на дясна предмишница и ръка.

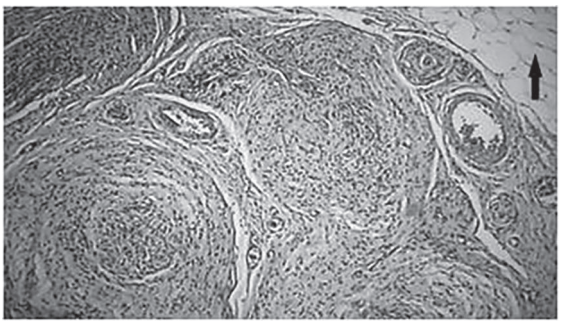
Резултатите от лабораторните изследвания и на двете пациентки бяха в нормални стойности.

Интраоперативната находка при детенцето разкри тумор, добре отграничен от околната паравертебрална мускулатура, със зърнест вид и с интеркостален произход. Двете проксимални "крачета" на образуването, представено на Фиг. 2 (г), произхождаха от гръдния кош. Оперативната интервенция включваше проследяване и ексцизия на туморната маса, произхождаща от интраторакалното пространство. Отделните оперативни етапи са представени на Фиг. 2.

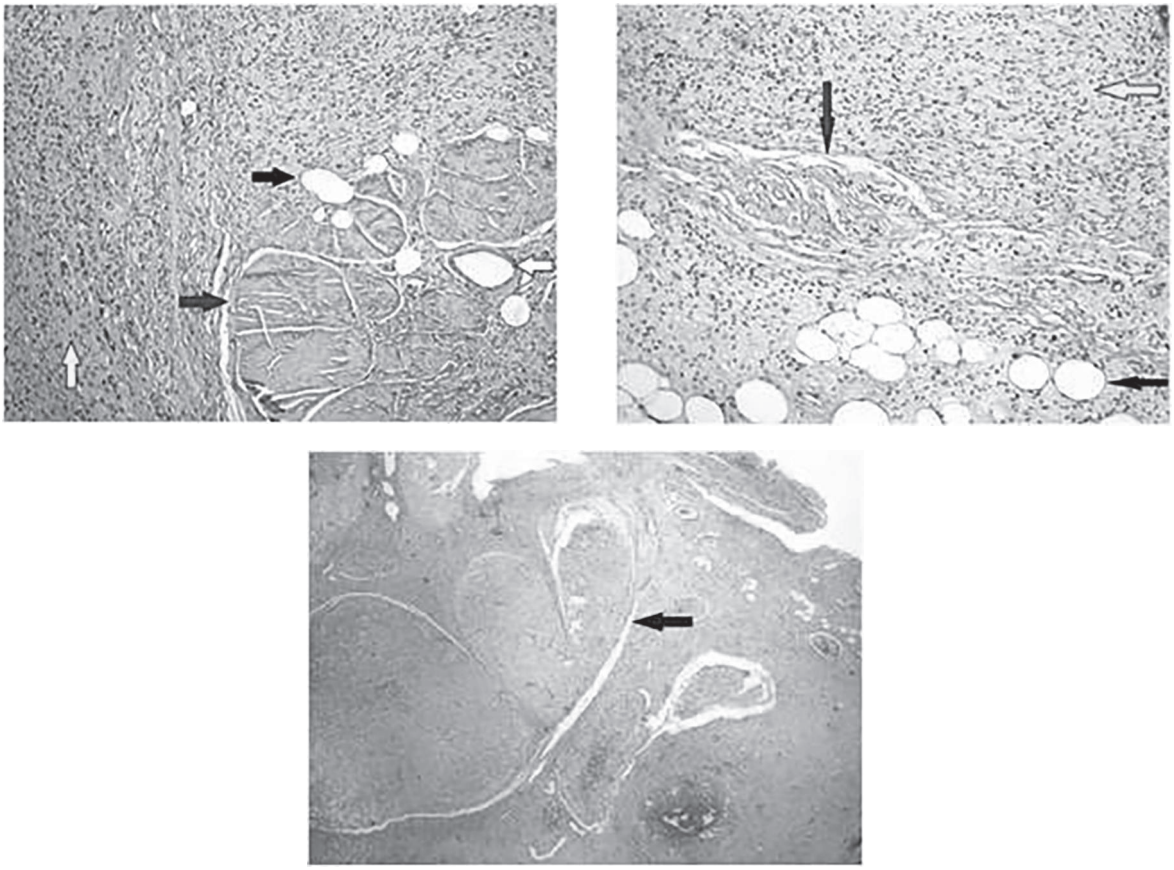
Интраоперативната находка при пациентката на 53 години разкри наличие на туморни формации, добре отграничени от околните тъкани, бледи на цвят, с различна форма и големина, разположени в предната и задна страна на областта на предмишницата и ръката. *N. Medianus* и *a. vv. ulnaris* бяха прекъснати на изхода си от *m. pronator teres, n. ulnaris* – силно изтънен и променен, обхванат от туморна тъкан; силно увредени, с фиброзни промени бяха всички мускулни групи в областта на ръката и предмишницата; само част от сухожилията оставаха частично запазени. Сравнително добре запазен беше радиалния СНС, също обхванат от тумора. Оперативната интервенция включваше ексцизия на възможно най-голям брой туморни маси и декомпресия на единствения запазен радиален СНС.

Хистопатологичната находка при двете пациентки (Фиг. 3 и 4) разкри типична морфологична картина на неврофиброматоза – участъци от дегенеративни промени в нерва, наличие на липоматоза наоколо, лобулираност, както и присъствието на нерви в различен стадий на увреда, разрастване на съединителна тъкан и оскъдно кръвоснабдяване при пациентката с по-дълга еволюция на заболяването. Хистологичната картина при детето е представена от плексиформени неврофиброматозни компоненти. Макроскопски неврофиброматозните структури най-често са овоидни и некапсулирани или с фина капсула, а сред тумора се намират остатъчни нервни влакна. Стромата типично е миксоидна, с фини колагенови влакна. Туморните клетки са издължени, с вълнисти ондулирани ядра, по-малки от ядрата на Швановите клетки. Често се срещат мастни (оптично празни на хистологичния срез) клет-

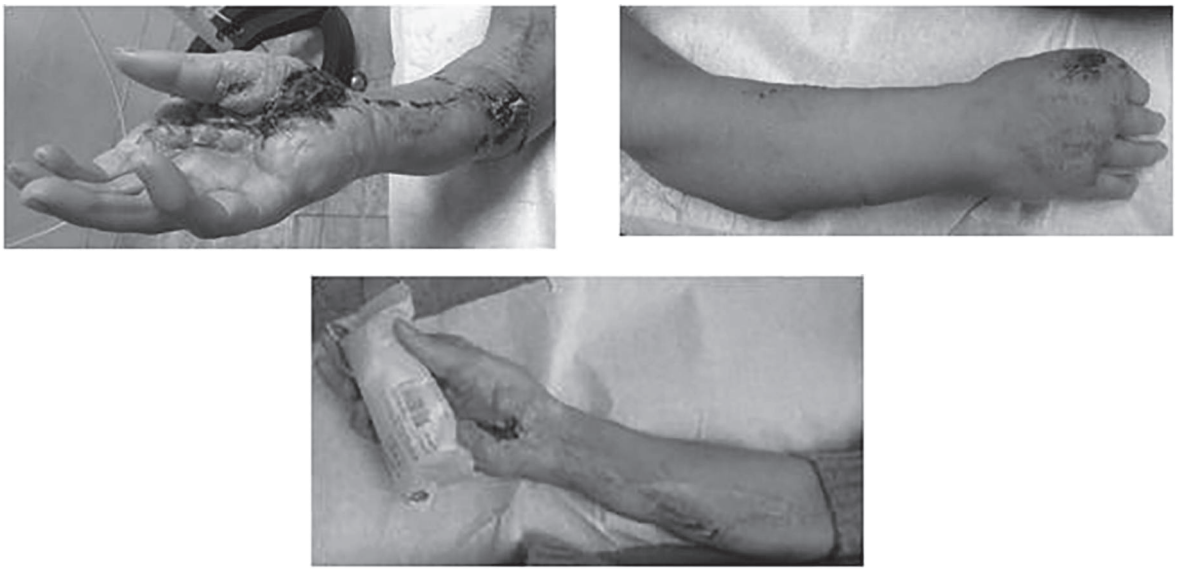




*Фиг. 3 (а, б). Хистологична находка при детенцето: (а) тъмночервената стрелка сочи характерните дегенеративни промени в нерва; (б) черната стрелка – липоматозните промени в околната тъкан, оптично празни на хистологичния срез клетки.*



*Фиг. 4 (а, б, в). Хистологична находка при пациентката с локализация на тумора в горния крайник: (а, б) тъмночервените стрелки сочат характерните дегенеративни промени в нерва; (а) бялата стрелка – кръвоносен съд, без еритроцити; (а, б) черните стрелки – липоматозните промени; (а, б) жълтите стрелки – разрасналата съединителна тъкан по съседство, която е много по-силно изразена при пациентката с по-дълга еволюция на заболяването; (в) синя стрелка – типичната лобулираност.*



*Фиг. 5 (а, б, в). Следоперативен резултат – оперативните рани зараснаха първично. с минимална ръбцова некроза на някои участъци, подобрен бе захватът и трофиката на ръката.*

ки, които помагат за отдиференцирането на тумора. Богатите на клетки участъци са локализирани централно, съдържащи остатъци от структурите на нерва, а периферията е по-бедна на клетки. Обикновено липсва или има много ниска митотична активност.

На слабо увеличение плексиформените неврофиброматозни структури показват многобройни нервни влакна с характерен вид на „торба с червеи".

Следоперативният период протече гладко и при двете пациентки. Оперативните рани зараснаха без сериозни компликации. Проведе се курс на ЛФК за подобряване на функцията на оперираната ръка при пациентката с локализация на тумора в горния крайник (Фиг. 5).

## РЕЗУЛТАТИ

До настоящия момент, шест години след отстраняване на тумора от гръбната област, детенцето е без оплаквания, без данни за локален рецидив или засягане на други органи. Три години след операцията пациентката с локализация на тумора в горния крайник бе със значително подобрена трофика и функционално състояние на ръката, въпреки че не бе възможно пълното отделяне на образуванието поради неговото дифузно разпространение.

## ДИСКУСИЯ

Не съществува етиологично лечение на неврофиброматозата. Често радикалната хирургичната интервенция в областта на крайниците е невъзможна. В такива случаи, особено когато заболяването засяга горния крайник, се прилагат многоетапни, палиативни операции за подобряване на захвата и декомпресия на съдово-нервните снопове, както и за подобряване на козметичния статус на болния. В редки случаи се налага ампутация.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврофиброматозата е заболяване с разнообразна клинична изява. Оперативните намеси в областта на крайниците трябва да бъдат планирани и изпълнени с изключително внимание и индивидуален подход поради високия риск от допълнителна съдова увреда, както и от потенциална малигнена трансформация.

## ЛИТЕРАТУРА


1. G D Williams, S Hoffman, I S Schwartz. Malignant transformation in a plexiform neurofibroma of the median nerve. J Hand Surg Am. 1984 Jul;9(4):583-7. doi: 10.1016/s0363-5023(84)80116-1.
2. Gungor Camsari, Aygun Gur, Gulcihan Ozkan, Nur Dilek Bakan, Fatma Zengin, Ayse Kulcu. Thoracic findings in neurofibromatosis.Tuberk Toraks. 2006;54(3):267-72.
3. Reinhard E. Friedrich, Caroline Diekmeier. Peripheral nerve sheath tumors of the upper extremity and hand in patients with neurofibromatosis type 1: topography of tumors and evaluation of surgical treatment in 62 patients. GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW. 2017; 6: Doc15. Published online 2017 Dec 5. doi:10.3205/iprs000117
4. Yair Glick. Neurofibromatosis type 1 (thoracic manifestations). Radiopaedia. 29 Aug 2018.



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

# ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД В ЛЕЧЕНИЕТО НА НОВОДИАГНОСТИЦИРАНИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С ВТОРИЧНА ОСТРА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ-КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

**Стела Димитрова, Илина Мичева**

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

# THERAPEUTIC APPROACH IN THE TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED ELDERLY PATIENTS WITH SECONDARY ACUTE MYELOID LEUKEMIA—A CLINICAL CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

**Stela Dimitrova, Ilina Micheva**

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

## РЕЗЮМЕ

*Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) представлява терапевтично предизвикателство при повъзрастни пациенти поради биологията на левкемията и влошения функционален статус на болния. Свързаната с предходно лечение остра миелоидна левкемия (t-ОМЛ) се определя като отделен подвид ОМЛ, чиято патогенеза се свързва с ефектите от предшестваща цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия. Резултатите от терапевтичното повлияване на пациенти с t-ОМЛ са ограничени, като оптималното лечение при тези болни е още по-голямо предизвикателство.*

*Касае се за жена на 68 години, която е хоспитализирана по повод изолирана анемия. Пациентката е с диагностициран карцином на млечна жлеза през 1996 година и овариален карцином през 2014 година, които са в ремисия. От направените диагностични процедури се доказа свързан с предишно лечение миелодиспластичен синдром (t-МДС) с комплексен кариотип. Болната се стратифицира като висок риск според ревизираната IPSS. Болната е провела субституираща терапия. Два месеца по-късно болната е хоспитализирана повторно по повод фебрилитет, прогресираща слабост и умора, стомашен дискомфорт, безапетитие. Лабораторните изслед-*

## ABSTRACT

*Acute myeloid leukemia (AML) is a therapeutic challenge in elderly patients because of the biology of the leukemia and the poor functional status of the patient. Acute myeloid leukemia following previous treatment (t-AML) is defined as a separate subtype of AML, which is associated with the late effects of previous chemotherapy or radiotherapy. The therapeutic results of patients with t-AML are limited and optimal treatment in these patients is an even greater challenge.*

*Our patient is a 68-year-old woman who was hospitalized due to isolated anemia. The patient was diagnosed with breast cancer in 1996 and ovarian cancer in 2014, which were in remission at the time of the present hospitalization. Diagnostic procedures revealed therapy-related myelodysplastic syndrome (t-MDS) with a complex karyotype. The patient was stratified as high risk according to the revised IPSS. The patient received the best supportive care. Two months later, she was re-hospitalized due to fever, progressive weakness and fatigue, stomach discomfort, loss of appetite. Laboratory tests showed pancytopenia with 25% of myeloblasts in peripheral blood. The reassessment of the disease revealed evolution to t-AML with MDS-associated changes. Treatment with a hypomethylating agent was initiated. Unfortunately, the patient died with the symptoms of sudden cardiac death.*

*вания показват панцитопения с наличие на 25% миелобласти в периферна кръв. От направената преоценка на заболяването се доказва еволюция в t-ОМЛ при предшестващ миелодиспластичен синдром. Стартирано е лечение с хипометилиращ агент. В хода на лечението пациентката загива с картината на внезапна сърдечна смърт. Изборът на терапия при възрастни пациенти с t-ОМЛ е труден и многофакторен. Комбинации на вече одобрени агенти и нови молекули в бъдеще ще подобрят и разнообразят терапевтичния избор при възрастни пациенти с високорискова ОМЛ .*

*The therapeutic decision in elderly patients with t-AML is difficult and multifactorial. Combinations of already approved agents and new molecules will improve and diversify the therapeutic choices in elderly patients with high-risk AML.*

***Ключови думи:*** *остра миелоидна левкемия, t-ОМЛ, възрастни пациенти*

***Keywords:*** *acute myeloid leukemia, t-AML, elderly patients*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) се среща предимно във възрастта между 68–70 години (1). Тя представлява терапевтично предизвикателство при по-възрастни пациенти поради биологията на левкемията и носителството на високорискови мутации, определящи химиорезистентност, както и поради влошения функционален статус на болния, водещ до повишена токсичност, свързана с терапията (2,3,4).

С увеличаване на възрастта, отговорът от лечение с интензивна терапия намалява, докато рискът от ранна смърт се увеличава. Доказано е, че резултатите от лечение при по-възрастните пациенти са изключително лоши, като постигнатият клиничен отговор с настоящите терапевтични възможности е незадоволителен. Проучвания доказват, че хипометилиращите агенти азацитидин и децитабин имат до 28% и съответно 26% постигнат пълен отговор (CR), докато CR при лечение с ниски дози цитарабин (LDAC) е едва 11–18%. Съответно на това, приблизително една трета от пациентите над 75 години с новодиагностицирана ОМЛ получават единствено палиативна грижа (5,6,7,8).

Класификацията на Световната здравна организация (СЗО) от 2016 г. дефинира свързаната с предходно лечение остра миелоидна левкемия (t-ОМЛ) като отделен подвид ОМЛ, чиято патогенеза се свързва с ефектите от предшестваща цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия (9). Няма конкретна дефиниция за вторична ОМЛ (s- ОМЛ), но тя включва ОМЛ с миелодисплазия-свързани промени, ОМЛ трансформация след миелопролиферативна неоплазия, както и t-ОМЛ (10).

Редица проучвания показват, че напредналата възраст е независим неблагоприятен прогностичен фактор за преживяемост при пациенти с t-ОМЛ (11,12). Въпреки че t-ОМЛ има по-лоша прогноза от de novo възникналата ОМЛ, средната обща преживяемост (ОП) е силно повлияна и от генетичния профил на заболяването (13). Честотата на цитогенетичните рискови категории при t-ОМЛ варира въз основа на различни проучвания: едва 1 до 26% от болните са с благоприятен цитогенетичен профил, 26 до 52% са с интермедиерен цитогенетичен профил и 31 до 67% са с неблагоприятен цитогенетичен профил (13,14,15). Въз основа на това прогнозираната ОП при пациенти с t-ОМЛ може да варира от >2 години при благоприятен цитогенетичен профил до <6 месеца в групата с неблагоприятна цитогенетика (13,16,17). От друга страна мутация в гена за tumor protein 53 (TP53) се наблюдава при 20 до 50% от пациентите с t-ОМЛ, което е значително по-висока честота от установената при пациентите с de novo ОМЛ. Наличието на TP53 мута-

ция се асоциира с неблагоприятен генетичен профил, повишен брой хромозомни аномалии, терапевтична резистентност и по-лоша прогноза (15,18).

Проспективни данни от резултатите от терапевтичното повлияване на пациенти с t-ОМЛ/ s-ОМЛ са ограничени, с единични такива, екстраполирани от големи проучвания за ОМЛ. Оптималното лечение при тези болни е още по-голямо предизвикателство и трябва да се базира на свързани с пациента, заболяването и терапията фактори. Трансплантацията на хематопоетични стволови клетки е единствената възможност за излекуване на заболяването, като такава се препоръчва при млади пациенти със запазен функционален статуст и интермедиерен или неблагоприятен генетичен профил на t-ОМЛ или пациенти с t-ОМЛ с добър риск и доказано минимално остатъчно заболяване. За пациенти, които не са подходящи за алогенна стволовоклетъчна трансплантация и особено такива, които са с неблагоприятен генетичен профил, се препоръчва участие в клинични проучвания (19).

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за жена на 68 години, която постъпва в Клиника по хематология към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна за първи път през месец 05.2021 г. по повод изолирана нормоцитна, нормохромна анемия. Към момента на хоспитализацията болната е с придружаващи заболявания – артериална хипертония и захарен диабет II тип, които контролира медикаментозно.

От миналата анамнеза се установява, че през 1996 г. пациентката е диагностицирана с карцином на дясна млечна жлеза, по повод на което е осъществена мамектомия, последвана от адювантна химио- и лъчетерапия с постигната ремисия на заболяването. През 2014 г. е диагностицирана с нискодиференциран овариален серозен кистаденокарцином с инвазия на капсулата. Осъществено е оперативно лечение, последвано от адювантна химиотерапия. От направената преоценка болната е с данни за прогресия на заболяването с метастази в перитонеум и плевра. Проведена е втора линия на лечение – осем курса с карбоплатина/паклитаксел/бевацизумаб. Постигнат е пълен метаболитен отговор и лечението е продължено с поддържаща терапия с олапариб за три години, като към момента на хоспитализацията в Клиника по хематология – Варна, болната е в ремисия на онкологичните заболявания.

Болната постъпва с оплаквания от прогресираща астено-адинамия, слабост, загуба на апетит, умора при физически усилия. Не съобщава за наличие на В-симптоми. От физикалния статус е с бледи кожа и видими лигавици, без лимфаденомегалия и абдоминална органомегалия; установява се оперативен цикатрикс от мамектомия вдясно и цикатрикс от срединна лапаротомия.

От периферната кръвна картина (ПКК) се установява Hb-78 g/L, левкоцити - 9.70 x $10^9$/L; абсолютен неутрофилен брой (ANC) – 3.40 x $10^9$/L и тромбоцити – 151 x $10^9$/L. Морфологичният анализ на диференциалната кръвна картина показва следното разпределение: сегментоядрени гранулоцити – 38%; еозинофили – 2%; моноцити – 12%; лимфоцити – 48%; данни за анизоцитоза при еритоцитите и наличие на псевдо-Пелгер гранулоцити.

Осъществената костномозъчна аспирация показва наличие на хиперцелуларен костен мозък с еритроидна хиперплазия, наличие на многоядрени еритробласти, стоп в зреенето и диференцирането на гранулоцитния ред с хипогланулирани миелоцити, микромегакариоцити и миелобласти <5%. От направената биопсия на костен мозък също се установява хиперцелуларен костен мозък с данни за диеритропоеза, дисгранулопоеза и дисмегакариоцитопоеза; фиброза – степен 1 и бласти <5%. От конвенционалната цитогенетика на костен мозък се установява комплексен кариотип: 44,XX,t(1;5)(q?42;q13), t(3;7)(p13;q11.2), add(11)(p15),-12,-20 (20).

На база на проведените изследвания при пациентката се установява свързан с предишно лечение миелодиспластичен синдром (t-МДС) – определен като интермедиерен 1 риск според интернационалната прогностична скорингова система (IPSS), но като висок риск според ревизираната IPSS. Болната е провела субституираща терапия.

През месец 07.2021 г. е хоспитализирана повторно в Клиника по хематология по повод фебрилитет, прогресираща слабост и умора, стомашен дискомфорт, безапетитие. От проведената ПКК се установява: лев-

коцити - 6.00 x $10^9$/L; ANC – 0.40 x $10^9$/L; Hb – 64 g/L; тромбоцити – 15 x $10^9$/L; кръвната натривка показва – сегментоядрени гранулоцити – 10%; еозинофили – 1%; моноцити – 14%; лимфоцити – 50%, наличие на миелобласти – 25%. Костномозъчната аспирация е „суха" стернална пункция. Осъществен флоуцитометричен анализ на периферна кръв показва наличие на миелобласта популация със следния фенотип: CD 34++, CD117++, HLA-DR++, CD 45 low +. От направената преоценка на заболяването се доказва еволюция в t-ОМЛ при предшестващ миелодиспластичен синдром. На база на възрастта, коморбидния индекс и общото състояние на болната е взето решение за лечение с хипометилиращ агент (Азацитидин), като е осъществен един курс. В хода на лечението пациентката загива с картината на внезапна сърдечна смърт.

## ДИСКУСИЯ

Изборът на терапия при t-ОМЛ се определя от възрастта на пациента, съпътстващите коморбидитети, физиологичния статус и цитогенетичните и молекулярните характеристики на заболяването – фактори, които влияят на постигнатия отговор и на ОП. При възрастни пациенти с t-ОМЛ се препоръчва участие в клинични изпитвания, ако това е възможно (20). При пациенти със запазен функционален статус опциите за интензивна химиотерапия включват CPX-351 или „7 + 3" режим (цитарабин за 7 дни и антрациклин за 3 дни). CPX-351 е липозомна капсула на даунорубицин и цитарабин в моларно съотношение 1:5. Липозомното капсулиране поддържа съотношението в плазмата в продължение на 24 часа след инжектирането (21,22). В клинично изпитване фаза III, CPX-351 е сравнен със стандартен режим 7+3 при новодиагностицирани пациенти със s-ОМЛ на възраст между 60 и 75 години. Проучването включва пациенти с t-ОМЛ, ОМЛ с МДС-свързани промени с и без история за предшестващо лечение с хипометилиращи агенти и ОМЛ след хронична миеломоноцитна левкемия. В проучването средната обща преживяемост е значително по-висока в рамото с CPX-351 в сравнение със „7 + 3" протокола (9.7 срещу 5.9 месеца; p<0.003). Използването на CPX-351, в сравнение със стандартна терапия подобрява CR/CRi (пълен отговор с непълно хематологично възстановяване) (48% срещу 33%) и двегодишната ОП (31% срещу 12%) сред възрастните пациенти със s-ОМЛ, ОМЛ при предшестваща миелодисплазия и t-ОМЛ (23).

От друга страна ретроспективно едноцентрово проучване на пациенти със s-ОМЛ показва, че средната обща преживяемост е значимо по-добра при лечение с режими с ниска интензивност (хипометилиращи агенти и LDAC), в сравнение с интензивна химиотерапия („7+3" и CPX-351) при възрастни хора, неподходящи за алогенна трансплантация (6.9 срещу 5.4 месеца; p<0.04) (24). Хипометилиращите агенти азацитидин и децитабин са предпочитани терапевтични средства в групата болни, неподходящи за трансплантация. Доказано е, че лечението с азацитидин води до CR/CRi от 28% и средна ОП от 10 месеца. Десетдневният курс с децитабин увеличава постигнатия CR/CRi до приблизително 40–50% със средна ОП от приблизително 1 година.

Добавянето и на нови биологични таргети към вече съществуващите медикаменти значимо подобрява общия отговор и средната преживяемост при поносима толерантност към лечението и запазено качество на живот на възрастните пациенти с ОМЛ. Две проучвания в ранна фаза показват, че комбинацията на BLC-2 инхибитора venetoclax и хипометилиращи агенти или LDAC е показала ефективност при пациенти със s-ОМЛ. Лечение с venetoclax и хипометилиращи агенти в група пациенти със s-ОМЛ демонстрира, че общата преживяемост не е достигната по време на анализа (диапазон от 14.6 месеца до момента на анализ на данните), а при комбинацията venetoclax и LDAC средната обща преживяемост е 4 месеца (диапазон от 3–6,5 месеца). Комбинацията от venetoclax и хипометилиращи агенти повишава CR/CRi до 63% или повече, в сравнение с лечение само с хипометилиращи агенти като монотерапия. Постигната ремисията може да бъде трайна и в някои случаи се свързва с неизмерима минимална резидуална болест (25–30).

Сравнителен анализ на резултатите от лечението с комбинацията хипометилиращи агенти/venetoclax и интензивната химиотерапия показва подобни резултати по отношение на постигнат общ отговор и ОП, но

с по-ниска ранна смъртност, по-малко тежки токсични усложнения и намален болничен престой при болните, лекувани с нискоинтензивния режим (31). Отговор от лечението се постига бързо (средно ~1 месец от стартиране на лечението) при практически липса на клинични и/или лабораторни данни за тумор лизис синдром и ниска ранна (30-дневна) смъртност (3–6%). На база на тези обещаващи резултати, venetoclax в комбинация с хипометилиращи агенти или LDAC за нелекувани преди това пациенти с ОМЛ на възраст над 75 години или неподходящи за интензивна химиотерапия е одобрен от Food and Drug Administration (FDA) на 21 ноември 2018 г. (28, 32). В България одобрение се очаква през 2022 г.

Съществуват и предварителни резултати от изпитване фаза 1b с venetoclax в комбинация с интензивна химиотерапия (5-дневен цитарабин и 2-дневен идарубицин) при по-възрастни хора, които не са лекувани с индукционно лечение. Те показват CR/CRi от 95% при de novo ОМЛ, 42% при s/t-AML, 46% при ОМЛ с високорискова цитогенетика и 33% при TP53 мутирала ОМЛ (33). Извън стандартната химиотерапия и новите нискоинтензивни протоколи, като лечението с хипометилиращи агенти, както и venetoclax в комбинация с хипометилиращи агенти и LDAC се обсъждат и редица нови молекули, като монотерапия с ivosidenib и enasidenib (IDH-блокери) или комбинации, като uproleselan (GMI-1271) и 7+3, певонедистат и азацитидин, прациностат и азацитидин или гуадецитабин. Всички показват обещаващи резултати при пациенти с високорискова ОМЛ, основно тези със s-ОМЛ, t-ОМЛ, викосорискова ОМЛ с мутирал TP53 ген или ОМЛ с промени, свързани с предшестваща миелодисплазия (34).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одобренията на нови лекарства значително обогатяват спектъра на лечение на ОМЛ и предоставят нови възможности, но също и нови предизвикателства. Комбинации на вече одобрени агенти и нови молекули в бъдеще ще подобрят и разнообразят терапевтичния избор при възрастни пациенти с високорискова ОМЛ .

## ЛИТЕРАТУРА


1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M,et al. eds. SEER cancer statistics review,1975-2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2019.
2. Song X, Peng Y, Wang X, et al. Incidence, survival, and risk factors for adultswith acute myeloid leukemia not otherwise specified and acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities:analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database,2001-2013. Acta Haematol 2018;139:115-27.
3. Tsai CH, Hou HA, Tang JL, et al. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia. Leukemia. 2016;30(7):1485-1492.
4. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. Cancer. 2016;122(24):3821-3830
5. Kantarjian HM et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2012;30(21):2670-2677.
6. Dombret H et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015;126(3):291-299.
7. Burnett AK et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer. 2007;109(6):1114-1124
8. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. Ann Hematol. 2015;94(7):1127-1138
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-405.
10. Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? Best Pract Res Clin Haematol 2014; 27:141-53
11. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent

prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. Leukemia 2003; 18:120-5.

**12.** Xu XQ, Wang JM, Gao L, et al. Characteristics of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: a retrospective analysis in a cohort of Chinese patients. Am J Hematol 2014; 89:874-81.

