

ИЗВЕСТИЯ

на Съюза на учените - Варна

**СЕРИЯ
МЕДИЦИНА И ЕКОЛОГИЯ
1'2017
ТОМ XXII**



**UNION
OF SCIENTISTS
VARNA**



ИЗВЕСТИЯ

на Съюза на учените - Варна
Серия "Медицина и екология"

1'2017 / том XXII

Редакционен съвет

Председател:

проф. д-р Виолета Йотова, д.м.

Членове:

проф. д-р Зоя Младенова

проф. д-р Златислав Стоянов, д.м.н.

проф. д-р Теодора Бакърджиева

доц. д-р Недко Димитров

доц. д-р Румен Ненков, д.м.

Редакционна колегия на броя

Председател:

проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.

Отговорен редактор:

доц. д-р Зорница Златарова, д.м.н.

Членове:

доц. д-р Диана Петкова, д.м.

доц. д-р Христина Арнаутска, д.м.

доц. д-р Илко Плачков, д.м.

гл.ас. Оскан Тасинов, д.б.

Съюз на учените - Варна

гр. Варна 9000

ул. "Васил Друмев" № 73

тел: 052 / 552 277

Авторите носят солидарна отговорност за своите материали с редакционната колегия. Ръкописи не се връщат. За повече информация вижте "Указания за авторите".

Редактор:

Антон Антонов

Предпечат и печат:

Антон Антонов, ик Пи Си Клиник

Координатор на СУ-Варна:

Полина Иванова

МБАЛ "Св. Марина"-Варна

E-mail: polina_ivanova1983@abv.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

ДИМИТРОВА В., Д. ПЕТКОВА, Й. ЙОТОВ, Я. БОЧЕВА, Н. УШЕВА

NT pro BNP прогностичен маркер при пациенти с хронична посттромбоемболична пулмонална хипертония (СТЕРН) 5

ГЕОРГИЕВА А., А. АТАНАСОВА

Честота на екстраинтестиналните прояви при IBD пациентите в един клиничен център 12

БАНОВА-ЧАКЪРОВА С., И. ИВАНОВА, А. АТАНАСОВА, И. КОЦЕВ

Честота на Хепатит В при пациентите с хепатоцелуларен карцином, в един клиничен център 17

ГАНЧЕВА Д., С. БАНОВА, Л. ГРУДЕВА, И. КОЦЕВ

Токсичен холестатичен хепатит, индуциран от Acitretin при пациент с псориазис - клиничен случай 21

ЙОРДАНОВА В.

Мониториране на пациент след трансплантация на черен дроб "The never ending story (job)" 26

КОБАКОВА И., Е. СОФТОВА, З. ЗЛАТАРОВА

Изследване приложението на имунохистохимичен маркер анти-CD117 анти тяло в диагностиката на меланом 31

ЗЛАТАРОВА З., И. КОБАКОВА, А. ИЛИЕВА, А. ШИКОВА

Меланом на конюнктивата – терапевтичен подход и проследяване. 36

БАЛЧЕВА Г., Д. ГРОЗДЕВА, М. БАЛЧЕВА, В. ПАНОВ

Оклузален анализ на пациенти със свръхчувствително съзъбие 43

АНГЕЛОВА С., Т. ТАРГОВА, ВЛ. ПАНОВ, Д. БЛИЗНАКОВА,

Р. АНДРЕЕВА

Взаимовръзка между фактори на околната среда и клинични показатели за зъбен кариес при деца с нефротичен синдром. 48

МАДЖОВА Х., В. ЙОТОВА

Комплексна орална диагностика на деца и подрастващи със захарен диабет и затлъстяване - 2 годишно проучване. 53