**13.** Kern W, Haferlach T, Schnittger S, Hiddemann W, Schoch C. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. J Clin Oncol 2004; 22:2510-1.

**14.** Boddu PC, Kantarjian HM1, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. Cancer 2017; 123:3050-60.

**15.** Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, et al. TP53 mutation characteristics in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia is similar to de novo diseases. J Hematol Oncol 2015; 8:45.

**16.** Alam N, Atenafu EG, Kuruvilla J, et al. Outcomes of patients with therapy-related AML/myelodysplastic syndrome (t-AML/MDS) following hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2015; 50:1180-6.

**17.** Sasaki K, Jabbour E, Cortes J, et al. Outcome of patients with therapy-related acute myeloid leukemia with or without a history of myelodysplasia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016; 16:616-24.

**18.** Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. Blood 2015; 125:1367-76.

**19.** Dhakal P, Pyakuryal B, Pudasainee P, Rajasurya V, Gundabolu K, Bhatt VR. Treatment Strategies for Therapy-related Acute Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Mar;20(3):147-155. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.007. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31953046.

**20.** Dhakal P, Pyakuryal B, Pudasainee P, Rajasurya V, Gundabolu K, Bhatt VR. Treatment Strategies for Therapy-related Acute Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Mar;20(3):147-155. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.007. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31953046.

**21.** Luskin MR, Lee JW, Fernandez HF, et al. Benefit of high-dose daunorubicin in AML induction extends across cytogenetic and molecular groups. Blood 2016; 127: 1551-8.

**22.** Tardi P, Johnstone S, Harasym N, et al. In vivo maintenance of synergistic cytarabine: daunorubicin ratios greatly enhances therapeutic efficacy. Leuk Res 2009; 33:129-39.

**23.** Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2018; 36:2684-92

**24.** Boddu PC, Kantarjian HM1, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. Cancer 2017; 123:3050-60

**25.** Blum W, Garzon R, Klisovic RB, Schwind S, Walker A, Geyer S, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:7473-8.

**26.** Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2016;375:2023-36.

**27.** DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2018;19:216-28.

**28.** DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019;133:7-17.

**29.** Pollyea DA, Stevens BM, Winters A, Minhajuddin M, Gutman JA, Purev E, et al. Venetoclax (Ven) with Azacitidine (Aza) for Untreated Elderly Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (Pts) Unfit for Induction Chemotherapy: Single Center Clinical Experience and Mechanistic Insights from Correlative Studies. Blood. 2017;130:181-.

**30.** Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015;126:291-9.

**31.** Tiong IS, Wei AH. New drugs creating new challenges in acute myeloid leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 2019 Dec;58(12):903-914. doi: 10.1002/gcc.22750. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30861214.

**32.** Wei A, Strickland SA, Roboz GJ, et al. Phase 1/2 Study of Venetoclax with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naive, Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia Unfit for Intensive Chemotherapy: 1-Year Outcomes. Blood. 2017;130(Suppl 1):890-890.

**33.** Wei AH, Chua CC, Tiong IS, Fong CY, Ting SB, Macraild S, et al. Molecular Patterns of Response and Outcome in the Chemotherapy and Venetoclax in Elderly AML Trial (CAVEAT study). Blood. 2018;132:333.

**34.** Raj Bhatt, V., Personalizing therapy for older adults with acute myeloid leukemia: Role of geriatric assessment and genetic profiling, Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews (2019).

***Адрес за кореспонденция:***
*Стела Димитрова*
*Клиника по хематология*
*УМБАЛ „Св. Марина“*
*бул. Христо Смирненски 1*
*9010 Варна*
*e-mail: stelladimitrova@abv.bg*

# НАЧАЛНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С РАСТЕЖЕН ХОРМОН НА НИСКИ, МАЛКИ ЗА ГЕСТАЦИОННАТА СИ ВЪЗРАСТ ДЕЦА

**Дарина Крумова[1,2], Таня Златева[1,2], Камелия Ранкова[1], Калоян Цочев[1,2], Ралица Георгиева[3,4], Виолета Йотова[1,2]**

*[1]Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*
*[2]Първа детска клиника с ДОИЛНН, УМБАЛ „Св. Марина" – Варна, Медицински университет – Варна*
*[3]Катедра по педиатрия, Медицински факултет, Медицински университет – София*
*[4]Клиника по неонатология, СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев", София*

# INITIAL RESULTS FROM THE TREATMENT WITH GROWTH HORMONE OF SHORT, SMALL FOR GESTATIONAL AGE CHILDREN

**Darina Krumova[1,2], Tanya Zlateva[1,2], Kameliya Rankova[1], Kaloyan Tsochev[1,2], Ralitsa Georgieva[3,4], Violeta Iotova[1,2]**

*[1]Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna*
*[2]First Clinic of Pediatrics with PDICNN, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna*
*[3]Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia*
*[4]Prof. Dr. Ivan Mitev Pediatric Hospital, Sofia*

## РЕЗЮМЕ

***Въведение:*** *Растежът е важен показател за здравето на детето. По литературни данни всяка година се раждат между 3 и 7% деца, които са с ръст и/или тегло под 10-и персентил за съответната гестационна възраст. От родените малки за гестационната възраст (МГВ), едно от десет деца не успява да навакса в растежа си. Напоследък в литературата те се наричат „ниски, МГВ деца". Именно при тези деца, особено нелекуваните, се наблюдават множество метаболитни и сърдечно-съдови нарушения с възрастта. У нас все още не е налична реимбурсация на лечението с растежен хормон (РХ) по тази индикация и то се осигурява с помощта на общонационална благотворителна организация („Българската Коледа").*

***Цел:*** *Да се оценят пациентите, родени МГВ без постнатално наваксване в растежа по отношение на начало, продължителност и ефект от лечението с РХ.*

***Пациенти и методи:*** *Данните на пациентите са събрани ретроспективно от поддържаните досиета във ВЕЦРЕБ. Проведен е статистически анализ чрез програмата SPSS. Оценени са най-ва-*

## ABSTRACT

***Introduction:*** *Growth is important indicator of a child`s health. According to the literature, every year between 3 and 7% children are born with birth length and/or weight less than the 10th percentile for the corresponding gestational age. From those born short for gestational age (SGA), one in every ten children cannot catch up in growth. Recently, these children are defined in the literature as "short, SGA children". Namely, in those children, especially in those untreated, metabolic and cardiovascular changes can be seen with age. In Bulgaria there is still no reimbursement for growth hormone (GH) treatment of this indication, and treatment is supported by a nation-wide charity (The Bulgarian Christmas).*

***Aim:*** *The aim of this article is to assess patients born SGA, without catch-up growth, regarding the age at start of the treatment, duration and effect of growth hormone treatment.*

***Patients and Methods:*** *Patients' data was collected retrospectively from the maintained VECRED record. Statistical analysis was conducted by means of the SPSS programme. The most important factors regarding growth hormone treatment efficacy were assessed.*

*жните фактори за отчитане на ефекта от лечението с растежен хормон.*
***Резултати:*** *В центъра към момента се проследяват общо 43 ниски, МГВ пациенти, на средна възраст 10.3±7.1 г. (1.7–40.1); 26 (60.5%) на средна възраст 10.3±4.2 г. (3.7–17.3) провеждат лечение с РХ, а 17 (39.5%) само се проследяват. Средната възраст при започване на лечение е 6.5±3.7 г. (1.4–12.1). Разпределението в групата по пол е приблизително 1:1 (22 момчета:21 момичета). Най-честата конкретна диагноза е синдром на Silver-Russell (22; 51.2%), следвана от синдром на Noonan (3; 6.9%), Di George синдром (2; 4.7%), Lowe синдром и др. Времето за провеждане на лечение е средно 39.3±30.2 месеца (4–120 мес.). От старта на терапията до момента на проучването, ръстът на пациентите се е увеличил средно с 1.23±1.8 SDS.*
***Заключение:*** *Лечението с растежен хормон при ниските, МГВ деца води до добри резултати и поради това е общоприет стандарт в света към момента. Това се потвърждава и от настоящите резултати.*

***Ключови думи:*** *малки за гестационната си възраст деца, нисък ръст, растежен хормон*

***Results:*** *Currently at the center there are 43 SGA patients with short stature at an average age of 10.3±7.1 y (1.7–40.1), 26 (60.5%) at an average age of 10.3±4.2 y (3.7–17.3) are treated with growth hormone and 17 (39.5%) are just followed. The average age when the GH treatment was initially started is 6.5±3.7 y (1.4–12.1). The gender distribution of the group is nearly 1:1 (22 boys:21 girls). The most common specific diagnosis is Silver-Russell Syndrome (22, 51.2%), followed by Noonan syndrome (3, 6.9%), Di George Syndrome (2, 4.7%), Lowe syndrome, etc. On the average the treatment duration is 39.3±30.2 months (4–120). From the start of the treatment until the current survey, the height of the patients has increased with 1.23±1.8 SDS.*
***Conclusion:*** *Growth hormone treatment in short SGA children leads to good results and that is why it is currently an accepted standard worldwide. This is also confirmed by the current results.*

***Keywords:*** *small for gestational age children, short stature, growth hormone*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Децата, родени малки за гестационната си възраст (МГВ) се дефинират с тегло при раждане и/или ръст под 10-и персентил (-1.28 SD) за съответната гестационна възраст (1). По литературни данни те представляват 3–7% от всички новородени. Приблизително 85–90% от децата, родени МГВ, достигат ръста на своите връстници през първите две години от живота си. (2) Малка част от екстремно недоносените (с гестационна възраст <29 г. с.), родени МГВ, могат да наваксат в растежа си от втората до четвъртата година след раждането. Около 10% от родените МГВ деца не наваксват в растежа си. От 2021 г. е въведено понятието „ниски МГВ деца“ (3). Те съставляват около 28.6% от ниските на 18-годишна възраст (4).

МГВ децата са застрашени от различни усложнения. Тези усложнения могат да бъдат разделени в две основни групи – ранни и късни, в зависимост от времето на появата им. Смъртността при децата родени МГВ е до 10 пъти по-висока, в сравнение с децата, родени с адекватни за гестационната си възраст (АГВ) размери (2). Едно от сериозните усложнения, появяващи се скоро след раждането, е хипогликемията. Хипогликемията, особено неразпозната, пролонгирана и нетретирана, може да доведе до мозъчна увреда, а в най-тежките случаи и до смърт (5). Хипотермията е често срещано усложнение поради сравнително големите размери на главата и тялото и съответните инсенсибилни загуби (2, 5). При някои от децата, родени МГВ, може да се наблюдава хронична интраутеринна хипоксемия. Тя от своя страна води до повишаване нивата на еритропоетин и по този начин до стимулиране на еритроцитната редица и намаляване на тромбоцитната продукция (6). Всички тези фактори водят до повишаване риска от тромбози и риска от развитие на некротичен ентероколит (7).

Късните усложнения са добре известни. Такива са метаболитните нарушения – висцерално затлъстяване, хиперхолестеролемия, тип 2 захарен диабет (4). Към момен-

та различни проучвания показват повишен сърдечно-съдов риск при възрастни, родени МГВ. Тенденция за повишени стойности на артериалното налягане се наблюдава при всички МГВ, особено при недоносените (8). Доказано е, че раждането с намалени размери е свързано с дислипидемия още от ранна детска възраст (9). При децата, родени МГВ, е налице ниска костна плътност, която може да бъде повишена при лечение с растежен хормон (10). Повечето проучвания до момента установяват нормално до леко намалено IQ при МГВ децата, което се преодолява с възрастта и се изравнява с връстниците им около 18–20-годишна възраст. Само едно проучване на над 200 000 деца доказва субнормално интелектуално развитие при възрастни (18–25 год.), родени МГВ (11).

През 2001 г. FDA одобрява лечението с растежен хормон (РХ) на МГВ деца без постнатално наваксване. През 2003 г. EMA одобрява лечението с РХ за същата индикация. През 2007 г. е публикуван Консенсус за лечение на тези деца (12). Макар и разрешена, тази индикация все още не се реимбурсира у нас.

## ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да се оценят пациентите, проследявани във Варненски експертен център по редки ендокринни болести (ВЕЦРЕБ), родени МГВ и без постнатално нарастване в растежа по отношение на начало, продължителност и ефект от лечението с РХ.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Всички ниски, МГВ пациенти на ВЕЦРЕБ са оценени към 30.06.2021 г. по предварително съставен списък от индикатори, свързани с растежа и лечението им (антропометрични, биохимични, хормонални, костна възраст и др.), съобразени с Консенсуса и кратките характеристики на препаратите човешки рекомбинантен растежен хормон (чрРХ), използвани у нас. Пациентите са лекувани с осигурен чрез благотворителната инициатива на президента „Българската Коледа“ и самозакупен хормон.

Данните за пациентите са събрани ретроспективно от поддържаните досиета в центъра. При всяка клинична визита във ВЕЦРЕБ са оценявани следните показатели:

1. Антропометрични показатели – ръст и тегло при страта на терапията, за 1-вата и 2-рата година от лечението. За измерване на ръста и тегло им са използвани стандартизирани стенно закрепен ръстомер Harpender и теглилка Seca.
2. Лабораторни показатели – от венозна кръв са изследвани - HbA1c%, IGF-1 ng/mL, IGFBP3 ng/mL, IGF-1/IGFBP3, чернодробни показатели (АСАТ IU/L, АЛАТ IU/L, ГГТ IU/L), бъбречни показатели (урея mmol/L, креатинин mcmol/L), хормонални показатели (TSH mU/L, FT4 pmol/L, LH mIU/L, FSH mIU/L, пролактин ng/ml, тестостерон ng/mL) и др. IGF-1 е изследван чрез биохимичен метод – вземане на венозна кръв и изследване чрез стандартизиран кит.
3. Генетичен анализ – при пациентите с дисморфични стигми е взет резултат от проведения генетичен анализ.

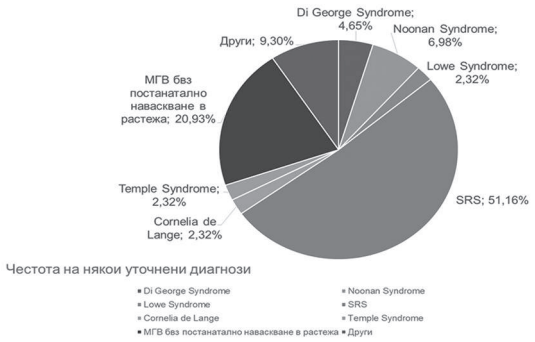
Анализът на данните се извърши със статистически пакет SPSS за Windows, версия 25. Всички стойности са представени като средна стойност ± стандартно отклонение.

## РЕЗУЛТАТИ

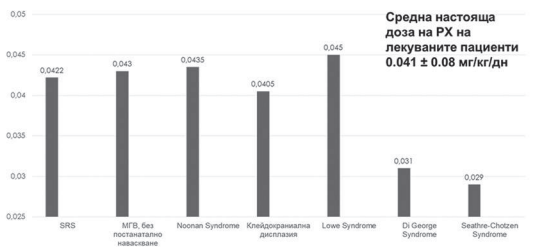
Към посочената дата във ВЕЦРЕБ се проследяват общо 43 пациенти, на средна възраст 10.3±7.1 г. (1.7–40.1). Разпределението им по пол е 1:1 (момчета 22:момичета 21). От всички пациенти 34 (79.1%) са с доказан синдром, свързан с пренатално изоставане в растежа и МГВ раждане, последвани от постнатално изоставане в растежа. От проследяваните 43 пациенти, 26 са на лечение с чрРХ, а 17 се проследяват активно.

От всички наблюдавани деца най-голям е делът на пациентите със синдром на Silver-Russell (SRS) – е 51.2% (n=22). Другите често срещани диагнози са МГВ без постнатално наваксване в растежа (n=9), синдром на Noonan (n=3), Di George (n=3) и др. (Фиг. 1).

От лекуваните с чрРХ 26 деца, 19 са със синдром – клиничен или генетично доказан (73.1%). Средната възраст при започване на терапията с чрРХ е 6.73±3.7 г. (1.4–12.1). Средната настояща доза на РХ на лекуваните пациенти е 0.041±0.08 мг/кг/дн. На Фиг. 2 е




*Фиг. 1. Разпределение на пациентите според диагнозата*




*Фиг. 2. Средна настояща доза на РХ на лекуваните пациенти*

представена средната доза на РХ според диагнозата на лекуваните МГВ деца.

Средния IGF-1 SDS при старт на терапията е -0.29±1.94, а в края на първата година е 1.30±2.18. За целия период на лечение от средно 39.3±30.2 м. (4–120 м.) пациенто-месеца не са наблюдавани странични явления. За първата година от началото на лечението ръстът се е увеличил средно с 1.59±1.3 SDS. След започване на лечение до момента ръстът се е увеличил средно с 1.23±1.8 SDS. Към момента няма пациенти, които да са достигнали крайния си ръст.

## ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване представя първите данни от резултатите от лечение на групата на МГВ деца без постнатално навасване в растежа във ВЕЦРЕБ. Към момента лечението на повечето от тези деца продължава. В разглежданата популация 22 (84.6%) деца имат завършена една година от старта на терапията, а 10 (38.4%) имат завършени две години от старта на терапията.

В представената група разпределението по пол е 1:1. Това се различава по отношение на пациентите с дефицит на растежен хормон, където преобладават момчетата. През 2015 г. Grimberg et al., в проучване в САЩ, намират преобладаващ дял на момчетата (2:1) в групата на лечение с РХ, особено сред пациентите с идиопатичен нисък ръст, където 3 пъти повече момчета са на лечение с РХ (13).

Още през 1996 г. Ranke et al. проследяват група МГВ деца без постнатално навасване в растежа, които провеждат лечение с чрРХ. Проучването е на база данни от групата на KIGS (Kabi International Growth Study). От 593 МГВ деца, провеждащи лечение, 127 са със SRS (21.4%). (14) Този относителен дял е съществено по-нисък от установения от нас – 12 деца със SRS провеждат лечение с РХ (46.2%). В скорошна публикация от Великобритания Shepherd et al. описват най-честите индикации за начало на лечението с чрРХ - дефицит на РХ – 56% и МГВ – 16% (15), като в настоящата изследвана група МГВ деца без синдром са само 9 (21%).

Възрастта при старта на терапия в нашето проучване е сходна с Великобритания (Shepherd et al. за периода 2013–2016 г.) – 7.6 год., а при ниските МГВ деца – 6.2 год. (15).

Средната доза за лечение на ниските МГВ децата в изследваната група е 0.043 мг/кг/дн. Консенсусът за лечение на МГВ деца без постанатално навасване в растежа предлага доза 0.035–0.070 мг/кг/дн, която може да бъде повишена в случаите на забавяне на растежа и при липса на странични явления в хода на лечението (12). В скорошни публикувани резултати от Ranke et al. (16) в голям международен анализ, обхващащ 83 803 деца с различни отклонения в растежа, лекувани с РХ, средната съобщена доза за лечение на МГВ деца е 0.038 мг/кг/дн за момчета и 0.040 мг/кг/дн за момичета, която е близка до използваната във ВЕЦРЕБ.

В представената група пациентите със SRS получават средна доза на чрРХ, към момента на обработка на резултатите, от 0.0422 мг/кг/дн. В сравнение, дозата, препоръчителна за лечение на SRS спрямо консенсуса от 2017 г. , е 0.035–0.070 мг/кг/дн (17). От нашите резултати дозата за лечение на SRS варира от 0.038 мг/кг/дн до 0.049 мг/кг/дн. Наблюдават се по-ниски дози във високата част на лечебния обхват.

Jeong et al. публикуват през 2016 г. проучване сред 15 деца със синдром на Noonan,

които са лекувани с продължение на 3 години с растежен хормон в доза 0.050–0.075 мг/кг/дн. Средната възраст при старта на терапията е била 7.97 год. (18). За разлика от това проучване, в нашето използваната доза на РХ е много по-ниска – средно 0.0435 мг/кг/дн. Вероятна причина е липсата на гайдлайн за лечението с РХ на деца със синдром на Noonan понастоящем.

Клейдокраниалната дисплазия е рядко заболяване с относителна честота около 1: 1 000 000 новордени. (19) Към момента няма консенсус за използването на РХ и при тези деца. През 2020 г. Çamtosun et al. описват клиничен случай на дете, при което използват дозата от 0.030 мг/кг/дн чрРХ. За първата година растежната скорост при момичето се е повишила от 5.28 cm/год. до 8.2 cm/год. (19). По същото време Takaki et al. описват случай на дете с клейдокраниална дисплазия в Япония, при което използват разрешената доза за дефицит на чрРХ в Япония – 0.175 мг/кг/сед. (0.025 мг/кг/дн). Те не отчитат какво е повишението в ръста и растежната скорост за една година лечение (20). В нашата литература не открихме публикувани случаи с клейдокраниална дисплазия, лекувани с РХ. Макар и само с двама пациенти, настоящото проучване показва добър резултат при относително по-висока доза – 0.040 мг/кг/дн, без отчитане на странични явления.

Наблюдаваните нива на IGF-1 са в безопасната зона и не са се налагали корекции в дозата на терапията. През първата година от начало на лечение ръстът се е увеличил средно с 1.59±1.32 SDS. Този резултат е сравним с проучването на Shaikh et al. публикувано през 2020 г. В него се проследяват 252 деца с нисък ръст за период 2007–2018 г., разпределени в следните диагнози – МГВ без постнатално наваксване в растежа, идиопатичен нисък ръст, синдром на Търнър. Пациентите от групата „МГВ без постнатално наваксване в растежа“ повишават ръста си за първата година от лечението с 1.46 SDS (21). В проучването на. Shaikh et al. крайният ръст на лекувани МГВ деца се е увеличил средно с 1.36 SDS, като част от наваксания ръст се загубва по време на относително ранното пубертетно съзряване. От започване на лечението до момента на оценка в нашето проучване ръстът се е увеличил средно с 1.23±1.8 SDS, Поточна оценка на общия прираст за периода на лечение може да се направи при достигане на краен ръст.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимостта от обхващане и лечение на ниски, МГВ деца у нас е налице, което проличава от броя лекувани пациенти в един център. В представената група, процентът на МГВ деца без синдроми е значимо по-малък от този спрямо световни публикации. Това се дължи както на ненавременното поставяне на диагнозата и липса на проследяване на МГВ децата, така и на липсата на реимбурсация на лечението с РХ. Постигнатите резултати по отношение на ръста към момента са задоволителни. Като резерв за тяхното подобрение е допълнителното повишаване на дозата на растежен хормон, особено при някои синдромни пациенти при стриктно наблюдение за странични явления.

## ЛИТЕРАТУРА


4. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013;13:59. Published 2013 Apr 20. doi:10.1186/1471-2431-13-59
5. Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. Endocr Rev. 2018 Dec 1;39(6):851-894. doi: 10.1210/er.2018-00083. Erratum in: Endocr Rev. 2019 Feb 1;40(1):96. PMID: 29982551.
6. Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: 'idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation. Endocr Connect. 2021 Mar;10(3):R125-R138. doi: 10.1530/EC-20-0585.
7. Iotova V. Effects of the low birth weight and length upon postnatal growth and some increased cardiovascular risk factors in adolescents. 2002 PHD thesis, Sofia
8. Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. Pediatr Neonatol. 2018;59(4):368-374. doi:10.1016/j.pedneo.2017.11.009
9. Lee E, Lim Z, Malhotra A. Thrombocytopenia in well small for gestational age neonates. Blood Coagul Fibrinolysis. 2019;30(3):104-110. doi:10.1097/MBC.0000000000000802

**10.** Murki S, Vardhelli V, Deshabhotla S, et al. Predictors of length of hospital stay among preterm infants admitted to neonatal intensive care unit: Data from a multicentre collaborative network from India (INNC: Indian National Neonatal Collaborative) [published online ahead of print, 2020 Jul 13]. J Paediatr Child Health. 2020;10.1111/jpc.15031. doi:10.1111/jpc.15031

**11.** Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(2):452-458. doi:10.1210/jc.2007-1913

**12.** Iotova V., B. Toshkina, Y.Yotov, I. Stoeva, K.Petrova. V.Tzaneva. Adiponectin is reduced in 10-year-old children born small for gestational age (SGA). Horm Research 2006; 65 (suppl 4): PO2-596, p. 173 /45nd Annual Meeting of ESPE, Rotterdam, The Netherlands, June 30-July 3, 2006/

**13.** Smeets CCJ, van der Steen M, Renes JS, Hokken-Koelega ACS. Bone Mineral Density After Cessation of GH Treatment in Young Adults Born SGA: A 5-Year Longitudinal Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(9):3508-3516. doi:10.1210/jc.2017-00269

**14.** Lundgren M, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual performance in young adult males born small for gestational age. Growth Horm IGF Res. 2004;14 Suppl A:S7-S8. doi:10.1016/j.ghir.2004.03.004

**15.** Lee P., Chernausek S. et al. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24–October 1, 2001; Pediatrics 2003;111;1253

**16.** Grimberg A, Huerta-Saenz L, Grundmeier R, Ramos MJ, Pati S, Cucchiara AJ, Stallings VA. Gender Bias in U.S. Pediatric Growth Hormone Treatment. Sci Rep. 2015 Jun 9;5:11099. doi: 10.1038/srep11099. PMID: 26057697; PMCID: PMC4650610.

**17.** Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. Acta Paediatr Suppl. 1996 Oct;417:18-26. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14288.x. PMID: 9055904.

**18.** Shepherd S, Saraff V, Shaw N, Banerjee I, Patel L. Growth hormone prescribing patterns in the UK, 2013-2016. Arch Dis Child. 2019 Jun;104(6):583-587. doi: 10.1136/archdischild-2018-316262. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30567827.

**19.** Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner C, Dunger DB, Geffner ME. Baseline Characteristics and Gender Differences in Prepubertal Children Treated with Growth Hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS® Experience (1987-2012) and Review. Horm Res Paediatr. 2017;87(1):30-41. doi: 10.1159/000452887. Epub 2016 Dec 3. PMID: 27915352.

**20.** Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliek J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Endocrinol. 2017 Feb;13(2):105-124. doi: 10.1038/nrendo.2016.138. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27585961.

**21.** Jeong I, Kang E, Cho JH, Kim GH, Lee BH, Choi JH, Yoo HW. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016 Mar;21(1):26-30. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.26. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27104176; PMCID: PMC4835558.

**22.** Çamtosun E, Akıncı A, Demiral E, Tekedereli İ, Sığırcı A. A Case of Cleidocranial Dysplasia with a Novel Mutation and Growth Velocity Gain with Growth Hormone Treatment. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019 Sep 3;11(3):301-305. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0211. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30468148; PMCID: PMC6745455.

**23.** Takaki N, Mori J, Matsuo S, Osamura T, Michigami T. Cleidocranial dysplasia with growth hormone deficiency: a case report. BMC Pediatr. 2020 Jan 16;20(1):19. doi: 10.1186/s12887-020-1914-8. PMID: 31948427; PMCID: PMC6966812.

**24.** Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi AA, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed ME, Soliman AT. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. Acta Biomed. 2020 Mar 19;91(1):29-40. doi: 10.23750/abm.v91i1.9182

***Адрес за кореспонденция:***
*Дарина Крумова*
*Факултет по медицина*
*Медицински университет – Варна*
*ул. Марин Дринов 55*
*9002 Варна*
*e-mail: dr.krumova@abv.bg*

# ФАКТОРИ, ПОВЛИЯВАЩИ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ НА ХРОНИЧНА ХЕМОДИАЛИЗА

**Мирослава Бенкова-Петрова**

*Втора катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

# FACTORS AFFECTING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

**Miroslava Benkova-Petrova**

*Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

## РЕЗЮМЕ

*Свързаното със здравето качество на живот (HR-QOL) при пациентите на хемодиализа е значително по-ниско от това в общата популация и повишава риска от хоспитализация и смърт, независимо от редица демографски и коморбидни фактори.*

*С поставянето на диагнозата терминален стадий на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) в ежедневието на тези пациенти настъпват редица промени, свързани с физическите дейности, диетичния режим, професионалното, социалното и личностно развитите. В същото време появата на негативните симптоми на диализната терапия (болка, нарушения в съня, депресия, колебания в стойностите на кръвното налягане) или ограниченията, произтичащи от този вид заместително лечение, намаляват качеството на живот на тази група болни. Целта на настоящото изследване е да се анализират факторите, повлияващи качеството на живот при пациенти на хронична хемодиализа. Чрез анкетна карта е изследвано качеството на живот на 64 пациенти, провеждащи регулярно хемодиализно лечение в Клиниката по нефрология на УМБАЛ „Св. Марина" гр. Варна. Оценката на свързаното със здравето качество на живот (HR-QOL) е важна, тъй като по-ранното разпознаване на ниското качество на живот може да позволи на здравните служби да идентифицират потенциално уязвими пациенти, които са изложени на повишен риск за смърт. Освен това, независимо от силната му връзка със смъртта, самото HR-QOL е основна мярка за резултатите от грижите за пациентите с терминален стадий на ХБЗ.*

## ABSTRACT

*Health-related quality of life (HR-QOL) in hemodialysis patients is significantly lower than in the general population and increases the risk of hospitalization and death, regardless of a number of demographic and comorbid factors.*

*With the diagnosis of end-stage chronic kidney disease (CKD) in the daily life of these patients there are a number of changes related to physical activity, diet, professional, social and personal development. At the same time, the appearance of negative symptoms of dialysis therapy (pain, sleep disorders, depression, fluctuations in blood pressure) or limitations resulting from the disease reduce the quality of life of this group of patients. The aim of the present study was to analyze the factors influencing the quality of life in patients undergoing hemodialysis. A questionnaire examined the quality of life of 64 patients undergoing regular hemodialysis treatment at the Clinic of Nephrology at the St. Marina University Hospital, Varna. Health-related quality of life assessment is important, as earlier recognition of low quality of life may allow healthcare providers to identify potentially vulnerable patients who are at increased risk of death. In addition, despite its strong association with death, HR-QOL itself is a major measure of the outcome of care for patients with end-stage CKD.*

***Ключови думи:*** *свързано със здравето качество на живот, хемодиализа, депресия, рискови фактори*

***Keywords:*** *health-related quality of life, hemodialysis, drepession, risk factors*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Свързаното със здравето качество на живот (HR-QOL) при пациентите на хемодиализа е значително по-ниско от това в общата популация и повишава риска от хоспитализация и смърт, независимо от редица демографски и коморбидни фактори (11). Застаряването на населението, заедно с по-високата честота на захарен диабет, хипертония и сърдечно-съдови заболявания, доведоха до увеличаване на броя на пациентите с терминален стадий на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и необходимостта от диализно лечение при по-възрастните пациенти в световен мащаб (5).