СЪДЪРЖАНИЕ

ИВАНОВА Г., Х. АРНАУТСКА, З. ВЪЛЧЕВА, И. АТАНАСОВА, С. ЯНЕВА Сравняване на ротацията на горни първи молари при различна степен на тежест на клас II	58
БОРИСОВА-ПАПАНЧЕВА Ц., С. ГЕОРГИЕВА Дентинни микропукнатини, асоциирани с препарацията на коренови канали	62
РАДЕВА М., Д. ГРУПЧЕВ, С. АТАНАСОВА, З. ИВАНОВА, Д. ВЕЛКОВА, М. ЙОРДАНОВА, Р. ХРИСТОВА, Н. ИВАНОВА, Б. КАНАЗИРЕВ, Ж. ГЕОРГИЕВА, В. ИГНАТОВ Пилотен проект: „Електронно генериране, водене и съхранение на история на заболването в базите на МУ – Варна“	68
УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ	76

CONTENTS

DIMITROVA V., D. PETKOVA, Y. YOTOV, Y. BOCHEVA, N. USHEVA NT pro BNP prognostic marker in patients with chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)	5
GEORGIEVA A., A. ATANASSOVA Prevalence of extra-intestinal manifestations in IBD patients in one clinical center	12
BANOVA-CHAKAROVA S., I. IVANOVA, A. ATANASSOVA, I. KOTSEV The incidence of Hepatitis B in patients with hepatocellular carcinoma, in a clinical center	17
GANCHEVA D., S. BANOVA, L. GRUDEVA, I. KOTSEV Toxic cholestatic hepatitis induced by Acitretin in a patient with psoriasis - a clinical case	21
V. YORDANOVA Medical Management of the Liver Transplant Recipient "The never ending story (job)"	26
KOBAKOVA I., E. SOFTOVA, Z. ZLATAROVA A research on the application of the immunohistochemistry marker CD117 in the diagnosis of melanoma	31
ZLATAROVA Z., KOBAKOVA I., ILIEVA A., SHIKOVA A. Conjunctival melanoma – treatment and follow up	36
BALCHEVA G, D. GROZDEVA, M. BALCHEVA, V. PANOV Occlusal analysis in patients with hypersensitive dentition	43
ANGELOVA S., T. TARGOVA, VL. PANOV, D. BLIZNAKOVA, R. ANDREEVA Interrelations between environmental factors and clinical indicators for tooth decay in children with Nephrotic Syndrome	48
MADJOVA CH., V. IOTOVA Complex oral diagnosis of children and adolescents with diabetes mellitus and obesity - a 2-year study	53
IVANOVA G., HR. ARNAUTSKA, Z. VALCHEVA, I. ATANASSOVA, S. YANEVA First upper permanent molar rotations comparison in Class I and Class II malocclusion patients	58
BORISOVA-PAPANCHEVA TS., S. GEORGIEVA Dentinal Microcrack Formation During Root Canal Preparation	62
RADEVA M., D. GRUPCHEV, S. ATANASSOVA, Z. IVANOVA, D. VELKOVA, M. YORDANOVA, R. HRISTOVA, N. IVANOVA, B. KANAZIREV, ZH. GEORGIEVA, V. IGNATOV Pilot project: "Electronic generation, maintenance and storage of the history of disease in the bases of Medical University - Varna"	68

NT PRO BNP ПРОГНОСТИЧЕН МАРКЕР ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА ПОСТТРОМБОЕМБОЛИЧНА ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ (СТЕРН)

Димитрова В.¹, Д. Петкова¹, Й. Йотов², Я. Бочева³, Н. Ушева⁴

Key words: NT pro BNP, СТЕРН, pulmonary embolism

Увод

Натриуретичните пептиди са маркер за сърдечна дисфункция, но не са специфични единствено за сърдечни заболявания. Мозъчният натриуритичен пептид (NT pro BNP) е прогностичен маркер с клинична значимост за оценка на хемодинамичния стрес при състояния, свързани с обемно обременяване на сърцето. Той може да бъде използван за оценка на пациенти с белодробен емболизъм (БЕ), пулмонална артериална хипертония (ПАХ) и хронично белодробно сърце (ХБС).