Животът на пациентите с ХБЗ се реорганизира и адаптира към промените, произтичащи от естеството на заболяването и методите за неговото лечение. Нещо повече, пациентите са зависими от диализния апарат и медицинския персонал (4,8). Лечението включва и ограничения в диетичния режим и във физическите дейности (7,18). В същото време появата на негативните симптоми на диализната терапия (болка, нарушения в съня, депресия, колебания в стойностите на кръвното налягане) или ограниченията, произтичащи от заболяването, намаляват качеството на живот. Променя се и професионалната ангажираност на болните, което следователно влошава тяхното материално положение. Пациентите, страдащи от ХБЗ, се отказват и от други активности, като спорт, хобита, социални дейности и личностно развитие (9,10,14).

Целта на настоящото изследване е да се анализират факторите, повлияващи качеството на живот при пациенти на хронична хемодиализа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Чрез анкетна карта е изследвано качеството на живот (КЖ) на 64 пациенти, провеждащи регулярно хемодиализно лечение в Клиниката по нефрология на УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна. Резултатите са обработени с SPSS v. 20.0, като за използвани дисперсионен, вариационен, сравнителен и корелационен анализи. За ниво на значимост приемаме $p<0.05$.

## РЕЗУЛТАТИ

Анализът на резултатите показва, че средната възраст на изследваните пациенти е 57.6±11.7 г. (33–81 г.), с преобладаване на женския пол (51.6%) и средна продължителност на хемодиализното лечение – 61.1±51.2 мес. (1–192 мес.). 78.1% от анкетираните са неработещи.

Повече от половината пациенти посочват, че имат незадоволително качество на живот (КЖ) (56.3 %), като добро го определят 31.3%, а 12.5% не могат да преценят.

Не се установява разлика в оценката на КЖ според пола, възрастта, продължителността на хемодиализата и трудовата заетост на пациентите. По-малко от половината (43.6 %) споделят, че са имали някакви болки през последните четири седмици, като се установява съществена разлика в КЖ ($p<0.05$) (Фиг. 1).

*Фиг. 1. Сравнителен анализ на резултатите от наличието на болки през последните четири седмици и оценката на КЖ*

При 32.8 % от анкетираните болките, които са изпитвали през последните четири седмици, са оказали влияние върху ежедневните им дейности, като е намерена съществена разлика и в качеството им на живот ($p=0.05$). 41.7% от анкетираните, при които болките са оказали влияние върху ежеднев-

ните им дейности, са определили качеството си на живот като незадоволително (Фиг. 2).

По-малко от половината (43.8%) пациенти на хемодиализа споделят, че имат лека физическа активност през деня, като 50.0% са с умерена такава и едва 6.2% имат тежка физическа активност. Не се установява разлика в КЖ според степента на физическа активност.

*Фиг. 2. Сравнителен анализ на резултатите от влиянието на болката върху работата и оценката на КЖ*

Значителна част от пациентите, провеждащи хемодиализа, не спортуват (90.6%), 48.4% споделят, че изпитват трудности при извършване на обичайните ежедневни дейности, което променя и качеството им на живот (p=0.041) (Фиг. 3).

*Фиг. 3. Сравнителен анализ на резултатите от трудностите при изпълнение на ежедневните дейности и оценката на КЖ*

Въпреки, че 81.2% твърдят, че се чувстват уморени, но това не оказва влияние върху качеството им на живот. От друга страна 48.4% споделят, че са неспокойни, което оказва влияние върху оценката им за КЖ, като е намерена съществена разлика (p=0.009) и зависимост между двата фактора (r=0.212; r<0.05) (Фиг. 4).

Малко повече от половината анкетирани (56.2%) съобщават, че се чувстват по-емоционални в сравнение с периода преди започване на хемодиализата, като 57.8% признават, че са имали промяна и в интимния си

*Фиг. 4. Сравнителен анализ на резултатите от чувството за спокойствие и оценката на КЖ*

живот. По-малко от ¾ (71.9%) посочват, че се будят често нощем, но това не оказва влияние върху качеството им на живот.

## ОБСЪЖДАНЕ

Прегледът на литературните данни показва, че главните социодемографски фактори, свързани с качеството на живот при диализните пациенти, са напредналата възраст, женският пол, затлъстяването, липсата на образование, безработицата, продължителността на хемодиализното лечение и придружаващите заболявания (12,16). В настоящото изследване не се установи зависимост между КЖ и пола, възрастта, продължителността на хемодиализата и трудовата заетост, като от друга страна преобладава женският пол сред пациентите на хемодиализа (51.6%) и неработещите лица (78.1%).

В своето мултицентрово крос-секционно проучване *Sa'ed H. Zyoud и съавт.* (2016) изследват качеството на живот при 267 пациенти на диализа, като намират значителна отрицателна връзка между HR-QOL с възрастта, общия брой на хроничните съпътстващи заболявания и броя на приеманите медикаменти. Значителна положителна връзка се установява между HR-QOL и мъжкия пол, образователната степен и местоживеенето в извънградските райони (16).

*Dąbrowska-Bender и съавт.* (2018) изследват качеството на живот на 140 болни в терминален стадий на ХБЗ, като стигат до заключението, че пациентите на хемодиализа отбелязват следните симптоми по-често от пациентите на перитонеална диализа: нарушение на съня (много често: 30%, често: 19%), чувство на болка (много често: 15%, често: 17%) и затруднения в сексуалния живот (много често: 4%, често: 6%). В същото време се наблюдават значителни разлики между пациентите на хемодиализа и перитонеална диализа по отношение на нарушението

на съня и чувството на болка (3). Настоящите резултати също подкрепят хипотезата, че болката понижава КЖ при болните на хемодиализа, като 58.3% от лицата, които имат незадоволително КЖ са с болка през последните четири седмици.

Нарушенията в съня имат неблагоприятно въздействие върху способността на пациентите да извършват ежедневните си дейности, да се концентрират, повишават честотата на депресии и водят до обтегнатост в семейните взаимоотношения.

В свое анкетно проучване *Петкова и съавт.* (2009) изследват нарушенията в съня при 27 пациенти на хемодиализа към Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ "Св. Марина" гр. Варна. Установява се, че нарушенията на съня са представени с висок относителен дял при болните на хемодиализа. В допълнение се открива статистически достоверна разлика между групата на хемодиализа и пациентите с налично дихателно нарушение по време на съня (97.3%) по отношение на хъркането ($p<0.001$) (1). В настоящото изследване се установи, че 71.9% от лицата имат проблеми със съня, но това не оказва влияние върху тяхното качество на живот.

*Yaseen и съавт.* (2021) провеждат наблюдение върху 156 пациенти на хемодиализа в различни диаизни центрове в Пакистан, като 89 (57.1%) от пациентите са имали лошо качество на съня, докато 67 (42.9%) са имали добро качество на съня. Установена е значима връзка между лошото качество на съня и нарастващата възраст, тютюнопушенето и положителен статус за хепатит В ($p<0.05$) (17).

*Тодорова и съавт.* (2018) провеждат програма, целяща повишаване на информираността на пациентите относно необходимия хранителен режим, грижите за съдовия достъп и необходимостта от запазване на социалната активност. Те съпоставят оценката на качеството на живот при 65 пациенти на хронична хемодиализа, като намират значителни различия преди и след програмата ($p<0.004$) по отношение способността за извършване на обичайни дейности. Посредством сравнителен анализ на резултатите се открива и съществена разлика както по отношение на енергичността ($p<0.002$), така и в качеството на живот ($p<0.001$) (2). В настоящото изследване също се установява, че има разлика в КЖ при пациентите, които не могат да извършват ежедневните си дейности при наличието на болки.

Качеството на живот на пациентите също се влияе от качеството на медицинската помощ и това на най-близкото обкръжение, включително нивото на професионална квалификация и опит на медицинския персонал. Пациентите се нуждаят от насочена медицинска рехабилитация и обучение за справяне със заболяването, с начините на лечение и предотвратяването на усложненията. Пациентите, подложени на хронична диализа, трябва да получават цялостна грижа, като се вземат предвид соматичните, умствените и социалните аспекти, които впоследствие могат да удължат живота и да намалят смъртността (3).

*Ishiwatari и съавт.* (2020) изследват качеството на живот сред 892 хемодиализни пациенти над 60-годишна възраст в Япония, като отчитат, че физическото качество на живот се влошава с нарастване продължителността на диализното лечение. Предполага се, че по-възрастните пациенти на хемодиализа са изложени на по-висок риск от влошаване на HR-QOL и имат по-голяма нужда от социална и психологическа подкрепа от медицинския персонал и семействата си (6).

*Samoudi и съавт.* (2021) включват в своето проучване 300 диализни пациенти с хронична болка от различни диализни центрове в Палестина. Анализът на техните данни сочи, че възрастта, полът, BMI, трудовата заетост, нивото на образованост, доходите, диализната модалност, историята за предишна бъбречна трансплантация и хроничната употреба на лекарства са значително свързани с QOL. Регресионен анализ сочи, че пациентите на възраст <60 години ($p<0.001$), както и тези с по-слаба по тежест болка ($p=0.003$), имат значително по-високи резултати за QOL. В нашето проучване получихме сходни резултати – 41.7 % от анкетираните, при които болките са оказали влияние върху ежедневните им дейности, са определили качеството си на живот като незадоволително (13).

Качеството на живот на пациентите, страдащи от ХБЗ, се оформя и посредством социалните и семейни взаимоотношения. Не само семейството, но и добрите социал-

ни взаимоотношения са от голямо значение и са източник на положителни чувства и самочувствие и подобряват качеството на живот. От друга страна, липсата на подкрепа и приемане от семейството и приятелите оказва негативно влияние върху здравето на пациентите чрез по-ниско самочувствие и чувство на безнадеждност и безпомощност, което влошава настроението, води до депресия, чувство на примирение и малоценност (15). В настоящото изследване 56.2 % от анкетираните лица споделят, че имат повишаване на емоционалността си в сравнение с периода преди започване на диализното лечение, а други 57.8 % са имали промяна в интимния живот. Тези промени от своя страна не са довели до промяна в качеството им на живот.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменението на HR-QOL е важно, тъй като по-ранното разпознаване на ниското качество на живот може да позволи на здравните служби да идентифицират потенциално уязвимите пациенти, които са изложени на повишен риск за смърт. Освен това, независимо от силната му връзка със смъртта, самото HR-QOL е основна мярка за резултатите от грижите за пациентите в терминален стадий на ХБЗ. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) препоръчва повтаряне на текущата му оценка, която да служи като параметър при наблюдение на качеството на грижите, предоставяни на пациентите на хронична хемодиализа.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Петкова Д, Паскалев Д, Икономов В. Нарушения на съня при пациенти на хемодиализа, Бял дроб и бъбреци, 2009/9, Брой № 3(7)
2. Тодорова Т, Паскалев Д, Тончева С. Подобряване качеството на живот при пациенти на хемодиализа; 2018/1, Health Care 3:39-42
3. Dąbrowska-Bender M. The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency;Published online 2018 Apr 19. doi: 10.2147/PPA.S156356
4. Dutkowska D, Rumianowski B, Grochans E, Karakiewicz B, Laszczyńska M. Porównanie jakości życia pacjentów hemodi-alizowanych i dializowanych otrzewnowo (Comparison of the life quality of hemodialysis and peritoneal patients) Problemy Higieny i Epidemiologii. 2012;93(3):529–535. Polish.
5. Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. BMJ. 2006 Mar 11;332(7541):563–4.
6. Ishiwatari A.a · Yamamoto S. Changes in Quality of Life in Older Hemodialysis Patients: A Cohort Study on Dialysis Outcomes and Practice Patterns American Journal of Nephrology; 2020 Article/ Fulltext/509309#ref5
7. Kapka-Skrzypczak L, Lipin B, Niedźwiecka J, et al. Subiektywna ocena jakości życia pacjentów dializowanych metodą dializy otrzewnowej oraz hemodializy (Subjective assessment of quality of life of dialysis patients by peritoneal dialysis and hemodialysis) Problemy Higieny i Epidemiologii. 2012;93(4):790–797. Polish.
8. Kiszka W, Załuska W. Społeczny wymiar dializoterapii (Social dimension of dialysis) Zdrowie Publiczne. 2004;114(1):89–92. Polish.
9. Kłak R, Kaźimierczak K, Penar J, Wende W, Klinger M. Indywidualizacja wyboru metody leczenia nerkozastępczego chorych z nefropatią cukrzycową w oparciu o względy medyczne, psychologiczne i społeczne (Individualization of the choice of renal replacement therapy for patients with diabetic nephropathy based on medical, psychological and social considerations.) Polski Merkuriusz Lekarski. 2005;19(114):835–838. Polish
10. Kliś A, Stompór T, Rutkowski B. Jakość życia pacjenta dializowanego (Quality of life of a dialysis patient) In: Rutkowski B, editor. Leczenie nerkozastępcze w praktyce pielęgniarskiej (Renal Replacement Therapy in Nursing Practice) Gdańsk: Via Medica; 2009. Polish.
11. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin DA, Locatelli F, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Kidney Int. 2003 Jul;64(1):339–49.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266
13. Samoudi A., Marzouq M., Samara A., Sa'ed H. Zyoud, Al-Jabi S. 2021 The impact of pain on the quality of life of patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis: a multicenter cross-sectional study from Palestine Health and Quality of Life Outcomes volume 19, Article number: 39 (2021) Published: 02 February 2021
14. Stelcer B. Jakość życia jako pojęcie subiektywne i wielowymiarowe (Quality of life as a subjective and multidimensional concept)

Pielęgniarstwo Polskie. 2001;2(12):227–232. Polish

**15.** Sa'ed H. Zyoud, Daraghmeh H. Dala, Factors affecting quality of life in patients on haemodialysis: a cross-sectional study from PalestinePublished online 2016 Apr 27. doi: 10.1186/s12882-016-0257-z

**16.** Wiśniewska L, Paczkowska B, Białobrzeska B. Zapotrzebowanie na wsparcie emocjonalne wśród pacjentów leczonych nerkozastępczo (Demand for emotional support among patients receiving renal replacement therapy) Forum Nefrologiczne. 2010;3(1):63–70. Polish.

**17.** Yaseen M., Naqvi S., Saleem A, Nasreen R., Imran R, Mahmood A. Quality of Sleep and its associated risk factors among maintenance Hemodialysis patients in Pakistan. Journal of Rawalpindi Medical College VOL 25 NO 2 (2021): APRIL-JUNE; DOI https://doi.org/10.37939/jrmc.v25i2.1382

**18.** Ziarko E, Orzeł-Nowak A, Rak A, Libera M, Smoleński O. Jakość życia pacjentów z niewydolnością nerek (Quality of life of patients with renal failure) Pielęgniarka i Położna. 2001;2:4–8. Polish.

***Адрес за кореспонденция:***
*Мирослава Бенкова-Петрова*
*Факултет по медицина*
*Медицински Университет – Варна*
*ул. Марин Дринов 55*
*9002 Варна*
*e-mail: benkova_miroslava@yahoo.com*

# ПРИЧИНИ ЗА РАЗВИТИЕ НА ЕРИТРОПОЕТИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ СРЕД ПАЦИЕНТИТЕ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ НА ДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ

**Мирослава Бенкова-Петрова**

*Втора катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

# FACTORS RESPONSIBLE FOR THE DEVELOPMENT OF ERYTHROPOIETIN RESISTANCE AMONG PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDERGOING DIALYSIS

**Miroslava Benkova-Petrova**

*Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

## РЕЗЮМЕ

*Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е глобален социално значим здравен проблем, засягащ повече от 10% от населението в световен мащаб. Едно от усложненията на ХБЗ е анемичният синдром, който се свързва с намалено качество на живот, повишена заболеваемост и смъртност и по-високи разходи за лечение. Често срещано състояние при лечението на анемията при пациенти с ХБЗ е еритропоетиновата резистентност. Тя е един от най-мощните предиктори на риска за кардиоваскуларни инциденти и смъртност. Целта на настоящото изследване е да се анализират някои от основните фактори, водещи до развитие на еритропоетинова резистентност. При 50 пациенти, провеждащи регулярно хемодиализно лечение в Клиниката по нефрология и диализа на УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна, са изследвани демографски показатели, нива на серумното желязо, ТЖСК, трансферинова сатурация (TCAT), URR, ERI, CRP и iPTH.*

***Ключови думи:*** *еритропоетинова резистентност, хронично бъбречно заболяване, хемодиализа, железен дефицит*

## ABSTRACT

*Chronic kidney disease (CKD) is a global socially significant health problem affecting more than 10% of the world's population. One of the complications of CKD is the anemic syndrome, which is associated with reduced quality of life, increased morbidity and mortality and higher treatment costs. A common condition in the treatment of anemia in patients with CKD is erythropoietin resistance. It is one of the most powerful predictors of the risk of cardiovascular accidents and mortality. The aim of the present study was to analyze some of the major factors leading to the development of erythropoietin resistance. In 50 patients undergoing regular hemodialysis treatment at the Clinic of Nephrology of the St. Marina University Hospital, Varna were studied demographic indicators, levels of serum iron, TIBC, TSAT (transferrin saturation), URR, ERI, CRP and iPTH.*

***Keywords:*** *erythropoietin resistance, chronic kidney disease, hemodialysis, iron deficiency*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е глобален социално значим здравен проблем, засягащ повече от 10% от населението в световен мащаб (2). Едно от усложненията на ХБЗ е анемичният синдром, който се свързва с намалено качество на живот (12,16), повишена заболеваемост и смъртност (3,15) и по-високи разходи за лечение (21). Често срещано състояние при лечението на анемията при пациенти с ХБЗ е еритропоетиновата резистентност. Тя е един от най-мощните предиктори на риска за кардиоваскуларни инциденти и смъртност (10,14,25). Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) дефинира еритропоетиновата резистентност като първична, когато няма покачване на хемоглобиновите нива спрямо изходните един месец след започване на лечението с ЕСА в дози, съобразени с телесното тегло на пациента. Придобитата еритропоетинова резистентност е налице когато се налага двукратно повишаване на дозите на ЕСА (спрямо досегашните) с до над 50% с цел поддържане на стабилни хемоглобинови концентрации. Недостигът на желязо (абсолютен и функционален) е основният рисков фактор за развитие на еритропоетинова резистентност сред пациентите с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Дори и след адекватна желязна субституция редица други фактори също са от значение: вторичен хиперпаратиреоидизъм, дефицит на фолиева киселина и витамин B12, остро или хронично възпаление, малнутриция, алуминиева интоксикация, хемолиза, миелосупресивни агенти, използване на АСЕ-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери, генетичен полиморфизъм, апластична анемия, антитела срещу еритропоетина (7,11). Важна роля играят също адекватността на диализата, диализната модалност и биосъвместимостта на диализните мембрани.

**Целта** на настоящото изследване е да се анализират някои от основните фактори, водещи до развитие на еритропоетинова резистентност при пациенти на хронична хемодиализа.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

При 50 пациенти, провеждащи регулярно хемодиализно лечение в Клиниката по нефрология на УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна са изследвани демографски показатели, нива на серумното желязо, ТЖСК, TCAT, URR, ERI, CRP и iPTH. Резултатите са обработени с SPSS v. 20.0, като са използвани дисперсионен, вариационен, сравнителен и корелационен анализи. За ниво на значимост приехме $p<0.05$.

ERI се определя като средна седмична доза еритропоетин (EPO) на килограм телесно тегло (wt) (IU/kg/week), разделена на средната стойност на хемоглобин (Hgb) g/dL:

**ERI = (EPO/wt)/Hgb**

Формулата се използва за изчисление на ERI при пациенти, провеждащи лечение с епоетин алфа/бета.

За изчисляване на URR (Urea Reduction Ratio) е използвана формулата:

**URR = (Upre – Upost)/Upre x 100%.**

## РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст на изследваните пациенти е 62.3±13.5 г. (36–88 г.), като преобладават мъжете (58.0%). Средната продължителност на хемодиализата е 46.5±45.6 мес. (1–192 мес.), като характеристиката на пациентите е представена на Табл. 1.

След проучване на литературата и установените резултати опредилихме прагова стойност на ERI 15.0 и разпределихме пациентите в две подгрупи – с ERI<15.0 и с ERI>15.0.

Не се установи съществена разлика и зависимост между ERI и възрастта на изследваните пациенти. По отношение на пола също не се намери разлика, като около 2/3 от мъжете и жените имат нива на ERI<15.0.

ERI корелира умерено обратнопорционално с URR (r=-0.305; p=0.031), което означава, че неадекватното диализно лечение се асоциира с повишен риск от развитие на еритропоетинова резистентност.

Железният дефицит от своя страна също се свързва с повишен индекс на еритропоетинова резистентност (r=-0.398; p=0.004), като нивата на серумното желязо са сигнификантно по-ниски при ERI>15.0 ($p<0.05$) (Фиг. 1).

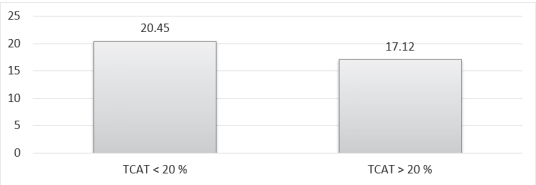
TCAT корелира негативно с ERI (r=-0.366; p=0.009), като ниските стойности на TCAT са свързани с развитие на еритропоетинова резистентност. При пациентите с

*Табл. 1. Характеристика на пациентите*

| Показател | | Стойност |
|---|---|---|
| Възраст | mean±SD (range) | 62.3±13.5 г. (36–88 г.) |
| Пол | Мъже | 29/58.0 % |
| | Жени | 21/42.0 % |
| URR | mean±SD (range) | 68.03±9.48 (43.18–86.00) |
| ERI | mean±SD (range) | 19.32±6.47 (10.60–41.00) |
| Серумно желязо | mean±SD (range) | 9.87±5.46 (1.20–30.10) |
| | < 11.6 mmol/L | 34/68.0% |
| | В норма | 16/32.0% |
| ТЖСК | mean±SD (range) | 40.68±9.77 (20.90–64.20) |
| | < 44.8 mmol/L | 35/70.0% |
| | В норма | 15/30.0% |
| TCAT | mean±SD (range) | 28.52±16.65 (2.30–95.00) |
| | < 20% | 17/34.0% |
| | В норма | 33/66.0% |
| CRP | mean±SD (range) | 26.67±13.16 (1.22–57.06) |
| | > 5 mg/L | 48/96.0% |
| | В норма | 2/4.0% |
| iPTH | mean±SD (range) | 622.94±735.48 (10.90–2500.0) |
| | > 87 pg/mL | 46/92.0% |
| | В норма | 4/8.0% |
| Продължителност на хемодиализата | mean±SD (range) | 46.5±45.6 мес. (1–192 мес.) |

TCAT<20% се установяват по-високи нива на ERI, в сравнение с тези с TCAT>20% (p<0.05) (Фиг. 2).

*Фиг. 1. Средни стойности на ERI според серумните нива на желязо*

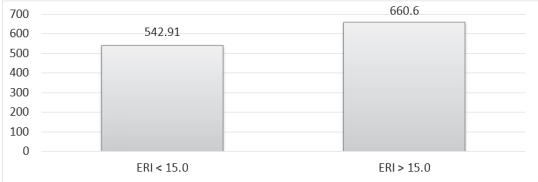



*Фиг. 2. Средни стойности на ERI според стойностите на TCAT*

В настоящото изследване не се намери зависимост между ERI и CRP, въпреки че се наблюдава тенденция пациентите с по-високи стойности на индекса за еритропоетинова резистентност да имат трайно завишени нива на CRP.

Доказа се съществена разлика в нивата на iPTH според ERI (p=0.027), като пациентите с ERI<15.0 имат значително по-ниски нива на паратхормон (Фиг. 3).

По отношение на продължителността на хемодиализното лечение се намери умерена правопропорционална зависимост с ERI




*Фиг. 3. Средни стойности на iPTH според стойностите на ERI*

(r=0.373; p=0.008). Колкото по-продължително е хемодиализното лечение толкова повече се увеличава рискът за развитие на еритропоетиновата резистентност.

При извършване на мултирегресионен стъпков анализ се установи, че основен предиктор за намален отговор спрямо лечението с ЕСА са нивата на серумното желязо (p=0.025).

## ОБСЪЖДАНЕ

Основният рисков фактор за развитие на еритропоетинова резистентност сред пациентите с хронично бъбречно заболяване е недостигът на желязо (абсолютен и функционален) (6,9,17,18). Кръвозагубата, нарушената резорбция на желязо, уремичният гастрит и хроничното възпаление са състояния, които също допринасят за железен дефицит при ХБЗ (4,5,13,19). В своето проследяване *Schneider и съавт.* изследват 1015 пациенти на хемодиализа и доказват, че ниските нива на серумното желязо и TCAT се асоциират с еритропоетинова резистентност, което е в съответствие и с нашите резултати (24). В проучването "European Survey on Anemia Management" (ESAM) *Jacobs и съавт.* установяват неадекватни запаси от желязо при повече от петдесет процента от всички пациенти, лекувани с еритропоеза – стимулиращи агенти (ЕСА) (11). В настоящото изследване 68% от пациентите са с железен дефицит, въпреки провежданата субституираща терапия с интравенозен железен препарат. Установихме и негативна зависимост между стойностите на серумното желязо и ERI (r=-0.305; p=0.031), като проведеният мултирегресионен стъпков анализ показа, че нивата на серумното желязо са основен фактор за еритропоетинова резистентност.

Отново *Schneider и съавт.* демонстрират, че CRP е независим предиктор за развитие на еритропоетинова резистентност (24). В настоящото изследване не намерихме зависимост между ERI и CRP, въпреки че се наблюдава тенденция пациентите с по-високи стойности на индекса за еритропоетинова резистентност да имат трайно завишени нива на CRP.

Директни ефекти върху синтезата на ендогенен еритропоетин, еритроидните прогенитори на костния мозък и оцеляването на червените кръвни клетки оказва и свръхсекрецията на паратироиден хормон (PTH) (8). *Rao* и съавт. стигат до заключението, че пациентите с по-ниски нива на PTH (266±322 pg/mL) отговарят по-добре на еритропоетиновата терапия в сравнение с тези с по-високи нива на PTH (800±248 pg/mL) (23). *Gaweda* и *съавт.* демонстрират, че пациентите, провеждащи адекватно диализно лечение, се нуждаят от по-ниски дози ЕСА (8). Продължителността на диализната сесия също може да бъде свързана с еритропоетновия отговор – проучване, обхващащо 300 хемодиализни пациенти, показва, че един допълнителен час лечение може да намали седмичните нужди от ЕСА с почти 2000 IU (20). В нашето наблюдение също намерихме тази зависимост между адекватността на диализата и индекса на еритропоетинова резистентност (ERI).

В своето проучване *Schneider и съавт.* установяват, че напредналата възраст и мъжкият пол са предиктори за резистентност към ЕСА (24). Тези резултати се потвърждават и от *Panichi и съвт.* – пациентите, които принадлежат към групата с най-висок ERI, са по-възрастни и предимно мъже (22). По същия начин, в обсервационно наблюдение на 1710 пациенти, *Lopez-Gomez и съавт.* установяват, че резистентността към еритропоетин е свързана с по-напреднала възраст, като женският пол е рисков фактор за развитието й (18). В свое проспективно проследяване, обхващащо 775 пациенти на хемодиализа за период от 12 години, Ашикова отчита статистически значима разлика по отношение на еритропоетиновата резистентност при жените, неполучавали ЕСА преди започване на хемодиализа, в сравнение с мъжете (p=0.013). В същото проследяване се установява и статистически значима разлика в средното ниво на хемоглобин при жени, които не са били лекувани с ЕСА преди започване на ХД лечение, в сравнение с мъжете (p=0.047006) (1). За разлика от данните на тези автори в настоящото изследване не се установи зависимост между ERI и възрастта на изследваните пациенти. При 2/3 от мъжете и жените са налице завишени стойности на ERI>15.0.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Еритропоетиновата резистентност може да се използва като маркер за ранна

смъртност, тъй като тя е пряко свързана с честотата на коморбидност при диализните пациенти. От значение за подобряване качеството на живот при тази група са ранното установяване на причините за резистентност към еритропоетина, добрата колаборация между пациентите и медицинския персонал, обезпечеността на хемодиализните центрове с висококвалифицирани медицински кадри, честият контрол на лабораторните показатели и правилната грижа за съдовия достъп.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Ашикова К. Различна ли е резистентността на хемодиализните пациенти към еритропетин-стимулиращи агенти (ЕСА) при лечение на ренална анемия в зависимост от това дали преди хемодиализа болните са лекувани с ЕСА? Нефрология, диализа и токсикология, брой 3,2020, 12-13
2. Манолов В, Хаджидекова С., Гроздано-ва Р., Обмяна на желязото желязото и атеросклеротични атеросклеротични промени при пациенти пациенти с бъбречно бъбречно заболяване. Съвременна медицина 62(2)2018, 47-62
3. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Am Hear J. (2006) 151:492–500. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.055
4. Aoun M, Karam R, Sleilaty G, Antoun L, Ammar W, Barretti P. Iron deficiency across chronic kidney disease stages: is there a reverse gender pattern? PLoS One. 2018;13(1):e0191541. doi:10.1371/journal.pone.01915415.
5. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010
6. Elliott J, Mishler D, Agarwal R: Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. Adv Chronic Kidney Dis 2009, 16(2):94–100.
7. Elton Jonh, Freitas Santos, Raimunda Sheyla Carneiro Dias, Janielle Ferreira de Brito Lima, Natalino Salgado Filho Alcione Miranda dos Santos. Erythropoietin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Perspectives, Int J Nephrol Renovasc Dis. 2020; 13: 231–237. Published online 2020 Oct 8. doi: 10.2147/IJNRD.S239151;
8. Gaweda AE, Goldsmith LJ, Brier ME, Aronoff GR. Iron, inflammation, dialysis adequacy, nutritional status, and hyperparathyroidism modify erythropoietic response. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(4):576–81
9. Greenwood RN, Ronco C, Gastaldon F et al. Erythropoeitin dose variation in different facilities in different countries and its relationship to drug resistance. Kidney Int 2003; 64: S78–S86
10. Hazin MAA Anemia in chronic kidney disease. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020 Jan 13; 66Suppl 1(Suppl 1):s55-s58.;
11. Jacobs C, Frei D, Perkins AC: Results of the European survey on anaemia management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. Nephrol Dial Transplant 2005, 20(Suppl 3):iii3–iii24
12. Khankin E., Mutter W,Tamez H., Yuan H-T, Karumanchi A., Soluble Erythropoietin Receptor Contributes to Erythropoietin Resistance in End-Stage Renal Disease PLoS One. 2010; 5(2): e9246.Published online 2010 Feb 16. doi: 10.1371/journal.pone.0009246;
13. Kidney Disease Improving global outcomes Anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2012;2(4):279–335. doi:10.1038/ kisup.2012.37.
14. Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1077–1083.
15. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. Kidney Int. (2006) 69:560–4. doi: 10.1038/sj.ki.5000105
16. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano RCP. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. Curr Med Res Opin. (2006) 22:1929–37. doi: 10.1185/030079906X132541
17. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougal IC, Macleod A, Wiecek A, et al: Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004, 19(Suppl 2):ii1–ii47
18. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P: Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis

and their relation to mortality. Kidney Int Suppl 2008, 111:S75–S81.

**19.** Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2017;18(1):345. doi:10.1186/s12882-017-0688-1

**20.** Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(1):111–4

**21.** Nissenson AR, Wade S, Goodnough T, Knight K, Dubois RW. Economic burden of anemia in an insured population. J Manag Care Pharm. (2005) 11:565–74. doi: 10.18553/jmcp.2005.11.7.565.

**22.** Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, Marchetti V, Bernabini G, Grazi G, Rizza GM, et al: Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. Nephrol Dial Transplant 2011, 26(8):2641–2648

**23.** Rao DS, Shih M, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. N Engl J Med. 1993;328(3):171–5

**24.** Schneider A., Schneider M., Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes BMC Nephrology 2013, 14:67 http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/67

**25.** ZhangY, ThamerM,StefanikK, KaufmanJ, CotterDJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. AmJKidney Dis.2004;44:866-876

***Адрес за кореспонденция:***
*Мирослава Бенкова-Петрова*
*Факултет по медицина*
*Медицински Университет – Варна*
*ул. Марин Дринов 55*
*9002 Варна*
*e-mail: benkova_miroslava@yahoo.com*

# ИНТЕГРАТИВНА МЕДИЦИНА, БАЗИРАНА НА НАУЧНИ ДОКАЗАТЕЛСТВА

**Десислава Ванкова**

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

# EVIDENCE-BASED INTEGRATIVE MEDICINE

**Desislava Vankova**

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

## РЕЗЮМЕ

***Въведение:*** *Медицината, базирана на доказателства (МБД), е парадигма в съвременното здравеопазване, осигуряваща методика за йерархична оценка на научните резултати за вземането на терапевтични и превантивни решения. Трите ключови характеристики на МБД – качествени научни доказателства, клиничен опит и ценности на пациента, са неделима част от интегративната медицина (ИМ). ИМ обединява конвенционалната медицина с комплементарната и алтернативна медицина (КАМ), опирайки се на идеите за промоция на здравето и профилактика на заболяванията. Всъщност дебатът, свързан с ИМ, е дебат за научната обоснованост на КАМ и за равностойното място на промоцията на здраве и на превантивната медицина в здравеопазването. Тези факти определят и* ***целта*** *на настоящото изследване – да се анализира и представи актуалното развитие на научните изследвания в областта на ИМ, с фокус КАМ и промоция на здраве.*

***Материал и методи:*** *Направено е проучване на актуалното състояние на научните публикации в областта на ИМ по ключови думи: "integrative medicine", "evidence-based medicine", регистрирани в PubMed в периода 1990–2020 г., както и по ключови думи „complementary and alternative medicine" в Cochrane Library.*

***ИМ, базирана на научни доказателства – световен опит:***

*Научните изследвания в областта на ИМ, като количество и качество, устойчиво се повишават през последните 30 години, като за периода 1990–2020 г. по ключови думи „integrative medicine" са получени 7 301 резултата с висока доказателствена стойност (PubMed, филтри: meta-analysis, randomized controlled trials – RCTs,*

## ABSTRACT

***Introduction:*** *Evidence-based medicine (EBM) is the paradigm in the modern healthcare that provides a methodology for hierarchical scientific evaluation of the best evidence for therapeutic and preventive decisions. The three key characteristics of EBM—the highest quality of scientific evidence, clinical empirical experience, and patient values are an essential part of the modern integrative medicine (IM). Integrative medicine applies conventional medicine together with complementary and alternative medicine (CAM) based on the ideas of health promotion and disease prevention. In fact, the international debate related to IM is a debate about the scientific evidence of CAM and the equal place of health promotion and preventive medicine in healthcare. These facts determine the* ***aim*** *of the present study—to analyze and present the current development of research in the field of IM, with a focus on CAM and health promotion.*

***Materials and Methods:*** *A study of the current status of publications in the field of IM was conducted using keywords: "integrative medicine", "evidence-based medicine", registered in PubMed in the period 1990–2020, as well as by keywords "complementary and alternative medicine" at the Cochrane Library.*

***Evidence-Based IM—the World Experience:***

*Research in the field of IM has been steadily increasing in quantity and quality over the last 30 years (1990–2020) with 7 301 results in PubMed (keywords "integrative medicine", filters: meta-analysis, randomized controlled trials—RCTs, systematic review, etc.). The first funded fundamental studies and RCTs were in the field of phytotherapy. Research in the field of other CAM methods and systems is also developing dynamically (ayurveda, yoga, traditional Chinese medicine, homeopathy, anthroposophic medicine, and others). For example, in the Cochrane Library, 555 RCTs*

*systematic review, etc.). Първите финасирани фундаментални проучвания и RCTs са в областта на фитотерапията. Динамично се развиват и научните изследвания в областта на други КАМ методи и системи, като аюрведа, йога, традиционна китайска медицина, хомеопатия, антропософия и други. В Cochrane Library, излизат 555 RCTs и 18 систематични ревюта в областта на КАМ (за последните 2 години).*

***Заключение:*** *В Европа нараства интересът към интегративната медицина. В Европейския парламент бе създадена работна група „Интегративна медицина и здраве" (12.2021). Сериозен успех бе и 13ия Европейски конгрес по интегративна медицина (4–7.11.2021г.).*

*В настоящия научен обзор, от позицията на академичната неутралност, ИМ се разглежда и развива като нова медико-социална категория, която трябва да се изучава и изследва.*

*and 18 systematic reviews in the field of CAM are published (last 2 years).*

***Conclusion:*** *IM demand is growing in Europe. The Parliamentary Group on Integrative Medicine and Health has been set up in the European Parliament (December 2020). The 13th European Congress of Integrative Medicine (November 2021) has been a serious success for the IM community. From the standpoint of the academic neutrality, IM is considered a new public health and medical category that must be studied and researched at a national level.*

***Ключови думи:*** *наука, базирана на доказателства; интегративна медицина, обществено здраве, социална медицина, комплементарна и алтернативна медицина (КАМ), промоция на здраве*

***Keywords:*** *evidence-based medicine (EBM), integrative medicine, public health, social medicine, complementary and alternative medicine (CAM), health promotion*

## ВЪВЕДЕНИЕ

**Медицината, базирана на доказателства (МБД),** е парадигма в съвременното здравеопазване, осигуряваща методика за йерархична научна оценка на най-добрите налични към момента доказателства за вземането на терапевтични и превантивни решения (1), като същевременно се имат предвид и индивидуалните нужди на пациента (2,3). Трите стълба (ключови характеристики) на МБД са най-качествени научни доказателства, клиничен емпиричен опит и ценности на пациента (4,5). Тези ключови характеристики на МБД се съдържат в класическата дефиниция на интегративната медицина, приета още през 1999 г. от Американския консорциум по интегративна медицина (ACIM), подкрепена по-късно от Европейското общество по интегративна медицина (ESIM) чрез Берлинската декларация: „интегративната медицина приоритизира значението на връзката между лекуващия и пациента, фокусира се върху цялостната личност, основава се на доказателства и използва всички подходящи терапевтични и профилактични поведенчески подходи, включва всички здравни специалисти и дисциплини, за постигане на оптимално здраве и излекуване" (6,7). В този смисъл **МБД** се явява ключов елемент в изграждането на холистичния концептуален модел на интегративната медицина. Другите основни изграждащи елементи са образование **(медицинско, здравно-професионално, следдипломно), конвенционална медицина, комплементарна и алтернативна медицина (КАМ), и промоция на здраве. КАМ** обхваща различни медицински системи, продукти и практики, които обикновено не са част от конвенционалните здравни услуги, но в много страни някои терапии се приемат или адаптират към конвенционалните здравни системи. Приемаме европейската дефиниция, въведена от

Европейската мрежа за КАМ (The European Research Network for CAM – CAMbrella), след сериозни проучвания и анализи (8,9): с термина КАМ се определя 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. **Промоцията на здраве** е философска концепция и практика, която се въвежда като термин през 1986 г. от Световната здравна организация (СЗО), и обхваща профилактиката, здравното възпитание и протекцията на здравето. Само при наличието на посочените пет изграждащи елемента може да се твърди, че се прилага интегративна медицина.

Интегративната медицина признава всички възможни или потенциални положителни влияния върху здравето на индивида, за които има научни и клинични доказателства (10). Всъщност международният здравно-политически и научен дебат, свързан с интегративната медицина, е дебат за научната обоснованост на КАМ и за равностойното място на промоцията на здраве и на превантивната медицина в здравеопазването. Тези факти определят и **целта** на настоящото изследване – да се анализира и представи актуалното развитие на научните изследвания в областта на интегративната медицина с фокус КАМ, като са представени и примери от областта на промоцията на здраве.

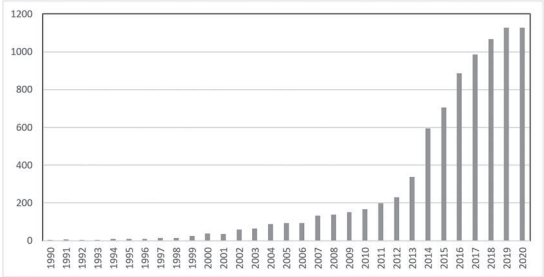
## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Извършен е литературен анализ на научни публикации в областта на интегративната медицина и на съвременната история на медицината. Направено е проучване на актуалното състояние (брой, вид) на научни публикации в областта на интегративната медицина по ключови думи ("integrative medicine","evidence-based medicine"), регистрирани в PubMed в периода 1990–2020 г., както и по ключови думи „комплементарна и алтернативна медицина" в Cochrane Library. Проучено е съдържанието на публично достъпна информация, свързана с глобални стратегии, нормативни разпоредби и директиви по настоящата тема, публикувани на български и на английски езици. За целите на конкретното изследване са проучени и цитирани две групи източници: 1) научни разработки, свързани с дефинирането на въвежданите понятия в областта на интегративната медицина; 2) публикации и здравно-политически документи, свързани с научното развитие на КАМ, като най-дебатирана област от интегративната медицина.

## ИНТЕГРАТИВНА МЕДИЦИНА, БАЗИРАНА НА НАУЧНИ ДОКАЗАТЕЛСТВА – ПРЕДСТАВЯНЕ НА СВЕТОВНИЯ ОПИТ, НАПРАВЛЕНИЯ, ПРИМЕРИ, БЪДЕЩИ ПОСОКИ

Интегративната медицина попада във фокуса на научните изследвания поради трайно покачващия се интерес към превенцията и профилактиката, към цялостна и личност-ориентирана грижа, която отива отвъд справянето с болестната симптоматика. Все повече пациенти желаят терапията им да включва и комплементарни методи заедно с традиционното конвенционално лечение (11).

Научните изследвания в областта на интегративната медицина, като количество и качество, постепенно се повишават през последните 30 години. При изписване на ключови думи „integrative medicine" в търсачката на PubMed с приложени филтри: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Humans, English, from 1990/1/1–2020/12/31, ясно се оч-




*Фиг. 1. Актуално състояние (брой научни публикации) в областта на* ***интегративната медицина****, регистрирани в PubMed в периода 1990–2020 г. (приложени филтри: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Humans, English, from 1990/1/1–2020/12/31, по абсциса – години; по ордината – брой публикации).*

ертава тенденцията на повишен научен интерес към областта. Доказателство за това са следните данни: за периода 1990–2020 г. по ключови думи „integrative medicine" са получени 7 301 резултата, като публикациите постепенно и трайно нарастват в годините (Фиг. 1).

Фундаменталните научни изследвания в областта на интегративната медицина играят все по-важна роля. Една от важните задачи на МБД е да проучи КАМ терапиите от гледна точка на съвременните биофизични и биохимични открития. Изключително интензивно се развиват фундаменталните проучвания, в in vitro, in vivo и ex vivo условия, предоставяйки доказателства за биомедицинските механизми, които обясняват клиничните ефекти на КАМ терапиите и продуктите.

За КАМ методи, като фитотерапията, проучването обикновено идентифицира предполагаемия активен компонент(и) на изследваните растения и физиологичните пътища, по които тези съставки влияят на жизнените процеси в организма (12). В САЩ още през 1999 г., в отговор на политическа подкрепа от Конгреса на САЩ, се създава и финансира интегрирана изследователска програма, която съществува и днес като Consortium for Advancing Research on Botanical and Other Natural Products (CARBON) Program (13). Основните задачи на изследователите, работещи по тази програма, са да „идентифицират и характеризират различни фитопродукти, да оценяват бионаличността и биоактивността, да изследват механизмите на действие, да провеждат предклинични и клинични оценки и да помагат за избора на фитопродукти, които да бъдат тествани в клинични изпитвания" (14).

Тъй като физиологичните пътища все повече се възприемат като нелинейни и многомерни процеси, традиционните лабораторни подходи са недостатъчни, за да обхванат сложността на реалните клинични ситуации. За усъвършенстване на научните изследвания в сложните системи на интегративната медицина ще бъдат важни съвременни техники на математическо и статистическо моделиране. Успешен пример за експериментален модел е симулаторът на човешката чревна микробна екосистема (Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem – SHIME®), който представлява уникален стандартизиран динамичен модел на целия стомашно-чревен тракт, чрез който се изследват in vitro физико-химични, ензимни и микробни параметри. Моделът може да се използва за изследвания, свързани с хранене и с ефективност на различни КАМ терапии (15).

Интегративната медицина е индивидуализирана и се стреми към оптимално подобряване на психичното, физическо, социално и духовно здраве (16). Като се има предвид този **холистичен подход към здравето**, за интегративната медицина измерванията на научните резултатите се разширяват отвъд подобряването на даден симптом и на конкретна лабораторна стойност (17,18). Това дава възможност за широко прилагане на различните инструменти за оценка на субективните здравни резултати и на благополучието на пациентите, в резултат на даден вид терапия (19). Информация за индивидуални нагласи и потребности може да бъде получена чрез различни научни методи от областта на здравната икономика, медицинската антропология, социологията и психологията, между които: анализи на ефективността на разходите, проучвания на културални и социални ценности, дълбочинни и полуструктурирани интервюта, фокус групи и други (20).

Влиянието на информационните технологии върху интегративната медицина е огромно. Лесният и незабавен достъп до голямо количество информация, свързана със здравето в интернет, чрез търсачки като Google играе роля за овластяването на пациентите. От друга страна, информационните технологии предоставят на изследователите множество инструменти, които, ако се използват адекватно, са в помощ на профилактичния, лечебен и изследователски процеси. Изкуственият интелект също би допринесъл за развитието на изследванията в интегративната медицина (21), защото много от традиционните медицински системи, като аюрведа и традиционната китайска медицина, разчитат на разпознаване на конкретна комбинация от симптоми/образи за диагностициране (22).

Промоцията на здраве като наука прилага широк спектър от изследователски ме-

тоди, свързани с интервенция и наблюдение с цел осигуряване на контрол върху индивидуалното здраве и информирано взимане на здравнополитически решения. Много важни при взимането на решения в здравеопазването са данните и анализите от приложните епидемиологични проучвания. Големият брой популационни проучвания в интегративната медицина са свързани най-вече с употребата на КАМ терапиите и мястото им в общественото здравеопазване (23,24).

Много от КАМ методите са с вековни традиции, което е доказало тяхната клинична ефективност, но за интегрирането им в съвременното здравеопазване са необходими научни доказателства с висока йерархична стойност, каквато имат рандомизираните клинични изпитвания (RCTs), мета-анализи и систематични ревюта (systematic reviews). Интегративната медицина като наука се опитва от години да отговори на възраженията срещу КАМ терапиите, че не съществуват достатъчно научни доказателства, получени чрез RCTs за тяхната ефективност. Една от причините, поради които повечето КАМ терапии не се основават на стандартните научни доказателства е, че повечето КАМ системи и отделни методи са прилагани много преди създаването на RCTs като златен стандарт за изследване на клиничната ефективност. Усилията в предоставяне на надеждни доказателства продължават. Например, клиничните ефекти на хомеопатичните лекарства се потвърждават от поне шест независими систематични прегледи и мета-анализи (25-31).

Първите финансирани RCTs са в областта на фитотерапията. През септември 1997 г. Националният институт за здраве на САЩ (NIH) чрез центъра си за изследване на неконвенционалните медицински практики (Office of Alternative Medicine – OAM), финансира първото клинично проучване III фаза, което успешно доказва ефективността на Hypericum perforatum за лечение на депресия. Днес, Националният център за комплементарно и интегративно здраве на САЩ поддържа актуален сайт (до последните 5 години) за строго научните доказателства, свързани с интегративното лечение и профилактика на социалнозначими заболявания, за различните видове интегративни и КАМ подходи (32). Например, до 03.2021 г. за КАМ метода йога има публикувани 215 систематични ревюта/ревюта/мета анализи и 228 RCTs (33).

Настоящото проучване доказва, че КАМ е динамично развиваща се изследователска област като част от интегративната медицина. В началото на 2021 г. в PubMed, търсачката, имаща достъп основно до базата данни на MEDLINE към Националната библиотека на САЩ за медицина (US National Library of Medicine), се изброяват над 18 000 RCTs в областта на КАМ. В библиотеката на Cochrane Collaboration, международната инициатива, поддържаща надеждни научни доказателства в здравеопазването, излизат 555 RCTs и 18 систематични ревюта в областта на КАМ (за последните 2 години, 10.11.2021).

## ДИСКУСИЯ ЗА ЕВРОПЕЙСКОТО РАЗВИТИЕ НА ИНТЕГРАТИВНАТА МЕДИЦИНА И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идеята „интегративна медицина“ е „родена“ в САЩ, но отдавна е „напуснала границите“ на Северна Америка. Тя възниква като движение за приобщаване на КАМ към здравеопазването, но днес е нещо много повече от това. В наши дни интегративните или холистични грижи, здравословният и природосъобразен начин на живот са събрани в новото движение за интегративна медицина. На Стария континент все повече хора избират КАМ за лечение и профилактика, все повече европейци искат да се хранят правилно, да спортуват, да водят пълноценен живот в добро здраве (34). Европейската комисия оценява потреблението на КАМ на почти 100 милиона евро (35). В отговор на тези социално-медицински тенденции през декември 2020 г. в Европейския парламент бе създадена работна група „Интегративна медицина и здраве“, в която членуват европейски депутати, обединени от идеята за политическа и експертна подкрепа на новите интегративни подходи към съвременните общественоздравни предизвикателства (36). В три международни форума до момента (октомври 2021 г.) бяха разисквани стратегиите и се посочиха успешни европейски модели в областта (37). В интегративната медицина се

срещат всички класически и най-съвременни изследователски подходи за събиране на надеждни доказателства в полза на здравето.

Сериозен успех за международната научна общност бе и 13-ия Европейски конгрес по интегративна медицина (ECIM), който се състоя от 4 до 7.11.2021 г. в изцяло онлайн среда. ECIM обедини практикуващи лекари, здравни специалисти, учени, терапевти и здравни политици чрез идеята за съчетаване на конвенционалната медицина, КАМ, промоцията на здраве и поведенческата медицина (behavioural medicine) в интегративната медицина, базирана на научни доказателства в името на индивидуалното и популационно здраве и благополучие. Участниците, над 800 от целия свят, имаха възможност да се включат, според своите научни интереси, в три паралелни научни сесии за четири дни, с повече от 125 световно признати експерти-лектори. Бяха представени и 140 научни съобщения в няколко постерни сесии.

Настоящият научен обзор подчертава и подкрепя изследователската амбиция за предоставяне на обобщена научна информация (изследвания, данни, световен и европейски опит) на експертите, които формират политиките, етичните и образователни стандарти в здравеопазването и във висшето образование. От позицията на академичната неутралност, интегративната медицина се разглежда и развива като нова медико-социална категория, която трябва да се изучава и изследва.

## ЛИТЕРАТУРА


1. 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
2. Donald A. and Greenhalgh T. A Hands-on Guide to Evidence Based Healthcare: Practice and Implementation, Blackwell Science, Oxford, 2000.
3. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W. and Haynes RB. Evidence Based Medicine: How to Practice and Teach EBM, 2nd edition, Churchill Livingstone: Edinburgh, 2000.
4. Sackett DL. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM (2nd ed.). Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 2000.
5. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. AMIA Annu Symp Proc. 2006:359-63. PMID: 17238363.
6. US Academic Consortium of Integrative Medicine and Health (ACIMH/IMConsortium), 1999. https://imconsortium.org/, accessed 01.2020.
7. 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.
8. 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.
9. Ванкова Д. Интегративна медицина: история, идейно развитие, информиран избор и интелигентна инвестиция в бъдещето, монография, Издателство на Медицински университет-Варна, 2021.
10. Heidelbaugh JJ, ed. Clinical Men's Health, Chapter 22 "Integrative Medicine" by Rakel, D., Elsevier Inc., 2008.
11. Kemppainen LM, Kemppainen TT, Reippainen JA, Salmenniemi ST, Vuolanto PH. Use of complementary and alternative medicine in Europe: Health-related and sociodemographic determinants. Scand J Public Health; 2018. 46(4):448–55.
12. Ribnicky D M, Poulev A, Schmidt, B., Cefalu WT and Raskin, I., Evaluation of botanicals for improving human health. Am J Clin Nutr., 2008, 87(2):472S-475S.
13. NIH, NIH Centers for Advancing Research on Botanical and Other Natural Products, CARBON program, 2020. https://ods.od.nih.gov/Research/Dietary_Supplement_Research_Centers.aspx, accessed 26.02.2020.
14. Barnes S, Birt, DF, Cassileth BB, Cefalu WT, Chilton, FH, Farnsworth NR, Raskin I, van Breemen, RB, and Weaver CM, Technologies and experimental approaches at the national institutes of health botanical research centers. Am J Clin Nutr., 2008. 87(2):476S-480S.
15. Van de Wiele T, Van den Abbeele P, Ossieur W, Possemiers S, Marzorati M. The Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME®), in Verhoeckx K. et al., The Impact of Food Bioactives, on Health, in vitro and ex vivo models, pp. 305-317, Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London, COST, 2015.
16. Gaudet TW, and Snyderman R, Integrative medicine and the search for the best practice of medicine. Acad Med, 2002. 77(9):861-863.

**17.** Bell IR, Caspi O, Schwartz GE, Grant KL, Gaudet TW, Rychener D, Maizes V, and Weil A. Integrative medicine and systemic outcomes research: Issues in the emergence of a new model for primary health care. Arch Intern Med, 2002, 162(2):133-140.

**18.** Long AF. Outcome measurement in complementary and alternative medicine: Unpicking the effects. J Altern Complement Med, 2002. 8(6):777-786.

**19.** Ванкова Д. Щастие, качество на живот и здраве, Университетско издателство, МУ-Варна, 2016.

**20.** Ryan M, Scott, DA, et al. Eliciting public preferences for healthcare: A systematic review of techniques. Health Technol Assess, 2001. 5(5):1-186.

**21.** Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JR, Drew PJ, Artificial intelligence in medicine. Ann R Coll Surg Engl 2004, 86(5):334-338.

**22.** Zhang N L et al., Statistical validation of Traditional Chinese Medicine theories. J Altern Complement Med, 2008. 14(5):583587.

**23.** Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL, Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. Adv. Data (343):1-19.

**24.** Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, Barnes PM, Nahin RL, Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002–2012. Natl Health Stat Report, 2015. 79:1–16.

**25.** Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Lancet. 1997 Sep 20;350 (9081):834-4.

**26.** Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP, Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. Eur J Clin Pharmacol. 2000 Apr;56(1):27-33

**27.** Hahn RG, Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data. Forsch Komplementmed, 2013. 20(5):376-81

**28.** Mathie RT, Van Wassenhoven M, Jacobs J. et al., Model validity and risk of bias in randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment. Complement Ther Med., Apr; 2016. 25:120-5

**29.** Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JR, Ford I, Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. Syst Rev, 2014. Dec 6; 3:142.

**30.** Mathie RT, Clausen J, Veterinary homeopathy: systematic review of medical conditions studied by randomised placebo-controlled trials. Vet Rec. 2014. Oct 18;175(15):373-81.

**31.** Mathie RT, Clausen J, Veterinary homeopathy: meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Homeopathy, 2015. Jan;104(1):3-8.

**32.** NCCIM, 2020. https://nccih.nih.gov/health/providers/litreviews.htm , accessed 09.2020.

**33.** CAM on PubMed, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Yoga%, accessed 03.2020.

**34.** Frass M, Strassl R P, Friehs H, Müllner M, Kundi M, & Kaye AD, Use and Acceptance of Complementary and Alternative Medicine Among the General Population and Medical Personnel: A Systematic Review, The Ochsner Journal, 2012. 12(1), 45–56, available at:

**35.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307506/ (accessed 06. 2021).

**36.** European Commission, Cordis, official webpage, Complementary medicine popular across Europe, 2021. available at: http://cordis.europa.eu/news/rcn/35388_en.html (accessed 09. 2021).

**37.** EROCAM, MEP Interest Group on Integrative Medicine and Health, https://cam-europe.eu/mep-interest-group-integrative-medicine-health#what, accessed 07.2020.

**38.** MEP Interest Group on IMH, https://cam-europe.eu/mep-interest-group-integrative-medicine-health/, accessed 10. 2021.



***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*

# ОПАСНИ МЕДИЦИНСКИ ПРАКТИКИ, СВЪРЗАНИ С ЕКСПОЗИЦИЯ НА КРЪВ И ТЕЛЕСНИ ТЕЧНОСТИ, ПРИ РИСКОВ МЕДИЦИНСКИ ПЕРСОНАЛ

**Бисерка Радославова[1], Теодора Димитрова[2], Миглена Коларова[2], Цонко Паунов[2]**

*[1]СМДЛ „Надежда" ЕООД*
*[2]Катедра по хигиена и епидемиология, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна*

# DANGEROUS MEDICAL PRACTICES RELATED TO EXPOSURE TO BLOOD AND BODY LIQUIDS IN MEDICAL STAFF AT RISK

**Biserka Radoslavova[1], Teodora Dimitrova[2], Miglena Kolarova[2], Tsonko Paunov[2]**

*[1]Nadezhda Specialized Medical Laboratory, Varna*
*[2]Department of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Public Health, Medical University of Varna*

## РЕЗЮМЕ

***Въведение:*** *Здравните услуги създават условия за професионални рискове, свързани със здравето и безопасността на здравните работници. Здравето и безопасността при работа в здравеопазването е в основата на общественото здравеопазване.*

***Цел:*** *Целта на изследването е да се проучат и анализират опасните медицински практики, свързани с експозицията на кръв и телесни течности, при рисков медицински персонал – медицински лаборанти в медико-диагностичните лаборатории в град Варна.*

***Резултати:*** *Резултатите от анкетните проучвания сред 107 лица, от тях 5 управители на клинични лаборатории, 49 лаборанти и 53 клиенти/пациенти, потвърждават работните хипотези. Неспазването на принципите за безопасност при манипулациите създава условия за експозиция с кръвнопреносими инфекции. Най-честите причини се крият при закапачването на използвани игли, неизползване на ръкавици или пък неправилно обезвреждане на остър предмет в неподходящи контейнери. Не се проверява редовно имунният статус на медицинските лаборанти, работят и неимунизирани лица. Резултатите от анкетираните клиенти откриват недостатъчната информираност за рисковите експози-*

## ABSTRACT

***Introduction:*** *Health services create conditions for occupational risks related to the health and safety of health workers. The management of safe and healthy working conditions in healthcare is the basis of public healthcare.*

***Aim:*** *The aim of the study is to study and analyze the dangerous medical practices related to the exposure of blood and body fluids in high-risk medical staff—medical laboratory technicians in medical diagnostic laboratories in Varna.*

***Results:*** *The results of the surveys among 107 people, including 5 managers of clinical laboratories, 49 laboratory technicians, and 53 clients/patients, confirm the working hypotheses.*

*Failure to follow the rules of safe technique at work creates conditions for exposure to bloodborne infections. The most common reasons lie in the capping of used needles, non-use of gloves, or improper disposal of a sharp object in inappropriate containers. The immune status of medical laboratory technicians is not checked regularly, and non-immunized persons also work. The results of the surveyed clients reveal insufficient awareness of the risk exposures and the spread of bloodborne infections. It is worrying that 23% of them assume that doctors are fully responsible for the prevention of blood-borne virus infections.*

*ции и разпространението на кръвнопреносимите инфекции. Тревожен е фактът, че 23% от тях изцяло търсят отговорността за предотвратяване на инфекциите от кръвнопреносими вируси в медиците.*

***Заключение:*** *Профилактиката на хемотрансмисивните инфекции на работното място в здравеопазването чрез: предотвратяване на високорисковите практики, спазване на универсалните предпазни мерки, въвеждане на нискорискови инструменти и устройства, ваксинация срещу хепатит В, свежда до минимум на риска както за здравния персонал, така и за обществото.*

***Ключови думи:*** *HIV/СПИН, HBV, HCV, професионален риск, експозиция на кръв и телесни течности*

***Conclusion:*** *Bloodborne infections pose a significant risk to both society and healthcare professionals, but they can be prevented by measures aimed at minimizing the risk of infections: prevention of high-risk practices, compliance with universal precautions, the introduction of low-risk instruments and devices, and hepatitis B vaccination.*

***Keywords:*** *HIV/AIDS, HBV, HCV, occupational risk, exposure to blood and body fluids*

## УВОД

Медицинският персонал в световен мащаб включва над 59 милиона работещи (6,11), които са изложени ежедневно на редица рискови фактори за здравето, включително: биологични, химични, физични, ергономични, психологически (работа на смени, насилие, стрес и изтощение).