Натриуретичните пептиди са група белтъци с обща структура. Към тях се отнасят атриалния натриуретичен пептид (ANP), мозъчният натриуретичен пептид (BNP) и С тип на натриуретичния пептид (CNP). Физиологичната им роля е свързана с подържане на водно електролитния баланс и периферно съдово съпротивление, което им отрежда място на основни антагонисти на ренин ангиотензин алдостероновата и симпатикусова системи. За разлика от многобройните проучвания за ролята на BNP и NT pro BNP при левостранна сърдечна недостатъчност, диагностичното и прогностич-

Клиника по пулмология¹, Клиника по кардиология², Централна клинична лаборатория³ Катедра социална медицина и организация на здравеопазването⁴ УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна

NT pro BNP prognostic marker in patients with chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

Dimitrova V., D. Petkova,
Y. Yotov, Y. Bocheva, N. Usheva

Introduction: NT pro BNP is an important prognostic marker of clinical significance for the evaluation of haemodynamic stress in diseases related to volumetric burden to the heart. NT pro BNP correlates with myocardial dysfunction and provides predictive information both for diagnosis and follow-up of patients. **Aim:** To investigate plasma concentration of NT pro BNP in patients after acute or recurrent pulmonary embolism.

Material and methods: A prospective study of 52 patients with pulmonary embolism was performed. The plasma levels of NT pro BNP were determined by Immulite 2000 automatic chemiluminescent immunoassay at the Central Clinical Laboratory of University Hospital „St. Marina „ **Results:** The mean age of the patients studied was $73,38 \pm 10,65$, 75% of which were men. There was a positive statistically significant correlation found between NT pro BNP levels and the size of the right ventricle and systolic pressure in AP (Pearson Correlation $r = 0,751$; $p = 0,032$) and a negative statistically insignificant correlation with TAPSE. The mMRC Dyspnea Scale and Borg Scale of Perceived Exertion correlated in a statistically significant way with NT pro BNP levels (Pearson Correlation $r = 0,537$; $p = 0,17$) as well as the 6 MWT. The values of this biochemical marker were 20 times higher in patients with CTEPH compared to the other patients studied. **Conclusion:** NT pro BNP is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality.

но значение при пациенти с десностранна сърдечна дисфункция в резултат на хронични белодробни заболявания остава неизяснена.

BNP и NT pro BNP остават единствените биомаркери, широко използвани в рутинната практика в центрове за диагноза на ПАХ, както и при клинични изпитвания. Нивата на BNP / NT pro BNP корелират с миокардната дисфункция и предоставят прогнозна информация както при поставяне на диагнозата така и при проследяване на пациента (13). Те не са специфични за ПАХ и могат да се установят повишени нива при почти всяка сърдечна болест. Нивата на тези биохимични маркери имат висока вариабилност и трябва да се интерпретират в клиничния контекст. Няма ясни предимства при използването на BNP срещу NT pro BNP. BNP изглежда има малко по-тясна връзка с белодробната хемодинамика, докато NT pro BNP изглежда е по-силен предиктор (8).

Хроничната посттромбоемболична пулмонална хипертония (СТЕРН) е сериозно и често не диагностицирано заболяване. Счита се, че е резултат от инцидент на остър или рецидивиращ БЕ, произтичащ или във връзка с венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) (6). По причини, които са все още неясни резорбцията на тромбите не се осъществява при преживелите остър БЕ, те се организират и оформят препятствие в лумена на артерия пулмоналис (АП). Според последните прогнозни проучвания честотата на заболяването е между 1,0-3,8% при пациенти след остър БЕ (10).

Благодарение на силната връзка между БЕ и СТЕРН насоките на Европейските дружества по кардиология и по пулмология предлагат програма за проследяване на пациенти със симптоматичен БЕ, която трябва да се използва през първата година след преживян остър инцидент, за да се улесни ранната диагноза на СТЕРН (4).