Ежегодно 3 милиона здравни работници (ЗР) докладват за контакт с кръвнопреносими инфекции (КПИ) чрез перкутанна експозиция. Преобладаващите (2 милиона) от тях са експозиция на хепатит В, 900 000 – на хепатит С и 170,000 – на HIV. Реалната статистика, обаче остава неясна поради непълното съобщаване на нараняванията достигащо 40–75%. Непосредствено последствие от тези експозиции са съответно 70 000, 15 000 и 1000 инфекциозни случая, като > 90% от тези случаи се падат на развиващите се страни (4).

Здравните услуги създават условия за професионални рискове, свързани със здравето и безопасността на здравните работници. Здравето на медицинските специалисти директно влияе върху здравословното състояние на обществото. Управлението на здравословните и безопасни условия на труд в здравеопазването е в основата на обществеността здравеопазване. Здравето и безопасността за пациентите и медицинския персонал е основен елемент на качеството и управлението на риска в системата на здравеопазване и има своето влияние върху обществото. Здравните мениджъри, които проявяват непрекъснат ангажимент и поставят безопасността на пациентите и медицинския персонал като основен приоритет, развиват ефективна култура на безопасност, проникваща в цялостната структура и дейност на здравните заведение. Литературните данни за елементите на организационната култура на безопасност, включват (2,3,5,8–10):

- проучване, анализ и регистрация на всички високорискови процедури и дейности, предполагащи допускане на грешки;
- организационен климат без индивидуални заплахи и обвинения, осигуряващ възможност за регистрация на инциденти или допуснати грешки, с последващо обсъждане и извличане на поука;
- осигуряване на колаборативни възможности между отделните йерархични нива в структурата за намиране на решения;
- инвестиции от страна на работодателите за осигуряване на ресурси за поддържане системата на безопасност.

Чрез интегрираните в системите за качество политики, практики и процедури за

здраве и безопасност в клиничните лаборатории се гарантира климат на безопасност.

Основен фактор на риска от кръвнопреносими биологични агенти в системата на здравеопазването се явяват игли и режещи инструменти. Особено голям риск за нараняване, инфектиране и/или повторна употреба крие неправилното унищожаване на този биологично опасен отпадък. Броят на инжектиранията в световен мащаб е над 16 млрд. ежегодно. Повторната или неправилна употреба на игли и спринцовки създава възможност за инокулиране на повече от 20 вида вируси. В случай на убождане с контаминирана игла шансовете за заразяване на медицинския персонал са 1:3 за хепатит Б; 1:30 при хепатит С и 1:300 при ХИВ/СПИН, като има над 8 до 16 милиона заразявания с хепатит Б; 2.3 до 4.7 милиона заразявания с хепатит С; 80 000 до 1 600 000 заразявания с HIV/СПИН.

Работодателите и представителите на служителите съвместно извършват оценката и управлението на здравния риск, вкл. и в здравеопазването. Основни моменти в профилактичните програми е реализирането на основните изисквания за обучение, информиране и инструктаж на медицинския персонал и мултидисциплинарните консенсуси относно избора и употребата на безопасно оборудване. Отговорността към собственото здраве и здравето на обществото включва спазването на всички определени процедури и задължителното съобщаване в случаи на инциденти на нараняване или убождане, определяне на експозицията с оглед незабавни мерки за постекспозиционна профилактика или лечение.

Гаранция за ефективността на профилактична система данни чрез натрупване и споделяне на опит (1) е добре организирана среда в здравните заведения за докладване на случаите, без страх от наказание (10). Управленско решение е насърчаване на култура, при която не се търси индивидуална вина. Практиката за докладване на инциденти следва да е ориентирана към общите повтарящи се фактори и тенденции, а не към индивидуалните грешки. Спокойното докладване като общоприета процедура ще позволи всеобхватност на медицинските данни. Установените добри практики на базата на тези събрани данни и анализи се превръщат в основа за актуализация на нормативна база и се превръщат в регламенти.

## ЦЕЛ

Целта на изследването е да се проучат и анализират опасните медицински практики, свързани с експозицията на кръв и телесни течности, при рисков медицински персонал – медицински лаборанти в медико-диагностичните лаборатории в град Варна.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Чрез анонимна анкетна карта в три варианта е проведено проучване сред здравните мениджъри (медицински управители на доболнични /МЦ и ДКЦ/, болнични и самостоятелни медико-диагностични лаборатории), медицински специалисти, работещи в лаборатории (медицински лаборанти) и сред клиенти/пациенти на лабораториите. Проучването е проведено в три вида клинични лаборатории (доболнични, болнични и самостоятелни медико-диагностични лаборатории), които са ситуирани в университетска многопрофилна болница за активно лечение (УМБАЛ „Света Марина" – Варна), многопрофилна болница за активно лечение (МБАЛ „Света Анна" – Варна), самостоятелна медико-диагностична лаборатория (СМДЛ „Надежда" ЕООД – Варна), амбулаторен медицински център за специализирана медицинска помощ (АМЦСМП „Надежда" ЕООД – Варна) и специализирана болница за активно лечение на онкологични заболявания (СБАЛОЗ „Д-р Марко Марков" – Варна) и пациенти.

Въпросите са от затворен тип, насочени към опасните медицински практики, свързани с експозиция на кръв и телесни течности и риска от инфектиране на лаборанти и клиенти/пациенти.

Изследването обхваща общо **107 анкетирани – 5 лица от тях (4.67%)** са медицински управители на доболнични /МЦ и ДКЦ/, болнични и самостоятелни медико-диагностични лаборатории – попълващи анкета за здравните мениджъри, **49 лица (45.79%) са** клинични лаборанти – попълнили анкетата за работещите с експозиция на този риск и **53 лица (49.53%)** са пациентите – попълнили анкетите за пациенти.

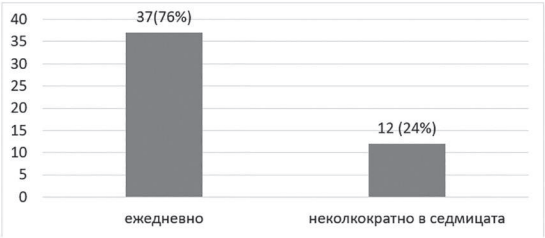
Използван е дескриптивен статистически анализ на статистическия пакет SPSS v.25 и резултатите са представени графично.

## РЕЗУЛТАТИ

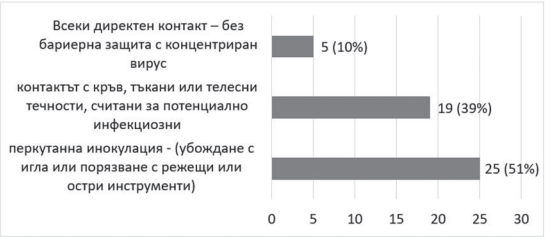
Проучването е проведено в три вида клинични лаборатории.

Клиничните лаборанти са изложени ежедневно или неколкократно в седмицата на риск от заразяване с кръвнотрансмисивни патогени (хепатит В вирус, хепатит С и HIV/СПИН), поради експозицията им с кръв и биологични материали (Фиг. 1). Въпросите относно рисковите манипулации (Фиг. 2), които се осъществяват в клиничните лаборатории и са посочени от респондентите, показват:

- Половината – 25 (51%), от анкетираните лаборанти съобщават за перкутанна инокулация – убождане с игла или порязване с режещи или остри инструменти.
- Контактът с кръв, тъкани или телесни течности, считани за потенциално инфекциозни, при медицински дейности на кожа с увредена цялост е посочен от 19 (38%) от респондентите.
- Незащитен контакт с кръв на инфектиран или заразоносител при лабораторни условия – при 5 (11%) участници в анкетата.




*Фиг. 1. Честота на изложение на рискови експозиции*




*Фиг. 2. Разпределение на рисковите експозиции по видове*

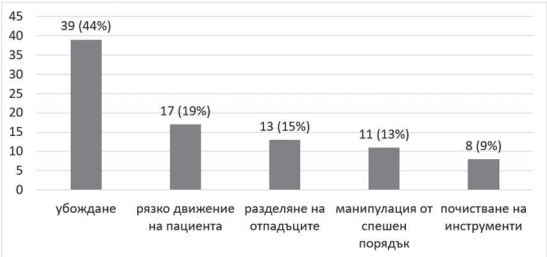
***Видове рискови експозиции***

Най-голям относителен дял анкетирани клинични лаборанти – 92% (n=45), считат, че „винаги" са застрашени от наличието на риск от професионално заразяване с хемоконтактните вирусни инфекции (хепатит В, С и HIV/СПИН на работното си място) и едва 8% (n=4) от тях отговарят с „понякога".

Отговорите „винаги" и „понякога" не кореспондират с професионалния опит на респондентите. Голям процент от отговорилите с „винаги" имат по-голям трудов стаж, но не е малък и процентът на тези с малък професионален опит.

Водещите причини, довели до рискови експозиции при 96% (n=47) от респондентите, които са претърпели инциденти с игли или остри предмети по време на работа, са: приоритетно убождане (44%; n=39), манипулация от спешен порядък (15%; n=13), рязко движение на пациента (19%; n=17), разделяне на отпадъците (13%; n=11) , почистване на инструменти (9%; n=8) (Фиг. 3).

Убождания и порязвания с игли или остри предмети сред медицинските работници са най-често след инжектиране, при спешност и при разделяне на отпадъците.




*Фиг. 3. Разпределение според вида на причината, довела до рискова експозиция*

Резултатите от направеното собствено проучване показват, че 100% (n=49) от анкетираните при постъпване на работа са тествани за носителство на HBsAg. Независимо че са запознати с професионалните рискове, на които се излагат, едва 47% (n=23) от тях са проверили имунния си статус за хепатит В вирусна инфекция една година преди настоящото проучване, а 53% (n=26) от респондентите никога не са се изследвали.

Ваксинацията срещу хепатит В се счита за изключително важна защитна мярка. Имунизацията е лична отговорност. Голям

процент от респондентите имат направена ваксина за хепатит В (84%; n=41). Тревожно висок е процентът на неимунизираните лица (16%; n=8). Често като причини за отказ от ваксиниране са посочени: страх от странични ефекти, незаинтересованост, липса на финансови средства за закупуване на ваксината, недоверие към защитната роля на ваксината, подценяване на риска. Ваксинираните (84%; n=41), са получили ваксината от работодателите си, т.е. те са безплатни.

Отговорността е споделена при рискови манипулации в сферата на здравеопазването. Съгласие, че като пациенти също са отговорни за предотвратяване на инфекциите от кръвнопреносими вируси изразяват 77% от респондентите. Тревожен е фактът, че 23% от тях изцяло търсят отговорността в медицинските работници.

Личните предпазни средства са визирани като необходимост, с която да се съобразяват медицинските лица. Като достатъчно безопасни те са посочени от 73% (n=39), като недостатъчно безопасни са посочени от 6% (n=5) от отговорилите на анкетите и 21% (n=11) очакват подобрения в качеството им

Рисковите инциденти поставят хората в ситуация на изпитание. Съобщаването на носителство за HIV/СПИН е много трудно. Страхът, срамът, социалната изолация и стигмата променят човек до неузнаваемост. В отговорите си респондентите се разделят на две групи. Групата на тези, които биха предупредили при рискова манипулация, че са серопозитивни е 68% (n=36), групата на тези, които биха премълчали е 32% (n=17).

Относителният дял на респондентите, които изразяват съгласие за провеждане на профилактично изследване за носителство на хепатит В, хепатит С и HIV/СПИН по собствено желание, без това да е свързано със заболяване, работа или други причини, са 92% (n=49), а 8% (n=4) са тези, които не биха се подложили на излишния според тях стрес от тестването.

Твърдението, че ваксините се използват в целия свят като изключително ефективно средство за предпазване на хората от заразяване с инфекциозни заболявания се подкрепя от 83% (n= 44) от респондентите, 17 % (n=9) се въздържат от декларираме на мнение.

## ДИСКУСИЯ

Актуалните данни в литературните източници посочват предаването на вирусните инфекции по кръвен път като доказан риск както за здравните работници, така и за пациентите при грижите за тях. Възприемането на риска като ежедневен и напълно реален е доста по-широко осъзнато при служителите с по-голям стаж, вероятно продиктувано от реалността и дългогодишния опит, а при останалите от липсата на опит и усещането за неувереност водят до подценяването му.

Постекспозиционната профилактика е утвърден медицински стандарт и водеща мярка за минимизиране на риска при предпазване на медицинския персонал в медико-диагностичните лаборатории от заразяване с HIV/СПИН, хепатит В, хепатит С и други инфекции, предавани по кръвен път. Убождането с игла крие сериозни рискове за здравето на медицинския персонал и непредвидими последици в дългосрочен план. Убождането само по себе си и грешките поради небрежност от друга страна създават предпоставки за икономически, здравни и психоемоционални последици. Премълчаването може да доведе до по-тежки последици и неизплащане на обезщетенията в случай на инцидент и инфектиране в резултат от убождането и проникването на патогенни микроорганизми в кръвта. Най-често работещите се притесняват от обвинение в небрежност по време на работа и злепоставяне пред колегите и ръководството, както се установява и в други проучвания извън България (2,3,9).

Анализът на опасните медицински практики показва, че рискова експозиция на кръвнопреносими вируси най-често е причинена на персонала при венепункция, манипулация с биологичния материал, отстраняване и обеззаразяване на нестерилни пособия и инструменти.

Високият процент на отказващи/неосъществяващи предварителен и периодичен мониторинг на имунизационния статус се дължи най-вероятно на високото ваксинално покритие, недостатъчната информираност по отношение индивидуалните вариации в продължителността на напрегнатостта на защитата и пренебрегване на основни правила по здраве и безопасност при рабо-

та в аспектите на медицинската експертизата на работоспособността.

Мнението на управители на лаборатории и медицински лаборанти в община Варна сочи, че управлението на хемотрансмисивните професионални рискове се базира основно на преустановяване рисковите практики, избор на надеждни техники и лични предпазни средства, имунизация и постекспозиционна профилактика. Повечето от половината от инцидентите се случват по време на манипулацията, но висок процент (около една трета) се случват след манипулацията, при повторно затваряне на иглата, при неправилно съхранение и експлоатация, при изхвърляне на иглата.

Анкетното проучване сред управители на лаборатории и медицински лаборанти в община Варна извежда като приоритетни: здравето и безопасността на работещите в клиничните лаборатории; последващите обучения и надграждане на знанията и уменията на медицинския персонал; обезпечаването с безопасни медицински изделия и ресурси; въвеждането на безопасни процедури; задължителната постекспозиционна профилактика и ваксинопрофилактиката.

Пациентите/клиенти на медицинските лаборатории подценяват ролята на обществото и възлагат изцяло на плещите на здравните работници/медицинските лаборанти тежкото бреме в грижата за профилактика и контрол на хемотрансмисивните инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактиката на хемотрансмисивните инфекции на работното място в здравеопазването чрез предотвратяване на високорисковите практики, спазване на универсалните предпазни мерки, въвеждане на нискорискови инструменти и устройства, ваксинация срещу хепатит В свежда до минимум на риска както за здравния персонал, така и за обществото. Споделена отговорност на здравния мениджър и медицинския персонал е изграждането на добра организация за докладване на инциденти, насочена към системните фактори, а не към индивидуалните грешки.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Вачева-Добревска Р. Превенцията на наранявания с остри предмети в болниците и сектора на здравеопазването: важен елемент от културата на безопасност в лечебните заведения (Внедряване на Директива 2010/ 32/ЕС на Съвета на Европа от 10.05.2010 г. за прилагане на Рамково спораз. Булнозо Академия 2014;1:140–5.
2. Brondino M, Silva SA, Pasini M. Multilevel approach to organizational and group safety climate and safety performance: Co-workers as the missing link. Saf. Sci. 2012;50:1847–56.
3. Cooper MD. Towards a model of safety culture. Saf. Sci. 2000;36:111–36.
4. Galam É. Caring for those who care for us. Rev. Infirm. 2018;2018-Febru:25–6.
5. Gluschkoff K, Kaihlanen A, Palojoki S, Laukka E, Hyppönen H, Karhe L, et al. Reporting of health information technology system-related patient safety incidents: The effects of organizational justice. Saf. Sci. 2021;144.
6. Health care. Archit. Rec. 2017;205:93.
7. Infections N. For infection prevention in hospital practice Tool for clinicians. Нозокомиални инфекции 2014;1:140–5.
8. Røsnæs ER, Jølstad AL, Severinsson E, Lyberg A. Reflection as a Skill-Clinical Supervision as a Prerequisite for Professional Development to Ensure Patient Safety. Open J. Nurs. 2017;07:979–92.
9. Sai Kwan L, Li A. Total Safety Culture-A Case Study on Its Implementation. Int. J. Res. Bus. Stud. Manag. 2018;5:1.
10. Su T-S, Lin P-R, Shu Y-L, Tseng J-M, Kao C-S. Analysis of the Multi-Relationships and Their Structures for Safety Culture. Open J. Saf. Sci. Technol. 2012;02:89–97.
11. World Health Organization. Occupational safety and health in public health emergencies: [Internet]. 2018. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275385/9789241514347-eng.pdf?ua=1&ua=1



***Адрес за кореспонденция:***
*Бисерка Радославова*
*СМДЛ „Надежда“ ЕООД*
*ул. Ген. Колев 66*
*9002 Варна*
*e-mail: b_radoslavova@abv.bg*

# ОЦЕНКА НА ЗЪБНАТА ВЪЗРАСТ ПО МЕТОДА НА WILLEMS ПРИ ДЕЦА В СМЕСЕНО И ПОСТОЯННО СЪЗЪБИЕ – ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ ДИГИТАЛНИ ОРТОПАНТОМОГРАФИИ

**Илияна Атанасова**

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

# DENTAL AGE ESTIMATION USING THE WILLEMS METHOD IN CHILDREN WITH MIXED AND PERMANENT DENTITION: A DIGITAL ORTHOPANTOMOGRAPHIC STUDY

**Iliyana Atanasova**

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

## РЕЗЮМЕ

***Въведение:*** *Определянето на зъбната възраст на индивида има ключова роля за целите на ортодонтското лечебно планиране и диагноза. През последните години значимостта на различните методи за определяне на възрастта на индивиди с неизвестна такава придоби голяма обществена важност и във връзка с различни социални придобивки, отговорности, встъпване в брачни взаимоотношения, наемане на работа.*

***Цел:*** *Целта на настоящето изследване е да се оцени метода за определяне на зъбната възраст (ЗВ) по Willems и неговата корелация с хронологичната възраст (ХВ) при български деца в смесено и постоянно съзъбие на възраст 7–16 год.*

***Материали и методи:*** *Дигитални панорамни рентгенографии на 295 деца (180 от женски пол и 115 от мъжки пол) бяха прегледани. Участниците в изследването бяха подбрани по предварително определени критерии. Оценката на ЗВ по степента на минерализация на седемте леви долночелюстни зъба (от централен резец до втори молар) е извършена по метода на Willems.*

***Резултати и дискусия:*** *Изследването показа значителна корелация между ЗВ, определена по метода на Willems, и ХВ на българските деца и при двата пола (Spearman's rank test) – r=0.89 (P<0.0001) за мъже; r=0.90 (P<0.0001) за жени. ЗВ, определена по метода на Willems, показва по-голяма възраст от хронологичната при българските деца както в цялата извадка от 295 изследвани лица -0.34, (p≤0.05), така и при разпределението по възраст във всички възрастови групи, ос-*

## ABSTRACT

***Introduction:*** *In recent years, different age estimation methods have become increasingly important to determine the age of individuals with unknown one and have played a crucial role in orthodontic treatment planning, diagnosis, and treatment timing in the correction of skeletal malocclusions. Identification of age is very important for a variety of reasons, including some social events, legal responsibility, marriage, employment.*

***Aim:*** *The aim of this study was to assess the method of Willems for dental age estimation (DA) in different age groups and to evaluate the possible correlation between DA and chronological age (CA) in Bulgarian population.*

***Materials and Methods:*** *Digital orthopantomograms of 295 subjects (180 females,115 males) who fit the study and criteria were obtained. Assessment of mandibular teeth (from central incisor to the second molar on left quadrant) development was undertaken and DA was assessed using the Willems method.*

***Results and Discussion:*** *The present study showed a significant correlation between DA and CA (Spearman's rank test) in both males (r=0.89 P<0.0001) and females (r=0.90 P<0.0001). The Willems method overestimated the mean CA of the selected population of 295 Bulgarian subjects by -0.34 years and was statistically significant (P<0.05). This result was valid for the age groups of 7.00–8.99 years; 9.00–10.99 years, and 11.00–12.99 years. In the age group of 13.00–14.99 years, DA coincided with HA (P≥0.05). In the age group of 15.00–16.99-year-olds, the Willems method underestimated the mean CA by 0.54 (P≤0.05).*

*вен тези на 13.00–14.99 год. и 15.00–16.99 год. Във възрастовата група 15.00–16.99 год. измерената ЗВ е по-малка в сравнение с ХВ 0.54 (p≤0.05), а във възрастовата група 13.00–14.99 год. се отчете пълно съвпадение между ХВ и ЗВ – 0.00(P≥0.05).*
***Заключение:*** *Изследването върху дигитални панорамни рентгенографии показа значителна връзка между ЗВ и ХВ . За целите на ортодонтската диагноза, лечение и прогноза методът на Willems може да се приеме за надежден при определянето на ЗВ при българските деца на възраст 7–16 год. със смесено и постоянно съзъбие.*

***Ключови думи:*** *хронологична възраст, зъбна възраст, метод на Willems, ортодонтска диагноза*

***Conclusion:*** *This study showed significant correlation between DA and CA. Thus, digital radiographic assessment of mandibular teeth development can be used to evaluate mean DA using the Willems method and also the estimated age for the purposes of orthodontic treatment planning and diagnosis in Bulgarians aged 7–16 with mixed or permanent dentition.*

***Keywords:*** *age estimation, Willems method, dental age, chronological age, orthodontic diagnosis*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Определянето на зъбната възраст има своето значение и приложение в много научни дисциплини – съдебна дентална медицина, ортодонтия, археология, палеонтология, детска дентална медицина и др. (1). Възможността за оценка на зъбната възраст на ортопантомография (ОПГ) за определянето на хронологичната възраст (ХВ) на непознат индивид или дете с неизвестна дата на раждане може да се дефинира лесно,тъй като съществува взаимовръзка между биологичната (физическата), скелетната и зъбната възраст на индивида (10). Методите за определяне на зъбната възраст се базират на два принципа. Първият е по степен на минерализация и развитие на зъбния зародиш на постоянните зъби. Вторият е на база етап на формиране на съзъбието и пробив на постоянните зъби. Зъбният пробив е процес на поява на зъба в устната кухина през венеца и продължава до достигането му до оклузалната равнина. Този процес обаче може да бъде сериозно моделиран като времева рамка от множество екзогенни фактори, най-често локални като преждевременна загуба на временен зъб или съседен постоянен зъб, възпалителен процес, липса на място в зъбната дъга, струпване, анкилоза на временен зъб, травма и др. Поради тази причина методиките базирани на втория принцип, не се приемат за достатъчно точни (17). Методиките, базирани на първия принцип – определяне на ЗВ според степента на минерализация на зъбния зародиш на постоянния зъб, показват пренебрежимо ниска чувствителност към локални и системни фактори (3), но са под генетичен контрол и с характерна етническа вариабилност (2). Най-широко използваният метод за определяне на ЗВ е описан през 1973 г. от Demirjian et al. (4). Методът е използван за оценка на ЗВ върху различни народности от хора и често е определян като метод, който посочва по-голяма възраст от хронологичната (5,9,12,15). През 2001 г. Willems et al. (18) преработва метода на Demirjian. В резултат на установената значително по-голяма възраст от хронологичната при изследването на бели белгийци, авторът и неговия колектив модифицират точковата система от оригиналната методика. Така променената методика за оценка на ЗВ се използва за редица изследвания и се установява значително по-голяма точност в сравнение с тази на Demirjian (6,11,13,14).

## ЦЕЛ

Целта на настоящето изследване е да се оцени метода за определяне на зъбната възраст (ЗВ) по Willems и неговата корелация с ХВ при български деца в смесено и постоянно съзъбие на възраст 7–16 год.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Броят на изследваните български деца е 295, на възраст от 7 до 16 години, разделени в 5 възрастови групи (Табл. 1).

*Табл. 1. Разпределение по възраст на изследваните деца*

| | | Пол | | Общо |
|---|---|---|---|---|
| | | Момчета | Момичета | |
| Разпределение по възраст | 7.00–8.99 | 13 | 14 | 27 |
| | 9.00–10.99 | 21 | 40 | 61 |
| | 11.00-12.99 | 53 | 62 | 115 |
| | 13.00-14.99 | 19 | 54 | 73 |
| | 15.00-16.99 | 9 | 10 | 19 |
| Общо | | 115 | 180 | 295 |

Информирано съгласие е взето от родител (настойник, попечител) на всяко едно от изследваните деца и проучването има положителна оценка от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) в Медицински Университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" – Варна, България. Подборът на изследваните деца се извърши на база следните критерии: 1) възраст – 7–16 год.; 2) смесено или постоянно съзъбие; 3) без системни заболявания; 4) без хиподонтии и/или екстракции на постоянни зъби в долна челюст; 5) без ретинирани и/или анкилозирали зъби в долна челюст; 6) без лицеви травми; 7) амбулаторни пациенти. При изследването на всичките 295 деца бяха включени лични данни за имена, пол, дата на раждане, дата на рентгеновото изследване, ХВ. Всички ОПГ са дигитални. Образната 2D диагностика се извърши с апарат Planmeca ProMax 2D (Planmeca OY, Asentajankatu 6,FIN-00880 Helsinki, Finland) – система за лицево-челюстни образи във Факултета по дентална медицина към МУ–Варна. Патентованата технология SCARA гарантира ясна, безпогрешна, анатомично точна геометрия на образа. Експозиция – време 16 sec, 13 mA,68 KVP. Визуализацията на ОПГ се извърши с помощта на ROMEXIS software, позволяващ уголемяване на образа при необходимост за по-голяма точност на изследването. На дигитална ОПГ се оценява степента на развитие и калцификацията на постоянните зъби в левия долночелюстен квадрант от централния резец до втория молар включително, чрез метода на Demirjian et al. (4). Формирането на постоянния зъб е разделено на 8 стадия, обозначени с латински букви A–H, като всеки стадий включва определени критерии за степента на минерализация и развитието му. След като се определи степента на развитие на всеки един от изследваните зъби в долночелюстния ляв квадрант с помощта на таблица – отделна за момичета и момчета, се пристъпва към превръщането на всеки стадий на развитие във възрастови точки. Таблиците са разработени от Willems et al. (18). Данните бяха анализирани с помощта на статистическия софтуерен пакет SPSS (дескриптивна статистика, t-тест на независими извадки, корелационен анализ).

## РЕЗУЛТАТИ

Средната хронологична и зъбна възраст (ЗВ) по метода на Willems е отчетена за цялата извадка от 295 изследвани лица. Средната ХВ е 11.97 год., а средната зъбна възраст по метода на Willems е 12.31 год.. Най-малката ХВ е 7.12 год., а най-голяма е 15.95 год. Най-малката ЗВ по Willems е 7.21 год., а най-голямата е 16.03 год. (Табл. 2).

Изследваните деца от женски пол са 180 със средна ХВ от 12.08 год. (най-малката възраст е 8.15 год., а най -голямата е 15.93 год.). Средната ЗВ е 12.43 год. (най-малката е 7.21

*Табл. 2. Средна хронологична и зъбна възраст на изследваните лица*

| Средна възраст | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Брой | Средна ст-ст | SD | Мин. | Макс. |
| Хронологична възраст (ХВ) | 295 | 11.97 | 1.96 | 7.12 | 15.95 |
| Възраст, измерена по метода на Willems | 295 | 12.31 | 1.95 | 7.21 | 16.03 |

*Табл. 3. Резултати по възрастови групи и пол за ХВ, ЗВ и установените разлики между тях*

| Възраст по групи | Пол | Брой | Хронологична възраст (CA) | | Възраст по Willems (DA-W) | | CA-DA | | 95 %CL of DA-CA | | t value | P value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Средна ст-ст | SD | Средна ст-ст | SD | Средна разлика (CA-DA) | SE разлика | Долна | Горна | | |
| 7.00-8.99 | жени | 14 | 8,43 | 0,25 | 8,62 | 0,66 | -0,18 | 0,19 | -0,57 | 0,21 | -0,96 | 0,35 |
| | мъже | 13 | 8,34 | 0,45 | 8,69 | 0,49 | -0,35 | 0,18 | -0,73 | 0,02 | -1,93 | 0,065 |
| | общо | 27 | 8,39 | 0,36 | 8,65 | 0,57 | -0,27 | 0,13 | -0,53 | 0,00 | -2,04 | 0,047 |
| 9.00-10.99 | жени | 40 | 10,20 | 0,63 | 10,77 | 1,26 | -0,57 | 0,22 | -1,01 | -0,12 | -2,55 | 0,00 |
| | мъже | 21 | 10,01 | 0,70 | 10,45 | 1,12 | -0,43 | 0,29 | -1,02 | -1,02 | 0,15 | 0,14 |
| | общо | 61 | 10,13 | 0,66 | 10,66 | 1,21 | -0,52 | 0,18 | -0,87 | -0,17 | -2,95 | 0,00 |
| 11.00-12.99 | жени | 62 | 12,06 | 0,53 | 12,72 | 0,69 | -0,66 | 0,11 | -0,88 | -0,44 | -5,96 | 0,00 |
| | мъже | 53 | 11,95 | 0,52 | 12,52 | 1,11 | -0,57 | 0,17 | -0,91 | -0,23 | -3,39 | 0,001 |
| | общо | 115 | 12,01 | 0,53 | 12,63 | 0,91 | -0,62 | 0,10 | -0,81 | -0,43 | -6,31 | 0,00 |
| 13.00-14.99 | жени | 54 | 13,82 | 0,54 | 13,83 | 0,93 | -0,00176 | 0,15 | -0,29 | 0,29 | -0,01 | 0,99 |
| | мъже | 19 | 13,96 | 0,54 | 13,96 | 0,77 | 0,00 | 0,22 | -0,44 | 0,44 | 0,00 | 0,998 |
| | | 73 | 13,86 | 0,54 | 13,8621 | 0,89 | 0,00 | 0,12 | -0,24 | 0,24 | -0,12 | 0,991 |
| 15.00-16.99 | жени | 10 | 15,40 | 0,32 | 15,11 | 1,13 | 0,29 | 0,37 | -0,53 | 1,11 | 0,78 | 0,45 |
| | мъже | 9 | 15,64 | 0,28 | 14,82 | 0,94 | 0,82 | 0,33 | 0,12 | 1,51 | 2,50 | 0,02 |
| | общо | 19 | 15,51 | 0,32 | 14,97 | 1,02 | 0,54 | 0,25 | 0,04 | 1,04 | 2,19 | 0,03 |
| Общо | жени | 180 | 12,08 | 1,91 | 12,43 | 1,91 | -0,35 | 0,20 | -0,75 | 0,04 | -1,75 | 0,08 |
| | мъже | 115 | 11,81 | 2,05 | 12,13 | 2,01 | -0,32 | 0,27 | -0,84 | 0,21 | -1,19 | 0,24 |
| | общо | 295 | 11,97 | 1,97 | 12,31 | 1,95 | -0,34 | 0,16 | -0,66 | -0,02 | -2,10 | 0,04 |

год., а най-голямата е 15.79 год.). Броят на включените деца в изследването от мъжки пол е 115 със средна хронологична възраст 11.80 год. (най-малка е 7.12 год., а най-голяма е 15.95 год.). Средната ЗВ е 12.12 год. (най-малката е 7.56 год., а най-голямата е 16.03 год.). Разликата на средната ХВ възраст (11.97 год.) и средната ЗВ (12.31 год.) за цялата извадка от 295 деца е -0.34 (P<0.05) – статистически значима разлика (Табл. 3).

ЗВ определена по метода на Willems показва по-голяма възраст от хронологичната при изследваните български деца в цялата извадка от 295 лица (-0,34, (p≤0.05)). По-голяма възраст се отчита при възрастовите групи на 7.00–8.99 год. (-0.27 (p≤0.05)); 9.00–10.99 год. (-0.52 (p≤0.05)) и 11.00–12.99 год. (-0.62 (p≤0.05)). Изключение има при групата на 13.00–14.99 год., при която се отчете пълно съвпадение между ЗВ и ХВ (0.00(P≥0.05) ) и в групата на най-големите – 15.00–16.99 год., измерената възраст е по-малка от действителната (**0.54** (p≤0.05)). При полово разпределение се наблюдават следните резултати: при момичетата във възрастовите групи на 7.00–8.99 год. (-0.18 (p0.05)), 9.00–10.99 год. (-0.57 (p0.05)) и 11.00–12.99 год.( -0.66 (P 0.05)), измерената ЗВ показва по-големи стойности от ХВ, а във възрастовата група 13.00–14.99 (0.00 (p≥0.05)) се отчита пълно съвпадение на ЗВ и ХВ. При най-големите момичета във възрастовата група 15.00–16.99 год. измерената разлика между ХВ и ЗВ е 0.29 (p≤0.05), при което е отчетена по-малка възраст от ХВ. При момчета във възрастовите групи на 7.00–8.99 год. (-0.35 (p≥0.05)), 9.00–10.99 год. (-0.43 (p0.05)) и 11.00-12.99 год. (-0.57 (p0.05)) измерената ЗВ показва по-големи стойности от ХВ, а във възрастовата група 13.00–14.99 (0.00 (p≥0.05) ) се отчита пълно съвпадение на ЗВ и ХВ. При най-големите момчета във възрастовата група 15.00–16.99 год. измерената разлика между ХВ и ЗВ е 0.82 (p≤0.05), при което е отчетена по-малка възраст от ХВ.

## ДИСКУСИЯ

Оценката на ЗВ при различни народности показва или по-голяма възраст от хронологичната, или по-малка такава. Тези резултати частично могат да бъдат обяснени с влияние на факторите на околната среда, генетични вариации, социално-икономически статус, расови различия, хранене и начин на живот. Според някои изследвания методът на Willems е по-точен при жени (7). Други изследвания отхвърлят това твърдение, демонстрирайки по-голяма точност при мъже (12,14,15). Повечето автори определят метода като определящ по-голяма възраст от хронологичната (7,13,14,15), но според други е по-малка (11,12). Някои изследвания демонстрират най-голяма точност на метода на Willems за определяне на ЗВ в сравнение с други методи (8). Според получените от нас резултати от изследването, проведено сред 295 български деца на възраст 7–16 год., средната установена разлика между хронологичната и зъбната възраст е – 0.34 год. (p≤0.05), което определя метода за оценка на ЗВ по Willems като надвишаващ хронологичната възраст. Абсолютно съвпадение между зъбната и хронологичната възраст се установи и при двата пола във възрастова група 13.00–14.99 год. Когато отчетената разлика между ХВ и ЗВ, независимо дали показва по-голяма или по-малка възраст от действителната, не е статистически значима (p≥0.05) означава, че възрастта, определена по метода на Willems, е много близка до ХВ за съответния пол и възрастова група. Изследването установи значителна корелация между ЗВ, определена по метода на Willems, и ХВ на българските деца и при двата пола (Spearman's rank test) (r=0.89 за мъже; r=0.90 за жени).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведеното изследване върху дигитални панорамни рентгенографии показа значителна връзка между ЗВ и ХВ . За целите на ортодонтската диагноза, лечение и прогноза, методът на Willems може да се приеме за надежден при определянето на ЗВ при българските деца на възраст 7–16 год. със смесено и постоянно съзъбие.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Bagic IC, Sever N, Brikic H, Kern J. Dental age estimation in children using orthopantomograms. Acta Stomotol Croat. 2008;42:11-8.
2. Cunha E, Baccino E, Martrille L, Ramsthaler F, Prieto J, Schuliar Y, Lynnerup N, Cattaneo C. The problem of aging human remains and living individuals: a review. Forensic Sci Int. 2009 Dec 15;193(1-3):1-13. doi: 10.1016/j. forsciint.2009.09.008.

3. 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.

4. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. Hum Biol. 1973 May;45(2):211-27.

5. 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.

6. El-Bakary AA, Hammad SM, Ibrahim FM. Comparison between two methods of dental age estimation among Egyptian children. Mansoura J Forensic Med Clin Toxicol. 2009;17:75-86.

7. Grover S, Mohan C, Avinash J, Pruthi N. Dental age estimation of 6-15-year-old North Indian children using Willems method. Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatria. 2011. Available from: https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2011/art-17/#:~:text=Results%3A%20Willems%20method%20produced%20a,significant%20(p%20%3C%200.05).

8. Kelmendi J, Vodanović M, Koçani F, Bimbashi V, Mehmeti B, Galić I. Dental age estimation using four Demirjian's, Chaillet's and Willems' methods in Kosovar children. Leg Med (Tokyo). 2018 Apr 24;33:23-31. doi: 10.1016/j.legalmed.2018.04.006.

9. 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.

10. Lewis AB, Garn SM. The relationship between tooth formation and other maturational factors. Angle Orthod. 1960;30:70-7.

11. Liversidge HM, Smith BH, Maber M. Bias and accuracy of age estimation using developing teeth in 946 children. Am J Phys Anthropol. 2010;143:545-54

12. Maber M, Liversidge HM, Hector MP. Accuracy of age estimation of radiographic methods using development teeth. Forensic Sci Int. 2006;159(Suppl1):S68-73.

13. Mani SA, Naing L, John J, Samsudin AR. Comparison of two mrthods of dental age estimation in 7-15-year-old Malays. Int J Paediatr Dent. 2008;18:380-8.

14. Pinchi V, Norelli GA, Pradella F, Vitale G, Rugo D, Nieri M. Comparison of the applicability of four odontological methods for age estimation of the 14 years legal threshold in a sample of Italian adolescents. J Forensic Odontostomatol. 2012;30:17-25.

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

16. Ramanan N, Thevissen P, Fleuws S, Willems G. Dental age estimation in Japanese individuals combining permanent teeth and third molars. J Forensic Odontostomatol. 2012;30:34-9.

17. Mohammed RB, Krishnamraju PV, Prasanth PS, Sanghvi P, Lata Reddy MA, Jyotsna S. Dental age estimation using Willems method: A digital orthopantomographic study. Contemp Clin Dent. 2014 Jul;5(3):371-6. doi: 10.4103/0976-237X.137954.

18. 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*

# ВЗАИМОВРЪЗКА МЕЖДУ ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И ОРАЛНО-ДЕНТАЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СРЕД ДЕЦА – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

**Сирма Ангелова, Радосвета Андреева-Борисова**

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

# INTERRELATIONS BETWEEN OBESITY AND ORAL-DENTAL DISORDERS IN CHILDREN—A LITERATURE REVIEW

**Sirma Angelova, Radosveta Andreeva-Borisova**

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

## РЕЗЮМЕ

***Въведение:*** *Затлъстяването в детска възраст се разраства като глобален здравен проблем. Затлъстяването, както и зъбният кариес, се характеризират като поли-етиологични заболявания с дефинитивно въздействие върху физическото здраве, психо-емоционалното развитие и комфорт и пълноценната социална адаптация на индивида през различните етапи на детската възраст. Взаимовръзките между тези заболявания се интерпретират в условия на модифициращо, комплексно въздействие на специфики на хранителния режим и начин на живот.*

***Цел****: Целта на настоящия литературен обзор е колекциониране, селектиране, анализиране и обобщаване на научна информация, касаеща взаимовръзката между затлъстяването и орално-денталните заболявания сред деца.*

***Материал и методи:*** *За целта на настоящото проучване е приложена солидна база данни от научни изследвания, оповестени в PMC, PubMed, Google Scholar.*

***Заключение:*** *Различните тенденции, дефинирани в контекста на взаимовръзката между обезитас и орално-дентални заболявания сред деца, отразяват комплексната етиология на двете нокси. Успешното им овладяване и ефективен контрол изискват прилагането на интегрален, мултидисциплинарен подход.*

***Ключови думи:*** *зъбен кариес, пародонтални заболявания, затлъстяване, деца*

## ABSTRACT

***Introduction:*** *Obesity is characterized as a global healthcare problem with a very high distribution among children. Both obesity and tooth decay are outlined as polyetiological disorders with a definite considerable impact on the physical status, psycho-emotional development, and comfort and social adaptation of the individual during the different periods of childhood. The interrelations are interpreted under conditions of the modifying, complex influence of the various specifics of the dietary regimen and lifestyle.*

***Aim:*** *Collection, selection, analysis and summary of scientific data related to the interrelations between obesity and oral-dental disorders in children.*

***Materials and Methods:*** *For the purpose of the review, a solid database of scientific investigations published in PMC, PubMed, Google Scholar is used.*

***Conclusion:*** *Multifaceted tendencies determined in the context of the interrelations between obesity and oral-dental disorders among children consider the complex etiology of both noxae. Their efficient management and effective control correspond to the application of an integral, multidisciplinary approach.*

***Keywords:*** *tooth decay, periodontal disorders, obesity, children*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Затлъстяването в детска възраст се разраства като глобален здравен проблем. През последните 30 години е отчетена тенденция на непрекъснато увеличаване на дела на децата, страдащи от това заболяване, особено в развитите страни. Днес вниманието на учени и изследователи се фокусира върху профилактиката, диагностиката, лечението и контрола на затлъстяването в контекста на ефективен мениджмънт на съпътстващи заболявания (15). Откроявайки се като едно от най-значимите предизвикателства за общественото здравеопазване през 21-ви век, затлъстяването в детска възраст е мултифакторно заболяване, чиято етиология кореспондира с генетични маркери, параметри на развитието, характеристики на околната среда. Засегнатите от затлъстяване деца са с висок риск не само от проявление, но и от прогресиране на заболяването в зряла възраст, с подчертана предразположеност към други морбидни състояния, като дислипидемия, хипертония, захарен диабет тип 2, обструктивна сънна апнея. Затлъстяването сред децата се свързва и с други проявления с висока медико-социална значимост, като депресия, тревожност, потиснатост, ниска самооценка, което в по-зряла възраст рефлектира и в социо-икономически аспект. Съпътстващите заболявания и негативните последици от затлъстяването в краткосрочна и дългосрочна перспектива изискват ранна идентификация и своевременна адекватна намеса.

Затлъстяването, както и зъбният кариес, се характеризират като полиетиологични заболявания с дефинитивно въздействие върху физическото здраве, психо-емоционалното развитие и комфорт и пълноценната социална адаптация на индивида през различните етапи на детската възраст, в условия на модифициращо, комплексно въздействие на специфики на хранителния режим и начин на живот. Именно специалисти в различни сфери на денталната медицина могат да способстват за ефективен скрининг и интердисциплинарно обучение, базирано на оценка на индивидуалния риск, сред децата, страдащи от затлъстяване (19,31).

## ЦЕЛ

Целта на настоящия литературен обзор е колекциониране, селектиране, анализиране и обобщаване на научна информация касаеща взаимовръзката между затлъстяването и орално-денталните заболявания сред деца.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За целта на настоящото проучване е приложена солидна база данни от научни изследвания, оповестени в PMC, PubMed, Google Scholar.

## РЕЗУЛТАТИ

***Роля на слюнката за изследване на взаимозависимостта между затлъстяване и орално-дентално здраве***

През последните години затлъстяването достигна пандемични мащаби на разпространение, като засегнати са не само индивиди в зряла възраст, но и деца и млади хора. Една от основните причини за наднормено тегло и затлъстяване е прекомерното хранене и особено приемът на захар-съдържащи храни и напитки (25). Затлъстяването поразява редица органи, вкл. слюнчените жлези, водейки до значителни морфологични и функционални изменения. Днес редица изследователи анализират взаимозависимостите между затлъстяване, зъбен кариес, пародонтални заболявания и ксеростомия. Повишава се научния интерес към промените, които засягат микрофлората в устната кухина (54). Modéer и съавтори установяват, че децата, страдащи от затлъстяване, се отличават с редукция на слюнчения ток, особено на стимулирана смесена слюнка, в съпоставка с индивиди с нормална телесна маса, което корелира със завишен риск от зъбен кариес (42).

Про-инфламаторни цитокини, извлечени от адипоцити и макрофаги, акумулирани в мастната тъкан, могат да повлияят негативно функцията на слюнчените жлези, причинявайки лека степен на хронифицирано възпаление на съответната жлеза. Завишени нива на про-инфламаторни цитокини са регистрирани в кревикуларната течност на затлъстели индивиди в адолесцентна възраст в сравнение с такива с нормална телесна маса. Сред участниците с наднормено тегло се наблюдва свръхинфламаторна реактивност на пародонталните тъкани, подобна на тази оп-

исана от Flink и съавтори сред зрели индивиди, страдащи от затлъстяване. Това показва, че инфламаторните медиатори играят съществена роля относно хипофункцията на слюнчените жлези сред страдащите от затлъстяване. Сред тези лица се констатира промяна в концентрацията на фосфати, сиалова киселина, протеини, имуноглобулини, както и редуциран ток на секреция на стимулирана слюнка, корелираща с дефинитивно повишен риск от зъбен кариес и пародонтопатии (42).

В научната литература са оповестени проучвания относно ролята на затлъстяването като фактор, повлияващ динамичното равновесие хомеостаза на равнище организъм и локално в устната кухина, водещо до повишаване на риска от зъбен кариес и заболявания на пародонта. Сред децата с диагностицирано затлъстяване е регистрирано по-ниско ниво на секреция на стимулирана слюнка, повишена концентрация на секреторен имуноглобулин А (sIgA) в смесена слюнка, богато разнообразие от представители на оралната микрофлора (39,50).

Установената от някои изследователи обратна взаимозависимост между разглежданите две болести се асоциира и със становището, че продукцията на слюнчен секрет се повишава паралелно с интензивната консумация на разнородни храни у деца с ранно смесено съзъбие (40). Именно протективният капацитет на слюнката, проявяващ се във връзка с ролята й за механично почистване, отмиване на хранителни остатъци и буферния й капацитет, има за резултат редуциране на новопоявили се, както и на усложнени, кариозни лезии (37,40).

***Затлъстяване и орално-дентално здраве. Обезитас, зъбен кариес и заболявания на пародонта***

В свое проучване Zuza и съавтори изследват деца на възраст между 5 и 10 години, страдащи от затлъстяване, за които са установени сигнификантно завишени стойности на Community Periodontal Index of Treatment Needs, т.е. CPITN индекса, в сравнение с деца с нормално тегло. В условия на сходни нива на плаковия индекс PLI се наблюдават по-високи равнища на клиничния параметър кървене при сондиране сред децата със затлъстяване, при регистрирана статистическа значимост на получените резултати ($p<0.05$). Налага се изводът, че децата с диагностицирана обезитас се отличават с дефинитивна предразположеност към пародонтални заболявания в по-висока степен в сравнение с децата с нормално тегло (69). Подобни резултати анонсират Scorzetti и съавтори, които регистрират взаимовръзка между метаболитното заболяване затлъстяване и индикатори на пародонтален риск сред деца на базата на същите клинични параметри (60). Задълбочен научен интерес към взаимозависимостите между пародонтални заболявания и обезитас сред индивиди в адолесцентна възраст проявяват и Cavalcanti и съавтори в контекста на анализ на 559 участници. Сред 18.6% от тях е регистрирано наднормено тегло. Доминиращ дял от 98.4% от представителите с обезитас се характеризират със статистически сигнификантна клинична проява на заболяване на пародонталния апарат, като кървене (с дял от 34.3%), депозити от зъбен камък (с дял от 38.8%), пародонтални джобове (с дял от 25.2%) при $p<0.05$ (11,60).

Някои изследователи акцентират върху връзката между орални заболявания и обезитас сред деца на 12-годишна възраст в контекста на анализиране на ролята на фактори, като: географско положение, етнически и расови характеристики, поведенчески модели касаещи провеждането на индивидуална орална хигиена, мастикаторна дисфункция (18).

Нараства интересът на учените към изследване на взаимозависимостта между зъбния кариес и затлъстяването в различните периоди на детството, предилекционно сред деца в предучилищна възраст, за които оповестените научни данни са относително оскъдни. В проучване са включени 820 деца между 3 и 6 години, респ. с временно съзъбие. В условия на статистическа сигнификантност ($p<0.001$) изследователите констатират по-ниски стойности на епидемиологичния индекс dmft сред участниците с диагностицирано затлъстяване и тези с наднормено тегло в съпоставка с децата с нормална телесна маса и тези с тегло под физиологичната норма (64).Според Hetherington и Cecil (2010) както характеристики на средата, така и генетични параметри могат да изпълняват ролята на рискови фактори с модифициращо въздействие спрямо затлъстяването. Подобно на това ме-

таболитно смущение, кариесът се окачествява като превалиращ, мултифакториален проблем с отражение върху общото здравословно състояние на детския организъм. Начинът на живот, специфики на храненето, социални, физически, биологични индикатори, както и културни маркери и особености на средата, се интерпретират като значими модифициращи фактори в контекста на взаимовръзката между зъбния кариес и наднорменото тегло. Според Gidding и съавтори (2006) съвременните хранителни навици корелират с прогресията на честотата на затлъстяване през различните периоди на детството (22). Глобалният интерес на учените към взаимозависимостите между обезитас и кариес сред децата се отличава с оповестяване на противоречиви в същността си резултати в литературата (22). Някои проучвания акцентират върху директна положителна зависимост между тези две заболявания в ранната детска възраст (2), както и сред деца в ранна училищна възраст (52).Други автори съобщават за отрицателна зависимост (60) или липса на връзка между двете заболявания сред деца в предучилищна възраст (67). Учени се фокусират върху необходимостта профилактичните програми срещу затлъстяване и наднормено тегло да включват и обучение относно принципите и правилата на здравословното хранене, което би обезпечило реализирането на правилен избор на храни от децата и техните родители, в съответствие с физиологичните им потребности. Налице е дефинитивна, неотложна необходимост от обогатяването на здравната им култура и познания с цел ограничаване повсеместното разпространение на метаболитното разстройство обезитас (64).

Положителна взаимовръзка между зъбния кариес и затлъстяването сред деца и индивиди в млада възраст е разгледана в няколко базисни аспекта. Храненето играе значителна роля за отключването и прогресията както на зъбния кариес, така и на затлъстяването. Вредните хранителни навици, свързани с повишена честота и количество на консумираните ферментабилни въглехидрати, високоенергийни и кариесогенни продукти, се явяват ключов предразполагащ фактор и за двете заболявания. Величини, свързани с качеството на живот, също могат да се разглеждат в ролята им на предразполагащи условия за паралелната инициация и прогресия на двете заболявания. А именно, трайна тенденция на редуциране на физическата активност в различните периоди на детството за сметка на значително време, прекарано пред телевизионния екран, както и време погълнато от непрекъснато обновяващи се мултимедийни технологии. Не е за пренебрегване и консумацията на нездравословни, захар-съдържащи и опаковани храни, както и незадоволителното ниво на здравна култура у родителите и децата, ограниченият достъп до качествени здравни грижи и услуги (35,39,50).

В контраст на изследванията, съобщаващи за позитивна асоциация между обезитас и зъбен кариес, някои проучвания сочат негативна взаимозависимост между двете болести, с акцент върху завишена честота на разпространение на кариеса, корелираща с поднормено тегло сред участниците.

Според обзорно проучване малките деца, чието временно съзъбие е поразено от зъбен кариес, са с поднормено тегло в съпоставка с децата без клинично манифестирани кариозни лезии. Същевременно, децата в ранна училищна и адолесцентна възраст с установена обезитас се отличават с по-голям брой постоянни зъби, засегнати от кариозния процес (1,5).

Друго обяснение за обратната взаимовръзка между затлъстяването, респ. наднорменото тегло от една страна, и динамиката на кариозния процес от друга страна, се асоциира с факта, че у деца с нелекувани, както и усложнени кариозни лезии, може да се отключи болкова симптоматика, вкл. в условия на одонтогенни инфеции, което да смути нормалното хранене и съня. Впоследствие се констатира нарушение на нормалните процеси на растеж, физическо и нервно-физиологично развитие (38,40,47). Литературни източници сочат, че сред децата с поднормено тегло се детектира тенденция на повишаване на телесната маса след успешно проведено дентално лечение (13,55). Според изследователи тази зависимост се верифицира предимно в общества с висок процентен дял на тежки, усложнени форми на нелекувани кариозни лезии (4,26).

Редица автори обвързват патологичните състояния недохранване, обезитас и зъбен кариес с фактори на околната среда, като бед-

ност и нисък социално-икономически статус (1,44,55,64). Тази зависимост не е валидна сред всички общества, като се констатират значителни колебания в световен мащаб, които частично могат да бъдат съотнесени и с разнородни културни детерминанти (7).

Въпреки че захарта е приета като един от най-значимите рискови фактори относно етиологията на двете заболявания, отрицателната зависимост помежду им може да се асоциира с определени поведенчески модели на хранене. Децата в предучилищна и ранна училищна възраст, както и подрастващите в периода на късна училищна възраст, се отличават с повишена консумация на мазни и пържени храни, както и нерафинирани захари, но не винаги в комбинация с храни, богати на захар и рафинирани въглехидрати. В следствие на подобни специфики на хранителния режим може да се повиши рискът от обезитас, което не корелира директно с хода и честотата на разпространение на кариозния процес (9,40).

Наред с хранителния режим, дъвкателната функция също има отношение към динамиката на кариозния процес в различните етапи на детството. Мастикаторната активност може да бъде потисната и затруднена в условия на завишена кариозност на съзъбието, което може да бъде причина за смутено хранене. Gilchrist и съавтори съобщават, че за някои деца, страдащи от деструктивното инфекциозно заболяване зъбен кариес, са характерни рестрикции в количествените и качествени параметри на нутриентите за пролонгирани периоди от време, свързано и със затруднения относно консумирането на храни с твърда консистенция, както и задържане на хранителни остатъци по зъбните повърхности (23). Ефектите от тези инсуфициенции в храненето могат да имат за последица не само вариации в телесното тегло. Редица научни разработки от по-ранни периоди са посветени на проучване на взаимозависимостта между желязо-дефицитна анемия, форми на малнутриция и разпространение и активност на зъбния кариес (23,66).Изследователите Rodd и Blankenstein са установили статистически значимо повишение на броя зъби, подлежащи на екстрахиране, сред деца от Великобритания с диагностицирана анемия в сравнение с други без кръвни заболявания на червения кръвен ред, акцентирайки върху повишената тежест на проявление на кариозния процес сред децата с анемия (55). Микронутриентите – витамини А и Д, минералите – калций и фосфор, имат ключово значение за правилната зъбна морфология, химичния състав на твърдите зъбни структури и меките тъкани в устната кухина, както и за пълноценното протичане на процеса на пробив в контекста на физиологично обусловената смяна на временни зъби от техните постоянни последователи. Редуцираният прием и смутеното усвояване на тези нутриенти може да повиши предразположеността на зъбите към кариес (4,12,55).

В контекста на наблюдателно проучване тип изследване в напречен разрез Sfasciotti G и съавтори регистрират нивото на дентална плака, акумулирана по всички зъбни повърхности сред 100 деца на възраст между 7 и 12 години. Високи стойности на плаковия индекс са регистрирани сред 21.86% от участниците с нормално тегло и сред 50.08% от децата, страдащи от свръхтегло и затлъстяване. Проучването се фокусира върху констатацията, че BMI /Body Mass Index/ не е независимо действащ фактор за влошаване равнището на орална хигиена и гингивит (57,61). Различни биологични механизми на интеракция между обезитас и пародонтални заболявания са оповестени в научната литература. А именно: нарушен глюкозен толеранс, смущение в липидния профил, изменения в имунологичната защита на макроорганизма, повишена активност на макрофагите, увредена микроциркулаторна функция, секреция на про-инфламаторни субстанции от мастната тъкан, като С-реактивен протеин, интерлевкини (IL-1β, IL-6 и IL-8), адипокини (лептин, адипонектин, резистин и инхибитори на плазминогенен активатор-1), тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF-α), редокс система. Тези проинфламаторни маркери са свързани функционално с имунен отговор в условия на остър или хроничен възпалителен процес, с директно увреждащо въздействие върху пародонталните тъкани (17,43,49,53,57).

Изследователят Anand L. отчита по-голямо количество видима плака, ретенирана по зъбните повърхности на деца, които прекарват значително време гледайки телевизия и играейки на компютърни игри (3,57). Два

отделни авторски колектива, респ. Reeves AF и съавтори и Modeer и съавтори, установяват положителна корелация между BMI и гингивит сред представители в изследвания в адолесцентна възраст (42,51,57).

Друго проучване тип изследване в напречен разрез е проведено сред 1227 ученици със смесено съзъбие, респ. между 6 и 12 години, живеещи и учещи в Западен Бенгал, Индия. Изследвани са следните параметри: епидемиологичните индекси dmft и DMFT, съответно за временни и постоянни зъби, както и симплифицираният вариант на Oral Hygiene Index Green-Vermillion (OHI-S). Участниците са категоризирани като представители с нормално тегло, такива с наднормено тегло и други, страдащи от затлъстяване. Приложен е логистичен регресионен анализ, като е регистрирана положителна взаимовръзка между затлъстяването и орално-денталния статус сред изследваните деца (27). Завишеният калориен прием в резултат на прекомерна консумация на захари, особено в условия на дефицит на физическа активност, корелира с честотата на разпространение и тежестта на проявление на заболяването обезитас. Това патологично състояние се характеризира с нарушение на енергийното равновесие и взаимната координация на метаболитните процеси. Установена е положителна корелация между BMI и зъбния кариес, респ. честотата на разпространение на кариеса нараства синхронно с нарастване стойностите на телесната маса. Тази зависимост кореспондира с изследвания, проведени от Hong и съавтори (29) и Bailleul-Forestier и съавтори (6), както и с резултати обявени от Willershausen и съавтори (67) и Sadegi и Elizadeh (56).