Естественото развитие на СТЕРН трудно може да се охарактеризира, защото тя преминава през период наречен меден месец (от няколко месеца до години) между изходното събитие на остър БЕ и начало на клиничните симптоми на СТЕРН. Обичайно първоначалните симптоми са неспецифични леко задъхване или общо чувство на пациентите, че не са във форма. Последица от това, че те се диагностицират в късния стадий на заболяването, когато се представят със симптоми на прогресивна диспнея при натоварване или общо клинично влошаване паралелно със загубата на функционалния капацитет на дясната камера е невъзможността да бъдат насочвани за хирургично лечение (9). Симптомите на СТЕРН включват: задух, умора, слабост, гръдна болка, синкоп, разширени шийни вени, отоци, акроцианоза, асцит, задух в покой при пациенти в напреднал стадий. Понякога СТЕРН прогресира бързо, а е възможно част от диагностицираните пациенти да бъдат операбилни при това заболяване стига да се насочат на време към центровете за оперативно лечение в чужбина (4).

СТЕРН е четвъртата подгрупа в класификацията на ПАХ. Тя е свързана с преживян в миналото остър БЕ т.е. тромбоемболичен материал obtурира клонове на АП, при средно белодробно артериално налягане (mPAP) ≥ 25 mm Hg в покой, PCWP ≤ 15 mm Hg, наличие на сегментен перфузионен дефект от вентилационно перфузионна скинтиграфия, компютър томографска пулмоангиография (СТРА) или белодробна ангиография след 3 месечна ефективна антикоагулация (7).

Основната препоръка за проследяване на пациенти след преживян остър БЕ с прояви на десностранна сърдечна недостатъчност с оглед изключване на СТЕРН е извършването на ехокардиографско изследване и изследване нивото на NT pro BNP. В случай, че при тези изследвания възникнат съмнения за СТЕРН се из-

вършват образни изследвания и дясна сърдечна катетеризация (4).

Цел

Да се изследва плазмената концентрация на NT pro BNP при пациенти след преживян остър или рецидивиращ белодробен емболизъм.

Материал и методи

Осъществено е проспективно изследване на 52 - ма пациенти с преживян белодробен емболизъм. Определени са плазмените нива NT pro BNP с автоматичен хемилуминисцентен имуноанализатор Immulite 2000 в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“. При тази група пациенти са оценени ехокардиографски показатели, кръвно газов анализ и 6-минутен тест с ходене (6 MWT).

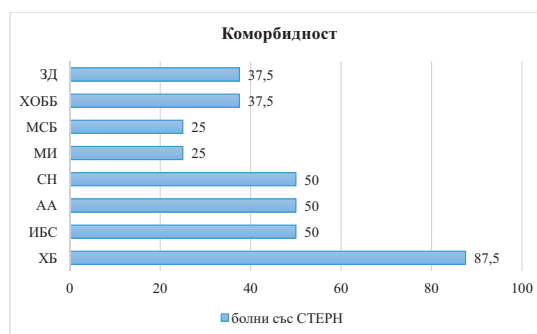
Изследването се извърши по проект №16030/2016 год. „Прогностични биохимични маркери при пациенти с белодробен емболизъм“ по фонд „Наука“ към Медицински университет Варна.

Резултати

От проспективно проследената група при 8 пациенти (2 жени и 6 мъже) на средна възраст 73,38 ±10,65 год. се установи ехокардиографски умерена до тежка ПАХ, дилатирани десни сърдечни кухини и подтисната деснокамерна помпена функция. Измерено е систолно налягане в АП със средна стойност 68,75

±11,88 mm Hg (ранг от 55-90 mmHg) и изчислено според акцелерационното време (AT) mPAP 56,52 ±6,72 mm Hg. Не се установява статистически значима разлика в средната възраст по пол (p = 0,754). Трима от пациентите (37,5 %) са на възраст под 70 год. Клинични характеристики на пациентите със СТЕРН са представени на табл. 1

На първо място като рисков фактор се установи дълбока венозна тромбоза в 62,5%. Съпътстващи сърдечна недостатъчност и абсолютна аритмия имат 50% от пациентите с повишено налягане в АП, няма пациенти с рисков фактор онкологично заболяване, имобилизация, хирургична операция или скорошна хоспитализация. В тази група не се установи наличие на пациенти с тромбофилия или спленектомия.