Начинът на хранене и социално-икономическият статус са тясно свързани с нивата на BMI и орално-денталното здраве както на индивидуално, така и на групово и обществено ниво. Образователният ценз, равнището на здравна култура и доходите на семейството рефлектират върху избора на храна във връзка с наличността и достъпа до ресурси и възможността за закупуване на висококачествена храна, както и развитието и приложението на знание, съзнание и самосъзнание за здравословно хранене. Децата от семейства, които принадлежат на ниските етажи на социална стратификация, са с подчертана склонност да консумират по-често и в по-големи количества снаксове и захар-съдържащи храни и напитки и по-малко и по-рядко плодове и зеленчуци в сравнение с тези от високите социални слоеве, което има за последица високи стойности на боди мас индекса и широко разпространение на зъбния кариес (58,59). Honne и съавтори също съобщават за положителна корелация между затлъстяване, наднормено тегло и кариозни лезии на твърдите зъбни тъкани. Сред децата с обезитас, които са участници в това проучване, са регистрирани по-голям брой кариозни лезии в съпоставка с представителите с нормално или ниско тегло. Потвърдена е взаимовръзка между честотата на зъбния кариес и консумацията на захари повече от веднъж дневно (30).

В проучване на Khadri и съавтори проведено сред юноши от Обединените арабски емирства се акцентира върху значението на консумацията на газирани напитки като водещ предиктор както за кариеса, така и за абнормно повишаване на телесната маса. Липсата на физическа активност е директно свързана с високи нива на BMI. Паралелно с масовото навлизане на иновативните технологии, децата предпочитат активностите на закрито, като гледането на телевизия, игри на компютър и видео игри. Завишеният калориен прием предимно за сметка на консумацията на захарни изделия, в съчетание с ограничена физическа активност, имат за резултат инициация и прогресия както на обезитас, така и на зъбен кариес (34). Потвърдена е статистически значима положителна корелационна зависимост между боди мас индекса и епидемиологичните маркери за зъбен кариес на временни и постоянни зъби, респ. dmft и DMFT ($p<0.01$).

Промотирането на здравословното хранене и пълноценната физическа активност сред деца и юноши играят фундаментална роля относно превенция на оралните заболявания, които от своя страна се отразяват върху общото здравословно състояние и благосъстоянието на индивида и обществото (27,34). Хранителните навици повлияват всички органи и системи в човешкото тяло директно или индиректно, тъй като оптималното развитие и функционалност на тялото зависят от рационалното хранене (21,41).

Спецификите на хранителния режим оказват съществено влияние и върху развитието на зъбите и оралната мукоза, интегритета на венечната тъкан, формирането на костите, както и цялостно върху морфологичните, физиологични и функционални особености на тъканните комплекси и структурите в устната кухина. От друга страна, като елемент на билатералната взаимовръзка между храненето и оралното здраве, здравата устна кухина въздейства не само върху способността за прием на храна, но и върху процеса на пълноценно храносмилане (45).

Мулти-аспектната същност на оралното здраве се асоциира със способността за говор, усмивка, обоняние, вкус, усет, дъвкателна функция, преглъщане, както и за изразяването на широк диапазон от емоции чрез експресия на лицевата мускулатура с активното участие на краниофациалния комплекс. Неговото формиране и диференциация се осъществява през пренаталния етап от онтогенетичното развитие на индивида, през периода на ранното детство, предучилищната и ранната училищна възраст, както и през адолесцентния период. Това диктува дефинитивната необходимост от подготовката и реализирането на превантивни програми за обезпечаване на здравословното развитие на лицево-челюстната област, както и за поддържане на общото здравословно състояние през различните етапи на детската възраст (24).

В свое проучване Costacurta M, и съавтори констатират висока честота на разпространение на зъбния кариес. Две от пет деца в предучилищна възраст и четири от пет деца в гимназиална възраст са с регистрирани кариозни лезии, като 20% от тях се отличават със значителен брой зъби, поразени от кариозния процес, а именно от 6 до 10 зъба. Изследването е индикативно и за взаимовръзката между кариеса и хранителния режим. Седем от десет деца, които избират да консумират храни с твърда консистенция и не консумират сладкиши, се характеризират с липса на регистрирани кариозни лезии. В съпоставка, пет от десет деца, които са предпочели да консумират храни с мека консистенция и са изключили сладкишите от менюто си, са без отчетени кариозни разрушения по зъбите (14).

В свое проучване Barakat Y. A.и съавтори детерминират като цел оценяване на взаимовръзките между следните параметри сред участници в юношеска възраст, а именно: наднормено тегло, вкл. обезитас на базата на body mass index (kg/m2), хранителни навици, зъбен кариес, интензитет на секреция на стимулирана слюнка (слюнчен ток (mL/min)). Приложена е методиката на сравнително изследване тип напречно сечение. В качеството си на изследване на наблюдение, методът позволява анализиране на данни, колекционирани от определена представителна група за конкретен период от време. В конкретното проучване са включени 50 юноши, страдащи от затлъстяване, на средна възраст 13.0±0.54, както и 50 юноши на средна възраст 12.87±0.45. Участниците с обезитас показват сигнификантно високи нива на средната стойност на DMFT (4.84±3.65 при момчетатаи 5.00±2.04 сред момичетата с обезитас) в съпоставка с 0.76±1.39 при момчетата и 0.44±2.71 при момичетата с нормално тегло, респ. (p=0.011) и (p=0.001). Представителите с диагностицирано метаболитно разстройство са с по-ниски стойности на скоростта на слюнчения ток на стимулирана смесена слюнка (1.74±0.75 mL/min при момчетата и 1.80±0.65 mL/min при момичетата с обезитас в сравнение с 2.86±0.70 при момчетата и 2.83±0.65 при момичетата с нормална телесна маса, респ. (p=0.001) и (p=0.018). Сред участниците с установено затлъстяване са регистрирани сигнификантно високи честоти на консумация на захар-съдържащи храни със средна стойност 155.60±59.56 min/day, в съпоставка със същия маркер сред представителите с нормално тегло, 50.40±34.58 min/day (p<0.001). Авторският екип заключава, че юношите в проучването, страдащи от обезитас, са по-предразположени към зъбен кариес и понижен слюнчен ток, както и по-склонни към консумация на кариесогенни храни в сравнение с участниците с нормално тегло (68).

## ОБСЪЖДАНЕ

Световната здравна организация дефинира оралното здраве като: „отсъствие на хронична болка на тъканите в устната кухина, както и липса на фациална болка, без данни за неопластично образование на устната кухина и гърлото, без сведения за възпали-

тел ен процес, поразяващ структурите и тъканните комплекси в устната кухина; отсъствие на вродени дефекти като цепки на устната и небцето; липса на пародонтални заболявания, както и на зъбен кариес и неговите усложнения, вкл. загуба на зъби, както и други заболявания, дефекти и инсуфициенции, които повлияват негативно устната кухина".

Редица изследователи оповестяват солидни сведения относно взаимовръзката между метаболитното разстройство обезитас и орално-денталното здраве, вкл. в контекста на прилагането на вредни навици във връзка с храненето. От съществено значение е специалистите по дентална медицина в сътрудничество със специалисти от различни сфери на медицината да поддържат интерес и да полагат усилия за адекватното оценяване на риска и превенция от отключване и прогресия на соматичното смущение обезитас с пряко и косвено, краткосрочно и дългосрочно въздействие върху оралното здраве както на индивидуално, така и на популационно и обществено ниво. Провеждането на регулярни и ефективни консултации относно правилното, рационално и балансирано според нуждите на организма хранене, стриктният контрол на телесното тегло, както и обучението на родителите в разнородни аспекти на здравната култура, носят потенциала за редуциране на риска от зъбен кариес и гингивално възпаление сред децата, вкл. в адолесцентна възраст, с отражение и върху подобряване на общото им здравословно състояние (8).

Устната кухина действа като входна врата на човешкото тяло и състоянието на нейните разнородни структури може да упражни съществено въздействие върху храненето, качеството на живот и благосъстоянието на индивида (16,20,32,33,62). Съвременните здравни системи имат за приоритет промотиране, поддържане и подобряване на орално-денталното и системното здраве, както и превенция на болестите сред децата. Училищната общност се отличава като подходящ адресат за промотиране на дейности, свързани с оптимизиране на орално-денталното здраве, телесното тегло и поведенческите модели, асоциирани с пълноценно и балансирано рационално хранене (48). Именно програмите по превенция и профилактична грижа, таргетно адресирани към децата в училищна възраст, могат да обогатят познанията им относно навиците за здравословно хранене, правилата за поддържане на добро орално-дентално здраве и оптимална индивидуална орална хигиена, както и указанията относно реализирането на регулярни професионални орално-хигиенни процедури (10,28).

Предпочитанията и изборът на храни в контекста на поведенческите модели на храненето подлежат на ефективно моделиране и модифициране през ранните етапи на детството. Същевременно, статистическите данни се фокусират върху следните становища: все по-разпространено е деца на около 2-годишна възраст да консумират значително по-големи количества фабрични захари в сравнение с плодове и зеленчуци; на около 5-годишна възраст децата консумират прекомерно количество захари, дефинитивно надвишаващо препоръчителните нива; превалиращ дял от около 92% от тези деца не консумират дори препоръчваните минимални количества зеленчуци. Процентен дял в интервал от 20% до 35% от децата на 6-месечна възраст не консумират препоръчваните дневни количества плодове и между 30% и 40% дял от тях не приемат препоръчваните дневни количества зеленчуци. Усилената консумация на захар-съдържащи храни и напитки във възрастовия интервал от 6-месечна до 4-годишна възраст съставлява повече от една трета от калорийния прием.

Професионалистите в областта на орално-денталното здраве следва да фокусират своето внимание, умения и усилия върху модифицируеми рискови фактори, както и да поддържат и стимулират здравословно ориентирани поведенчески модели с акцент върху: осигуряване на здравно обучение относно пълноценното хранене, адресирано както към родителите, така и към децата; редуциране източниците на добавени захари с оглед занижаване на риска от инициация и прогресия на кариозен процес, както и ограничаване повишението на телесната маса; прилагане на хранителен режим с високо съдържание на плодове и зеленчуци; избор на пълнозърнести храни; превес върху консумирането на храни, богати на протеини, както и на нискомаслени млечни продукти. От съществено

значение се възприема минимум 60-минутна ежедневна физическа активност (36,46,65).

Ефективният мениджмънт на метаболитното смущение обезитас кореспондира с реализирането на мултиаспектни стратегии, асоциирани с пълноценно аранжиране на хранителния режим съобразно възрастово детерминираните физиологични нужди на развиващия се организъм през различните периоди на детството. А именно: повишена консумация на свежи плодове и зеленчуци, храни, богати на фибри, промяна в честотата на консумация на течности и храни с леплива консистенция. Акцент се поставя и върху значимостта на осъществяването на правилна дъвкателна функция с цел адекватна механична обработка на храната в устната кухина, на входа на гастроинтестиналния тракт. В този ред на мисли, устната кухина и по-конкретно състоянието на твърдите зъбни тъкани и пародонталния апарат могат да повлияят избора на храни, както и да доведат до флуктуации в равнището на къмплайънс относно реализирането на рационално адаптиран и балансиран хранителен режим. Въздействието на непълноценното орално здраве върху общото здравословно състояние и качеството на живот на детския организъм се асоциира с вредни ефекти, водещи до нарушение на дъвкателната и гълтателната функция, говора, респ. рече-двигателната активност, смутени вкусови възприятия, неправилно дишане, вреден избор на храни, както и външен вид, некореспондиращ с естетически възприятия и липса на позитивна самооценка на индивида, както и с индиректни рефлексии върху системното здраве (63).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различните тенденции, дефинирани в контекста на взаимовръзката между затлъстяване и орално-дентални заболявания, отразяват комплексната етиология на двете нокси. Успешното им овладяване и ефективен контрол изискват прилагането на интегрален, мултидисциплинарен подход. Бъдещи проучвания относно патогенетичните интеракции между тези болести с епидемични мащаби на разпространение и изключително висока медико-социална значимост ще обезпечи както медиците, така и специалистите в сферата на денталната медицина с по-пълноценно разбиране и широкоаспектно интерпретиране на изследваните здравословни проблеми, както и с реализирането на адекватни и ефикасни превантивни мерки за ограничаването им.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Abdulmonem A. Alshihri, Helen J. Rogers, Mohammed A. Alqahtani, Mohammed S. Aldossary, "Association between Dental Caries and Obesity in Children and Young People: A Narrative Review", International Journal of Dentistry, vol. 2019, Article ID 9105759, 8 pages, 2019. https://doi.org/10.1155/2019/9105759.
2. Alkarimi HA., R. G. Watt, H. Pikhart, A. Sheiham, and G. Tsakos, "Dental caries and growth in school-age children," Pediatrics, vol. 133, no. 3, pp. e616–e623, 2014. View at: Publisher Site | Google Scholar
3. Anand N, Suresh M, Chandrasekaran SC. Effect of obesity and lifestyle on the oral health of pre-adolescent children; J Clin Diagn Res 2014; 8(2): 196-8.
4. Bafti L. S., M. A. Hashemipour, H. Poureslami, and Z. Hoseinian, "Relationship between body mass index and tooth decay in a population of 3-6-year-old children in Iran," International Journal of Dentistry, vol. 2015, Article ID 126530, 5 pages, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar
5. Bagherian, A., & Sadeghi, M. (2013). Association between dental caries and age-specific body mass index in preschool children of an Iranian population. Indian Journal of Dental Research, 24(1), 66.
6. Bailleul-Forestier I, Lopes K, Souames M, Azoguy-Levy S, Frelut ML, Boy-Lefevre ML. Caries experience in a severely obese adolescent population. Int J Paediatr Dent. 2007 Sep;17(5):358–363. [PubMed] [Google Scholar]
7. Baker S. R., L. Foster Page, W. M. Thomson et al., "Structural determinants and children's oral health: a cross-national study," Journal of Dental Research, vol. 97, no. 10, pp. 1129–1136, 2018. View at: Publisher Site | Google Scholar
8. Barakat et al. Obesity and related oral health variables in young adolescents. https://www.researchgate.net/publication/319620954; [accessed Feb 04 2021].
9. Bhayat A., M. Ahmad, and H. Fadel, "Association between body mass index, diet and dental caries in grade 6 boys in Medina, Saudi Arabia," Eastern Mediterranean Health Journal, vol. 22, no. 9, pp. 687–693, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar
10. Blake H, Dawett B, Leighton P, Rose-Brady L, Deery C. School-Based Educational

Intervention to Improve Children's Oral Health-Related Knowledge. Health Promot Pract. 2015; 16: 571-582.

**11.** Cavalcanti AL, Ramos IA, Cardoso AMR, Fernandes LHF, Aragão AS, Santos FG. Association between periodontal condition and nutritional status of Brazilian adolescents a population-based study. Iran J Public Health. 2016;45(12):1586–1594. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]Publisher Site |

**12.** Chauhan A., S. Nagarajappa, P. L. Dasar, and P. Mishra, "Association of body mass index with dental caries among malnourished tribal children of Indore division," Medicine and Pharmacy Reports, vol. 89, no. 4, pp. 542–547, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar

**13.** Cinar A. B. and H. Murtomaa, "Interrelation between obesity, oral health and life-style factors among Turkish school children," Clinical Oral Investigations, vol. 15, no. 2, pp. 177–184, 2011. View at: Publisher Site | Google Scholar

**14.** Costacurta M, DiRenzo L, Sicuro L, Gratteri S, De Lorenzo A, Docimo R. Dental caries and childhood obesity: analysis of food intakes, lifestyle. Eur J Paediatr Dent. 2014; 15343-1538.

**15.** Cuda SE, Censani M. Pediatric Obesity Algorithm: A Practical Approach to Obesity Diagnosis and Management. Front Pediatr. 2019 Jan 23;6:431. doi: 10.3389/fped.2018.00431. PMID: 30729102; PMCID: PMC6351475.

**16.** Cullinan MP, Ford PJ, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic health: current status. Aust Dent J. 2009; 54: S62-69.

**17.** D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(10): 3989-94.

**18.** de Campos MM, Kobayashi FY, Barbosa Tde S, Costa Sda S, Lucas Bde L, Castelo PM. Characteristics of salivary secretion in normal-weight, overweight and obese children: a preliminary study: salivary composition and excessive fat tissue. Odontology. 2014 Jul; 102(2):318-24. doi: 10.1007/s10266-013-0103-8. Epub 2013 Feb 10. PMID: 23397524.

**19.** Elkhodary H., D. Farsi, L. Merdad et al., "Prevalence of obesity among preschool children and its relation with dental caries," Journal of Dentistry and Oral Hygiene, vol. 9, no. 1, pp. 1–7, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar

**20.** Fasoulas A., Pavlidou E, Petridis D, Giaginis C. Current evidence for the possible interactions of nutritional behavior with the development and formulation of the stomatognathic system within the craniofacial complex. J Food Nutr Disord. 2017; 6: 2.

**21.** Fasoulas A., Pavlidou E, Petridis D, Mantzorou M, Seroglou K and Giaginis C. Eating Habits as a Common Risk Factor for Obesity and Oral Health Disorders in School Children. Austin J Nutri Food Sci. 2019; 7(7): 1129.

**22.** Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, Rattay KT, Steinberger J, Stettler N, Van Horn L; American Heart Association. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. Pediatrics. 2006 Feb;117(2):544-59. doi: 10.1542/peds.2005-2374. Erratum in: Pediatrics. 2006 Sep;118(3):1323. Gilman, Matthew W [corrected to Gillman, Matthew W]. PMID: 16452380.

**23.** Gilchrist F., Z. Marshman, C. Deery, and H. D. Rodd, "The impact of dental caries on children and young people: what they have to say?" International Journal of Paediatric Dentistry, vol. 25, no. 5, pp. 327–338, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar

**24.** Glick M., Williams DM, Kleinman DV, Vujicic M, Watt RG, Weyant RJ. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2016; 147: 915-917.

**25.** Goodson J. M., M. Tavares, X. Wang et al., "Obesity and dental decay: inference on the role of dietary sugar," PLoS One, vol. 8, no. 10, Article ID e74461, 2013. View at: Publisher Site | Google Scholar

**26.** Guo E., M. Ning, X. Yuan et al., "Caries experience and its association with weight status among 8-year-old children in Qingdao, China," Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry, vol. 5, no. 1, pp. 52–58, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar

**27.** Halder S., Kaul R, Angrish P, Saha S, Bhattacharya B, Mitra M. Association between Obesity and Oral Health Status in Schoolchildren: A Survey in Five Districts of West Bengal, India. Int J Clin Pediatr Dent 2018; 11(3):233-23

**28.** Hart KH, Bishop JA, Truby H. An investigation into school children's knowledge and awareness of food and nutrition. J Hum Nutr Diet. 2002; 15: 129-140.

**29.** Hong L., Ahmed A, McCunniff M, Overman P, Mathew M. Obesity and dental caries in children aged 2-6 years in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. J Public Health Dent. 2008 Fall;68(4):227–233. [PubMed] [Google Scholar]

30. Honne T., Pentapati K, Kumar N, Acharya S. Relationship between obesity/overweight status, sugar consumption and dental caries among adolescents in South India. Int J Dent Hyg. 2012 Nov;10(4):240–244. [PubMed] [Google Scholar]

31. Jaymi Lyn-Adams, Linda D. Boyd. Childhood Obesity Screening and Education in Dental Practice. Decisions in Dentistry. April 2020; 6(4):38–41.

32. Kesim S., Cicek B, Aral AC, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S. Oral Health, Obesity Status and Nutritional Habits in Turkish Children and Adolescents: An Epidemiological Study. Balkan Med J. 2016; 33164-33172.

33. Khadri FA, Gopinath VK, Hector M, Davenport ES. Evaluating the risk factors that link obesity and dental caries in 11–17-year-old school going children in the United Arab Emirates. Eur J Dent Educ. 2018; 12: 217-224.

34. Khadri FA, Gopinath VK, Hector MP, Davenport ES. How preschool children learn to brush their teeth in Sharjah, United Arab Emirates. Int J Paediatr Dent. 2010 May;20(3):230–234. [PubMed] [Google Scholar]

35. Kumar S., J. Kroon, R. Lalloo, S. Kulkarni, and N. W. Johnson, "Relationship between body mass index and dental caries in children, and the influence of socio-economic status," International Dental Journal, vol. 67, no. 2, pp. 91–97, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar

36. Kumar S., Kelly AS. Review of childhood obesity: From epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. Mayo Clin Proc. 2017; 92:251–265.

37. Lenander-Lumikari M. and V. Loimaranta, Saliva and Dental Caries, vol. 14, Advances in Dental Research: SAGE CA, Los Angeles, CA, USA, 2000.

38. Liang J., Z. Zhang, Y. Chen et al., "Dental caries is negatively correlated with body mass index among 7-9 years old children in Guangzhou, China," BMC Public Health, vol. 16, no. 1, p. 638, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar

39. Lobstein T., R. Jackson-Leach, M. L. Moodie et al., "Child and adolescent obesity: part of a bigger picture," The Lancet, vol. 385, no. 9986, pp. 2510–2520, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar

40. Marshall T. A., J. M. Eichenberger-Gilmore, B. A. Broffitt, J. J. Warren, and S. M. Levy, "Dental caries and childhood obesity: roles of diet and socioeconomic status," Community Dentistry and Oral Epidemiology, vol. 35, no. 6, pp. 449–458, 2007. View at: Publisher Site | Google Scholar

41. Mitsopoulou AV, Magriplis E, Dimakopoulos I, Karageorgou D, Bakogianni I, Michas R, et al. Association of meal and snack patterns with micronutrient intakes among Greek children and adolescents: data from the Hellenic National Nutrition and Health Survey. J Hum Nutr Diet. 2019; 32: 455-467.

42. Modeer T., Blomberg C, Wondimu B, et al. Association between obesity and periodontal risk indicators in adolescents. Int J Pediatr Obes 2011; 6(2): 264-70.

43. Mohamed-Ali V., Pinkney JH, Copack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22(12): 1145-58.

44. Münevveroğlu A. P., "Relationship between socioeconomic status, body mass index and dental caries of children," Advances in Dentistry & Oral, vol. 4, pp. 7–10, 2017. View at: Google Scholar

45. NajeebS., Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Almas K. The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. Nutrients. 2016; 30: 8.

46. National Academies of Sciences, Medicine. Obesity in the Early Childhood Years: State of the Science and Implementation of Promising Solutions: Workshop Summary (2016). Available at: nap.edu/catalog/23445/obesity-in-the-early-childhood-years-state-of-the-science. Accessed March 4, 2020.

47. Panwar N. K., A. Mohan, R. Arora, A. Gupta, C. M. Marya, and S. Dhingra, "Study on relationship between the nutritional status and dental caries in 8–12 year old children of Udaipur city, India," Kathmandu University Medical Journal, vol. 12, no. 1, pp. 26–31, 2014. View at: Publisher Site | Google Scholar

48. Pasqui F., M. Baldini, P. Biagi, M. Maranesi. Dietary habits and related psychological and social factors: influence on the body weight of elementary school children. Int J Food Sci Nutr. 2006; 57: 159-167.

49. Pischon N., Heng N, Bernimoulin JP, et al. Obesity, inflammation, and periodontal disease J Dent Res. 2007; 86(5): 400-9.

50. QomsanM. A. A. E., M. N. Alasqah, F. A. Alqahtani, M. A. Alobaydaa, M. M. Alharbi, and Z. Kola, "Intricate evaluation of association between dental caries and obesity among the children in Al-Kharj city (Saudi Arabia)," Journal of Contemporary Dental Practice, vol. 18, no. 1, pp. 29–33, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar

51. Reeves AF, Rees JM, Schiff M, et al. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents

in the US. Arch Paediatr Adolesc Med 2006; 160: 894-9.

52. ReifsniderE., Mobley, C., & Mendez, D. B. (2004). Childhood obesity and early childhood caries in a WIC population. Journal of Multicultural Nursing & Health, 10(2), 24.

53. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. Periodontology 2000; 44: 154-63.

54. Roa I., & Del Sol, M. (2018). Obesity, salivary glands and oral pathology. Colombia medica (Cali, Colombia), 49(4), 280–287. https://doi.org/10.25100/cm.v49i3.3919;

55. Rodd K. D. and R. Blankenstein, "Iron-deficiency anaemia in young children requiring dental extractions under general anaesthesia," International Journal of Paediatric Dentistry, vol. 5, no. 1, pp. 9–14, 2019. View at: Publisher Site | Google Scholar

56. Sadegi M., Elizadeh F. Association between dental caries and Body Mass Index-For-Age among 6-11 years old children in Isfahan in 2007. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2007 Fall;1(3):119–124. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

57. Sapunarova PT, Nihtyanova TI, Petrova SG, Kukleva MP. Oral hygiene status and gingivitis in overweight and obese children. Folia Med (Plovdiv) 2019; 61(4):594-9. doi: 10.3897/folmed.61. e 47893.

58. Sausenthaler S., Koletzko, S., Schaaf, B., et al. (2007) Maternal Diet during Pregnancy in Relation to Eczema and Allergic Sensitization in the Offspring at 2 y of Age. American Journalof Clinical Nutrition, 85, 530-537. https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.530

59. Sausenthaler S., Kompauer I, Mielck A, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, von Berg A, Heinrich J. Impact of parental education and income inequality on children's food intake. Public Health Nutr. 2007 Jan;10(1):24-33. doi: 10.1017/S1368980007193940. PMID: 17212839

60. Scorzetti L., Marcattili D, Pasini M, Mattei A, Marchetti E, Marzo G. Association between obesity and periodontal disease in children. Eur J Paediatr Dent. 2013;14(3):181–184. [PubMed] [Google Scholar]

61. Sfasciotti G., Marini R, Pacifici A, et al. Childhood overweight-obesity and periodontal diseases: is there a real correlation. Ann Stomatol(Roma) 2016; 7(3): 65-72.

62. Sonoda C., Fukuda H, Kitamura M, Hayashida H, Kawashita Y, Furugen, R, et al. Associations among Obesity, Eating Speed, and Oral Health. Obes Facts. 2018; 11: 165-175.

63. Suvan J., D'Aiuto, F. Assessment and Management of Oral Health in Obesity. Curr Obes Rep 2, 142–149 (2013). https://doi.org/10.1007/s13679-013-0056-9

64. Tubert-Jeannin, S., Pichot, H., Rouchon, B. et al. Common risk indicators for oral diseases and obesity in 12-year-olds: a South Pacific cross- sectional study. BMC Public Health18, 112 (2018). https://doi.org/10.1186/s12889-017-4996-y

65. Vargas CM, Stines EM, Granado HS. Health-equity issues related to childhood obesity: A scoping review. J Public Health Dent. 2017; 77: S32–S42.

66. WHO, Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity WHO, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011, http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/.

67. Willershausen, B., Haas, G., Krummenauer, F., & Hohenfellner, K. (2004). Relationship between high weight and caries frequency in German elementary school children. European journal of medical research, 9, 400-404.

68. Yomna A. Barakat, Azza G. Hanno, Niveen S. Bakry, Dalia I. Tayel. Obesity and related oral health variables in young adolescents. Alexandria Dental Journal. (2016) Vol.41 Pages:220-225 220;

69. Zuza EP, Nascimento LA, Caetano SL, Barroso EM, de Toledo BE, Rosetti EP. Periodontal disease and body weight assessment in children. J Dent Child (Chic) 2017;84(1):3–8. [PubMed] [Google Scholar]

***Адрес за кореспонденция:***
*Сирма Ангелова*
*Факултет по дентална медицина*
*Медицински университет – Варна*
*бул. Цар Освободител 84*
*9002 Варна*
*e-mail: dsirma_angelova@abv.bg*

# ФАКТОРИ, ОКАЗВАЩИ ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ПРОЦЕСИТЕ НА ОСТЕОИНТЕГРАЦИЯ ПРИ ИНТРАОСАЛНИ ДЕНТАЛНИ ИМПЛАНТАТИ

**Ивайло Христов**

*Катедра по пародонтология и дентална имплантология, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна*

# FACTORS INFLUENCING THE PROCESSES OF OSSEOINTEGRATION IN INTRAOSSEOUS DENTAL IMPLANTS

**Ivaylo Hristov**

*Department of Periodontology and Dental Implantology, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna*

## РЕЗЮМЕ

*Остеоинтеграцията може да бъде определена като директна структурна и функционална връзка между костта и повърхността на имплантата. Асимптоматичната и ригидна фиксация на алопластичния материал в костта е от решаващо значение за стабилността на имплантата и дългосрочния успех на денталното имплантатно лечение. Връзката имплантат-тъкан е изключително динамична. Това сложно взаимодействие е в основата на формирането на нова структура – имплантатно-тъканен интерфейс. Процесът на остеоинтеграция е съвкупност от биологични механизми, в следствие на които се формира кост върху стените на остеотомната ложа, прорастваща към имплантатната повърхност (дистанционна остеогенеза) и директно формиране на кост върху повърхността на имплантата (контактна остеогенеза). Процесът е сложен и има редица фактори, които оказват влияние върху образуването и поддържането на костта в периимплантатното пространство. Целта на настоящото проучване е да се направи преглед на литературните данни относно факторите, оказващи влияние на остеоинтеграцията при интраосални дентални имплантати.*

***Ключови думи:*** *остеоинтеграция, кост, имплантат, стабилност*

## ABSTRACT

*Osseointegration can be defined as a direct structural and functional link between bone and implant surface. Asymptomatic and rigid fixation of the alloplastic material in the bone is crucial for implant stability and long-term success of dental implant treatment. The connection between the implant and the surrounding tissue is extremely dynamic. This interaction is the basis for the formation of a new structure—the implant-tissue interface. The process of osseointegration is a combination of biological mechanisms as a result of which bone is formed on the walls of the osteotomy lodge growing to the implant surface (remote osteogenesis) and direct osteogenesis of bone on the surface of the implant (contact osteogenesis). The process is complex and there are a number of factors that affect the formation and maintenance of bone in the peri-implant space. The aim of the present study is to review the literature data on the factors influencing osseointegration in intraosal dental implants.*

***Keywords:*** *osseointegration, bone, implant, stability*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Първите данни за остеоинтеграция при имплантирани интраосални дентални имплантати са през 60-те години, когато Бранемарк съобщава за изследване на костен растеж при директен контакт с титаниев имплантат. През този период остеоинтеграцията в научните среди се е определяла по-скоро като понятие, отколкото като биологичен термин. Традиционно остеоинтеграцията се изследва спрямо механичната стабилност на денталните имплантати в костната тъкан (5).

В съвременната литература остеоинтеграцията се разглежда като имуноуправляван процес, който води до образуване на нова кост около повърхността на импланта-та, а не само като чиста костна реакция (6). Остеоинтеграцията може да се активира от процесите на имунен отговор, които са свързани с ранния стадий на заздравяване на периимплантните тъкани (35,54). Костната тъкан е подложена на процес на регенерация след нараняване, като регенеративната способност има биологична граница при човека, известна като „critical size“ (13). След процедурата по поставяне на имплантати, настъпва костна регенерация, което показва, че титаниевите имплантати подпомагат оздравителния процес в костната тъкан (6,54).

Остеоинтеграцията се дефинира като зависим от времето лечебен процес, при който се постига клинично асимптоматична твърда фиксация на алопластичния материал в костта, запазена по време на функционално натоварване. Хистологичният вид наподобява функционална анкилоза без наличието на фиброзна или съединителна тъкан между костта и повърхността на импланта-та (60).

Успешният резултат от всяка имплантологична процедура зависи от взаимовръзката между различни компоненти, които включват:

1. биосъвместимост на материала, от който са изработени имплантатите (2,4);
2. макроскопски дизайн на имплантата и характеристики на имплантатната повърхност (8);
3. харатеристики на костта, в която се поставя имплантата (2);
4. използваната хирургична техника (2,18,19);
5. условия на натоварване на имплантата (9).

*Фиг. 1. Фактори, които оказват влияние на остеоинтеграцията*

Предизвикателството пред клинициста е, че тези фактори трябва да се оценят и контролират почти едновременно, за да се постигне успешен краен резултат.

Поради тези причини през последните десетилетия се увеличават значително изследванията и разработките на нови модели дентални имплантати (микро- и макроскопски дизайн) (46,56). С натрупването на знания относно биологичното поведение на използваните материали при имплантиране в живи тъкани започва търсене на морфологични промени на макрогеометрични, микрогеометрични и дори наногеометрични нива. Това би довело до ускоряване на процеса на остеоинтеграция на имплантатите, което прави възможно съкращаване на времето, необходимо за рехабилитационното лечение (51,59).

**Целта** на настоящото проучване е да се направи преглед на литературните данни относно фактори имащи отношение към процеса на остеоинтеграция при интраосални дентални имплантати.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода 1999–2021 в достъпните бази данни (PubMed, BioMed Central, ScienceDirect, Scopus, Web of Science) е извършен систематичен анализ на проучванията, изследващи остеоинтеграцията на дентални имплантати.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Откритите публикации за остеоинтеграцията на денталните имплантати са 9 239, като са използвани следните ключови думи на английски език – остеоинтеграция (osseointegration) и дентални имплантати (dental implants). Най-многобройни са публикациите под формата на научни изследвания (5 634), следвани от обзорните статии (970), абстрактите от конференции (581), клинични случаи (77) и малки обзорни статии (32).

За подобряването на остеоинтеграцията и дългосрочния успех на имплантатите трябва да се вземат предвид характеристики като: медицински статус на пациента, биосъвместимост на материалите, дължина, диаметър и макроскопски дизайн на имплантата, биомеханични фактори, характеристики на имплантатната повърхност, качество на коста, в която ще се провежда имплантирането, и приложена хирургична техника (48, 53, 55).

***Биосъвместимост на материала, от който са изработени имплантатите***

При денталните имплантати биосъвместимостта на материалите се оценява чрез изследване на директните взаимодействия между имплантата и тъканите, което е основно за степента на остеоинтеграция (16,47,57).

Биоматериалите са физиологично и естетично приемливи материали, които имат способността да заменят обемно и/или функционално липсваща или увредена част от тялото. Разделят се в три основни групи

- биотолерантни материали (хром-кобалт-молибденови сплави, благородни сплави);
- биоинертни метали и керамики (титан, титаниеви сплави циркониев окис, титанов окис, алуминиев окис);
- биоактивни керамики (хидроксиапатит, трикалциев фосфат, брошит и др.) (2).

***Макроскопски дизайн на имплантата и характеристики на имплантатната повърхност***

Зъбните имплантати са проектирани да постигнат първична механична стабилност и да стимулират взаимодействието кост-имплантат в хода на остеоинтеграция (29, 38).

Макроскопският дизайн има отношение към общата повърхност на имплантата. Колкото е по-голяма контактната повърхност, толкова по-голяма част от имплантата ще влезе във връзка със заобикалящата го биологична среда. Макроскопският дизайн оказва влияние и върху начина на предаване на стреса при функционално натоварване, като най-благоприятно е когато налягането се предава чрез натиск. Той е и определящ за точното съответствие между имплантата и препарирания остеотомен кавитет, което е гаранция за плътен контакт между двете повърхности.

По отношение на макроскопския дизайн на имплантата (формата на имплантата) най-широко приложение намират завинтващите се имплантати с цилиндрична, конична в апикалната част (tapered) форма (20). На световния пазар се предлагат голямо разнообразие от системи с различни типове дизайн на формата (тяло на имплантата), размер на резбата (наклон и дълбочина) и други техни характеристики (51). В момента има тенденция към използването на имплантати с конично скосяване на върха, тъй като проучванията показват, че този тип дизайн може да намали хирургичната травма, причинена по време на препарирането на остеотомната ложа и следователно е от полза за процеса на възстановяване на тъканите (46). В подкрепа на това, при лечението с имплантати с конична форма в апикалната си част (Tapered implants), последователното използване на остеотомни фрези е много по-малко агресивно към костната тъкан (21).

Gehrke et al., през 2022 г. (23), изследват степента на остеоинтеграция при имплантати с различна форма (цилиндрична и конично скосени в апикалната си част (tapered implants), конично скосени с оздравителни камери). Провеждат хистологичен анализ при експериментални животни като проследяват следните параметри:

- имплантатно-костен контактен процент;
- новообразувана кост;
- остеоиден матрикс.

От направения анализ авторите установяват значително по-високи нива на изследваните стойности при имплантатите с конично скосяване в апикалната част.

Разработени и тествани са имплантати с наличие на камери/отвори, които показват отлични резултати по отношение на подобряване на качеството и намаляване на времето за остеоинтеграция (24).

Винтовите имплантати са най-използваният тип коренов имплантат поради техния доказан успех (31) и голяма първична стабилност (34). Тези имплантати дават възможност да се създаде остеотомна ложа, която да повтаря в негативен вид макрогеометрията на имплантата.

Степента на прилягане на имплантата към костта е от значение за степента на остеоперцепция. Доказано е, че имплантатите със SLA повърхност имат изразен контакт с костта и имат по-висока степен на остеоперцепция от машинно обработените имплантати (1,3,17,44).

Няколко параметъра в дизайна на резбата оказват влияние в хода на лечението:

- Стъпката на резбата – това е разстоянието между две съседни витки. Колкото по-малка е стъпката, толкова повече нарези има по дължината на имплантата и съответно по-голяма контактна площ.
- Дълбочина на резбата – разликата в диаметъра между най-външната и най-вътрешната част на профила. Колкото по-голяма е дълбочината толкова по-голяма е контактната повърхност.
- Форма на резбовия профил (v-образна/триъгълно сечение, с правоъгълно сечение) (34). Трябва да се отбележи, че кортикалната кост не се влияе значително от формата на имплантата (25), но поведението на трабекуларната кост е силно повлияно от нея (25).

Използвани са различни модификации в моделите на резбата, като микрорезба близо до шийката на имплантата, макрорезба в средата на тялото и разнообразие от резби с променлива стъпка, за да се подчертае ефектът на резбата и да се предизвика желаното биомеханично поведение (57).

Дължината и диаметърът на имплантата оказват влияние върху разпределението на напрежението в интерфейса кост-имплантат, както и върху степента на успех (27). Дължината на имплантата варира между 6 и 20 милиметра. Най-често използваната дължина е между 8 и 15 милиметра (47). Изследванията в денталната имплантология показват, че по-дългите имплантати гарантират по-добър успех и преживяемост на имплантата, а по-късите имплантати имат статистически по-нисък процент на успеваемост поради намалената стабилност. Това може да се обясни с по-малката контактна поръхност между костта и имплантата (34,39,47).

Диаметърът на имплантата обикновено варира от 3 до 7 милиметра, като имплантатите с по-малък диаметър и дължина намират приложение в зони с редуциран костен обем (1,34,39,47).

В клиничната практика изборът на диаметъра на имплантата зависи от количеството и качеството на костта, в която ще бъде поставен, търсейки се оптимална стабилност.

След поставянето на имплантата в костта следва биологичен отговор, който е медиран от вида на имплантатната повърхност (52). Върху качеството и скоростта на остеоинтеграцията влияние оказва модифицирането на имплантатната повърхност.

За да се повиши успеваемостта на денталните имплантати, изследванията се фокусират върху контрола на повърхностните свойства като морфология, грапавост, химичен състав, повърхностна енергия, остатъчно напрежение, наличието на примеси, дебелина на филма от Ti оксид и наличие на метални и неметални съединения на повърхността (16). Тези свойства влияят върху костния и тъканния отговор към имплантата чрез увеличаване или намаляване на времето за заздравяване и остеоинтеграция (55).

***Модифициране на имплантатната повърхност***

Модифициране на имплантатната повърхност се постига чрез промяна на повърхностната топография и промяна на повърхностната химия.

Промяната на повърхностната топография цели да се създадат множество микрограпавини. Повишаването на грапавостта на имплантатната повърхност повишава адхезията и клетъчната пролиферация. Грапавият релеф повишава и контактната площ (2).

В зависимост от размера, грапавостта на повърхността може да бъде разделена на четири категории:

- гладки повърхности: Sa стойност <0.5μm (напр. полирана опорна повърхност);
- минимално грапави повърхности: Sa стойност от 0.5 до <1.0μm;
- умерено грапави повърхности: Sa стойност от 1.0 до <2.0;
- грапави повърхности: Sa стойност ≥2.0 μm.

Грапавост над 1.0 μm се свързва с геометрията на имплантата (винтова структура) и макропорестата повърхност. Проучвания доказват, че този тип грапавост (7) позволява костно врастване и осигурява механично блокиране малко след поставянето на имплантата. По-изразения контакт на имплантата със заобикалящата го кост (50) е предпоставка за повишена стабилност в сравнение с гладките и минимално грапави имплантати.

Промяната в повърхностната топография се осъществява чрез две основни групи методи: адитивна обработка – създаване на позитивни грапавини върху повърхността, получават се порьозни покрития; субтрактивна обработка – отнемане на материал от имплантатната повърхност.

Към адитивната обработка спадат титаниевото плазмено покритие и хидроксилапатитно покритие, анодна оксидация и брушитно покритие (2, 3).

При Ti имплантати, покрити с хидроксиапатит, чрез метода на плазмено пръскане се образува неорганичен филм и се наблюдава увеличаване на остеоиндукцията, повишава се повърхностната грапавост, както и контактната повърхност. Връзката между филма и имплантата е ограничаващ фактор. Полученият филм може да се разслои и да се освободят големи частици, нарушавайки целостта на имплантата, особено при имплантиране в по-твърда кост (33). Разслояването или резорбцията на покритието може да причини загуба на механична цялост и неблагоприятни биологични реакции като периимплантит (14,42).

Покритията с плазмено напръскване могат да увеличат механичното фиксиране на имплантатите in vivo (12), но Ong et al. (42) доказват, че покритията с Ti плазма и с хидроксиапатит имат значение само в началния период на оздравяване.

Анодната оксидация е електрохимичен процес, при който имплантът се потапя в електролит докато се прилага ток, което води до създаването на микропори с променлив диаметър и увеличаване на оксидния слой (16, 28, 33, 47). Основните предимства на техниката на анодизиране включват подобрена биосъвместимост, повишено клетъчно прикрепване и пролиферация (28).

Към субтрактивната обработка се отнасят: машинна обработката – струговане на повърхността, ецване с киселини, частичково струйни методи, комбинация между частичковоструен метод последван от киселинна обработка, лазерно текстуриране.

Частичковоструйните методи са едни от най-често срещаните методи за обработка на повърхността, при които повърхността на имплантата се обработва чрез използване на твърди частици (алуминиев триоксид или TiO2 ) (33,47,55). Грапавостта зависи от размера на частиците, времето на бластиране, налягането и разстоянието от пясъкоструйника до повърхността на имплантата. Основните предимства на тази техника са, че подобрява адхезията, пролиферацията и диференциацията на остеобластите. Един от основните недостатъци е, че се получава замърсяване на повърхността поради инкорпориране на частици (11,16,33). Имплантатите, обработени частичковоструйно с TiO2 до грапавост от 1.5 μm, показват по-голяма костна реакция в сравнение с необработените имплантати (58).

Киселинното ецване се състои в увеличаване на грапавостта чрез потапяне на импланта в киселинен разтвор (HCl солна или HF флуроводородна киселина), който ерозира повърхността, образувайки микрограпавини с размери в диапазона от 0.5 до 2 μm (33,47). Факторите, които определят резултата от химическата атака, са концентрацията на киселинния разтвор, времето и температурата на процеса (55). Основното предимство на киселинните обработки е, че осигуряват хомогенна грапавост, увеличена активна повърхност и подобряват адхезията на клетките и създават условия за бърза остеоинтеграция (16). Доказано е, че модификациите на техниката предизвикват по-висока адхезия на клетките и експресия на гени, участващи в стимулирането на остеоин-

теграцията. Сред тези модификации откриваме техниката на двойно киселинно ецване и метода на пясъкоструене, последвано от киселинна обработка (пясъкоструйна, едрозърнеста, ецвана с киселина повърхност (sandblasted with large grit Al2O3, followed by acid etching)) (11,28,47). Установено е, че имплантатите, ецвани с киселина, имат по-висок коефициент на стабилност в сравнение с машинно обработените (15). Wennerberg и Albrektsson доказват, че ецваните повърхности с грапавост от 0.6 μm до 0.9 μm имат значително по-високи стойности на въртящия момент при отстраняването им и по-голяма контактна площ в сравнение с имплантатите, обработени чрез пясъкоструене (58).

Промяна на повърхностната химия е друг тип модификация на имплантатната повърхност, която се постига чрез промяна на химическата повърхност на имплантата. Денталните имплантати могат да бъдат покрити с различни материали и/или молекули в зависимост от специфичното приложение и изисквания. Един пример включва покриване на повърхността с калциеви фосфати за получаване на биоактивни повърхности, които подобряват контакта между кост и имплантат (43,47). Известно е, че флуоридните йони могат да доведат до повишена калцификация на костта и поради тази причина имплантатите също се покриват с флуорни йони (16). Тъй като остеобластите разпознават специфични молекули, е възможно повърхностите на имплантатите да бъдат покрити с така наречените имобилизирани молекули, за да се подобри прикрепването на клетките, отлагането на протеини и минерализацията. Тези имобилизирани молекули включват аминокиселинни последователности (аргинин-глицин-аспарагинова киселина или RDG), витронектин, колаген, функционални групи, фармакологични субстанции (биофосфонати) (32,43) и антимикробни средства (напр. тетрациклин) (28).

Една от основните цели на модификацията на имплантатната повърхност е да се подобри предсказуемостта на лечението с имплантати при пациенти със системни заболявания или локални ограничаващи фактори (кост с редуциран обем и малка плътност), които могат да попречат на процеса на остеоинтеграция (30,41).

Съвременните имплантологични изследвания са свързани с промяната в имплантатната повърхност с цел подобряване процеса на остеоинтеграция (6,22,24,51).

Темата за идеалната микро- и/или макрогеометрия на имплантата с цел ускоряване на остеоинтеграцията остава спорна в литературата (7,37).

***Качествените харатеристики на костта***

Качеството на костите е свързано със степента на налична костна плътност (40). То може да се подобри около функционален остеоинтегриран дентален имплантат поради положителната костна стимулация, колкото повече кост има в зоната на имплантиране, толкова по-голяма е възможността за успех на лечението. Качеството на костите може да бъде описано от фактори, различни от костната плътност, като размери на костта, архитектура, минерализация и 3-измерна ориентация на трабекулите (45).

Повечето литературни прегледи представят данни за положителна корелация между първичната стабилност на денталните имплантати и костната плътност на рецепторното място (26). С увеличаване на костната плътност инициалната стабилност на имплантатите също се увеличава, но трябва да се направи цялостна оценка на клиничната ситуация преди решението за лечение с имплантати (36).

***Използвана хирургична техника***

Атравматичната хирургична техника е друг основен момент, оказващ влияние върху процесът на остеоинтеграция. Препарирането на костния кавитет трябва да се извършва при спазване на следните условия – добро охлаждане, използване на фрези с последователно нарастващ диаметър, ниска скорост при висок въртящ момент и прилагане на умерен натиск. Не на последно място е нужно щадящо отпрепариране на мукопериосталното ламбо и последващото му адаптиране и зашиване. Това предотвратява риска от некроза на костта и неуспеха на лечението (1,3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението с дентални имплантати се превърна в основен терапевтичен подход при частично и тотално обеззъбяване. Днес

основно приложение намират интраосалните остеоинтегрируеми имплантати. Тяхната употреба се основава на принципа на остеоинтеграцията. Успешната остеоинтеграция е предпоставка за получаването на функционални дентални имплантати. Този процес се повлиява от редица фактори, свързани с пациента, с характеристиката на използваните имплантати, с реализирането на атравматична хирургичната манипулация, което се потвърждава от голям брой публикации в последните години. Технологичният прогрес дава възможност да се изследват и тестват по-нови, по-добри материали за имплантатно лечение.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Пеев Ст. Приложение на дентални имплантати в условията на редуциран обем на наличната кост. Автореферат НС "Доктор на науките", МУ-Варна, 2015
2. Попов Н., Пеев Ст., Йорданов Б., Абаджиев М., Йончева И. Зъбопротезна имплантология. Учебник и сптавочник за студенти, специализанти и специалисти. Под редакцията на акад. проф. д-р Н. Попов, София, 2012
3. Събева Е. Фактори повлияващи първичната стабилност на интраосалните винтови имплантати. Дисертационен труд, МУ-Варна, 2016
4. Albrektsson T, Branemark P-I, Hansson H-A, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting direct bone-to-implant anchorage in man. Acta Orthop Scand. 1981;52:155–170
5. Albrektsson T., Albrektsson B. Osseointegration of bone implants: a review of an alternative mode of fixation Acta Orthop Scand, 1987, 58 (5), pp. 567-577
6. Albrektsson T., Chrcanovic B., Jacobsson M., Wennerberg A. Osseointegration of implants-a biological and clinical overview JSM Dent Surg, 2017, 2 (3), pp. 1022-1028
7. Aldahlawi S, Demeter A, Irinakis T. The effect of implant placement torque on crestal bone remodeling after 1 year of loading. Clin Cosmet Investig Dent. 2018 Oct 9;10:203-209
8. Baier RE, Natiella JR, Meyer AE, Carter JM. Importance of Implant Surface Preparations for Biomaterials with Different Intrinsic Properties. In: van Steenberghe D, Albrektsson T, Branemark P-I, Holt R, Henry P, Lidén C, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986, p 13–40
9. Cameron HU, Pilliar RM, Weatherly GC. The effect of movement on the bonding of porous metal to bone. J Biomed Mater Res. 1973;7:301–311
10. CARMO, Luiz Carlos do, et al. Can implant surfaces affect implant stability during osseointegration? A randomized clinical trial. Brazilian oral research, 2018, 32
11. Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NR, Cardaropoli G, et al. Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2009;88:579-96
12. Daugaard H, Elmengaard B, Bechtold JE, Jensen T, Soballe K. The effect on bone growth enhancement of implant coatings with hydroxyapatite and collagen deposited electrochemically and by plasma spray. J Biomed Mater Res A 2010;92:913-21
13. Dimitriou R., Jones E., McGonagle D., Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions BMC Med, 9 May, 2011, S66
14. Dohan Ehrenfest DM, Coelho PG, Kang BS, Sul YT, Albrektsson T. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials,chemistry and topography. Trends Biotechnol 2010;28:198-206
15. Dos Santos MV, Elias CN, Cavalcanti Lima JH. The effects of superficial roughness and design on the primary stability of dental implants. Clin Implant Dent Relat Res 2011;13:215-23
16. Elias CN. Factors affecting the success of dental implants (Internet). Rijeka: InTech (cited 2014 Apr 22). Available from: http://www.intechopen.com/books/implant-dentistry-a-rapidly-evolving-practice/factors-affecting-the-success-of-dental-implants
17. Enkling N., Utz KH., Bayer S., Stern RM. Osseoperception: active tactile sensibility of osseointegrated dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants, 2010, 25 (6), pp. 1159-1167
18. Eriksson RA. Heat-induced bone tissue injury. An in vivo investigation of heat tolerance of bone tissue and temperature rise in the drilling of cortical bone. Thesis. Sweden: University of Goteborg; 1984. pp. 1–112
19. Eriksson RA, Albrektsson T. The effect of heat on bone regeneration. J Oral Maxillofacial Surg. 1984;42:701–711
20. Esposito M, Ardebili Y, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 22;(7):CD003815
21. Gehrke SA, Treichel TLE, Aramburú Júnior J, de Aza PN, Prados-Frutos JC. Effects of the

technique and drill design used during the osteotomy on the thermal and histological stimulation. Sci Rep. 2020 Nov 26;10(1):20737

**22.** GEHRKE, Sergio Alexandre, et al. New implant macrogeometry to improve and accelerate the osseointegration: an in vivo experimental study. Applied Sciences, 2019, 9.15: 3181

**23.** Gehrke S., Junior J., Treichel T., Dedavid B. Biomechanical and histological evaluation of four different implant macrogeometries in the early osseointegration process: An in vivo animal study. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2022, Vol. 125, 104935

**24.** Gehrke SA, Aramburú J Júnior, Pérez-Díaz L, do Prado TD, Dedavid BA, Mazon P, N De Aza P. Can changes in implant macrogeometry accelerate the osseointegration process?: An in vivo experimental biomechanical and histological evaluations. PLoS One. 2020 May 14;15(5):e0233304

**25.** Geng JP, Xu DW, Tan KB, Liu GR. Finite element analysis of an osseointegrated stepped screw dental implant. J Oral Implantol 2004;30:223-33

**26.** Georgieva, I; Peev, S. CBCT-Assessment of Morphological Characteristics of the Alveolar Bone in the Aesthetic Zone.International Journal of Science and Research (IJSR). 2016;5(2):2085-2089

**27.** Guan H, van Staden R, Loo YC, Johnson N, Ivanovski S, Meredith N. Influence of bone and dental implant parameters on stress distribution in the mandible: a finite element study. Int J Oral Maxillofac Implants 2009;24:866-76

**28.** Gupta A, Dhanraj M, Sivagami G. Status of surface treatment in endosseous implant: a literary overview. Indian J Dent Res 2010;21:433-8

**29.** Javed F, Ahmed HB, Crespi R, Romanos GE. Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: factors of influence and evaluation. Interv Med Appl Sci 2013;5:162-7

**30.** JIMBO, Ryo, et al. The combined effects of undersized drilling and implant macrogeometry on bone healing around dental implants: an experimental study. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2014, 43.10: 1269-1275

**31.** Kan JY, Rungcharassaeng K, Kim J, Lozada JL, Goodacre CJ. Factors affecting the survival of implants placed in grafted maxillary sinuses: a clinical report. J Prosthet Dent 2002;87:485-9

**32.** Kumar K, Ramesh Bhat TR, Harish PV, Sameer VK, Gangaiah M. Nanobiotechnology approaches to design better dental implant materials. Trends Biomater Artif Organs 2011;25:30-3

**33.** Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. Dent Mater 2007;23:844-54

**34.** Lee JH, Frias V, Lee KW, Wright RF. Effect of implant size and shape on implant success rates: a literature review. J Prosthet Dent 2005;94:377-81

**35.** Limmer A., Wirtz DC. Osteoimmunology: influence of the immune system on bone regeneration and consumption Z Orthop Unfall, 2017, 155 (3), pp. 273-280

**36.** Marquezan M, Osório A, Sant'Anna E, Souza MM, Maia L. Does bone mineral density influence the primary stability of dental implants? A systematic review. Clin Oral Implants Res 2012;23:767-74

**37.** Matos, G., Martins R. Surface roughness of dental implant and osseointegration. Journal of Maxillofacial and Oral Surgery, 2021, 20.1: 1-4

**38.** Meltzer AM. Primary stability and initial bone-to-implant contact: the effects on immediate placement and restoration of dental implants. J Implant Reconstruct Dent 2009;1:35-41

**39.** Mijiritsky E, Mazor Z, Lorean A, Levin L. Implant diameter and length influence on survival: interim results during the first 2 years of function of implants by a single manufacturer. Implant Dent 2013;22:394-8

**40.** Miteva, M.; Gerova, Ts. Bone Repair Materials Used in Guided Tissue Regeneration - Advantages and Disadvantages. International Journal of Science and Research. 2019;8(10):1490-4

**41.** NOBLES, Kadie P.; JANORKAR, Amol V.; WILLIAMSON, Randall S. Surface modifications to enhance osseointegration– Resulting material properties and biological responses. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2021

**42.** Ong JL, Carnes DL, Bessho K. Evaluation of titanium plasma-sprayed and plasma-sprayed hydroxyapatite implants in vivo. Biomaterials 2004;25:4601-6

**43.** Palmquist A, Omar OM, Esposito M, Lausmaa J, Thomsen P. Titanium oral implants: surface characteristics, interface biology and clinical outcome. J R Soc Interface 2010;7(Suppl 5):S515-27

**44.** Roehling SK., Meng B., Cochran DL. Sandblasted and acid-etched implant surfaces

with or without high surface free energy: experimental and clinical background A. Wennerberg, T. Albrektsson, R. Jimbo (Eds.), Implant surfaces and their biological and clinical impact, Springer, Berlin, Heidelberg, 2015, pp. 93-136

**45.** Sabeva, E., Peev, S. Miteva, M., Georgieva, M. Bone characteristics and implant stability. Scripta Scientifica Medicinae Dentalis. 2017;3(1):18-22

**46.** Samieirad S, Mianbandi V, Shiezadeh F, Hosseini-Abrishami M, Tohidi E. Tapered Versus Cylindrical Implant: Which Shape Inflicts Less Pain After Dental Implant Surgery? A Clinical Trial. J Oral Maxillofac Surg. 2019 Jul;77(7):1381-1388

**47.** Searson LJ. History and development of dental implants. In: Narim L, Wilson HF, eds. Implantology in general dental practice. London, Chicago: Quintessence Publishing Co; 2005:19-41

**48.** Seth S, Kalra P. Effect of dental implant parameters on stress distribution at bone-implant interface. Inter J Sci Res 2013;2:121-4

**49.** Shrivats AR, Mc Dermott MC., Hollinger JO. Bone tissue engineering: state of the union. Drug Discov Today, 2014, 19 (6), pp. 781-786

**50.** Simon Ziv, Philip A, Watson Biomimetic dental implants—new ways to enhance osseointegration. J Can Dent Assoc. 2002;68(5):286–288

**51.** Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, Beck-Broichsitter B, Jung O, Precht C, Kloss F, Gröbe A, Heiland M, Ebker T. Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. Biomed Res Int. 2016:6285620

**52.** Stanford CM. Surface modifications of dental implants. Aust Dent J 2008;53(Suppl 1):S26-33

**53.** Sullivan RM. Implant dentistry and the concept of osseointegration: a historical perspective. J Calif Dent Assoc 2001;29:737-45

**54.** Trindade R., Albrektsson T., Galli S., Prgomet Z., Tengvall P., Wennerberg A. Osseointegration and foreign body reaction: titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation Clin Implant Dent Relat Res, 2018, 20, pp. 82-91

**55.** Triplett RG, Frohberg U, Sykaras N, Woody RD. Implant materials, design, and surface topographies: their influence on osseointegration of dental implants. J Long Term Eff Med Implants 2003;13:485-501

**56.** Valente MLDC, Castro DT, Shimano AC, Reis ACD. Influence of an Alternative Implant Design and Surgical Protocol on Primary Stability. Braz Dent J. 2019 Jan-Feb;30 (1):47-51

**57.** Vidyasagar L, Apse P. Dental implant design and biological effects on bone-implant interface. Stomatologija 2004;6:51-4

**58.** Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. Clin Oral Implants Res 2009;20(Suppl 4):172-84

**59.** Yeo IL. Modifications of Dental Implant Surfaces at the Micro- and Nano-Level for Enhanced Osseointegration. Materials (Basel). 2019 Dec 23;13(1):89

**60.** Zarb GA, Albrektsson T. Osseointegration: a requiem for periodontal ligament? Int J Periodontal Restor Dent. 1991;11:88–91

***Адрес за кореспонденция:***
*Ивайло Христов*
*Факултет по дентална медицина*
*Медицински университет – Варна*
*бул. Цар Освободител 84*
*9002 Варна*
*e-mail: dr_ivailo_hristov@abv.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, 2'2021**

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