Фиг. 1. Коморбидност при пациенти със СТЕРН

Коморбидността изчислена със ССИ индекс (индекс на Charlson) при тези бо-

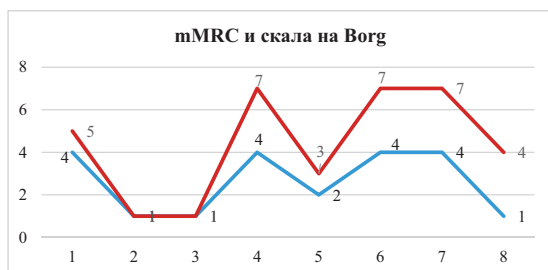
Табл.1. Клинична характеристика на пациенти със СТЕРН

п	Пол	Възраст	Рецидив	РФ	Тромбоза	SPAP	NYHA	ФИ на ЛК	BNP
1	ж	80	Да	ДВТ	Да	60	II	62	3009
2	м	75	Не	ДВТ	Не	65		59	153
3	м	56	Не	ДВТ	Не	65	III	51	929
4	м	69	Да	Идиопат.	Да	60	III	49	6792
5	м	87	Не	Идиопат.	Не	80		50	14917
6	м	82	Да	ДВТ	Да	75	III	50	13218
7	ж	61	Не	Идиопат.	Не	90	IV	65	10382
8	м	77	Да	ДВТ	Да	55		64	723

лни е $3,63 \pm 1,06$. Установената разлика в средните стойности на ССИ при пациенти със СТЕРН и проспективната група е статистически значима ($p < 0,0001$). На фиг. 1 са представени основните придружаващи заболявания при пациенти със СТЕРН.

Половината от пациентите със СТЕРН са преживели остър БЕ, а останалата част рецидивиращ БЕ. Четирима са с доказана чрез СТРА масивна БЕ, като при всички тях е проведено лечение с фибринолитик.

Най-важните клинични симптоми, за които съобщават пациентите със СТЕРН са: задух при усилие при всички участници, половината от тях имат задух в покой, болката в гърдите е следващ по относителен дял симптом и при 37,5% има замаяност. Пациентите не съобщават за синкопи. По време на проспективното проучване всички пациенти със СТЕРН провеждат антикоагулантна терапия, половината от тях се лекуват със Sintrom, останалата част с НОАК.

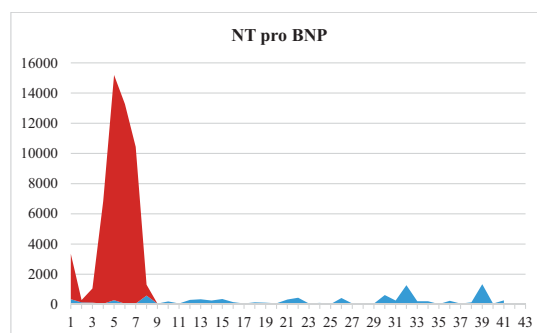


Фиг. 2. Сравнение на оценката дадена от пациентите с mMRC (в синьо) и скала на Borg преди 6MWT(в червено)

Чрез mMRC скалата за оценка на тежестта на задуха, всички пациенти със задух в покой са дали оценка със степен 4, а останалите със степен 2 или 3. Успешно е проведен 6 MWT само при трима пациенти със средна стойност на измината

дистанция 353 метра. На фиг.2 е представено сравнение на двете скали за оценка на диспнеята при пациенти със СТЕРН.

Лабораторното изследване на NT pro BNP установи средни стойности на този биохимичен маркер при пациенти със СТЕРН $6265,38 \pm 5947,07 \text{pg/ml}$. Статистически значимо те са 20 пъти по – високи при пациенти със СТЕРН в сравнение с установените нива на NT pro BNP при пациенти със систолно налягане в $\text{АП} \leq 40 \text{ mm Hg}$ от проспективната група ($p < 0,0001$) (табл.2 и фиг.3).



Фиг. 3. Графика на стойностите на NT pro BNP в проспективна група и група СТЕРН

При пациенти от групата СТЕРН се установява значителна положителна статистически значима корелация между нивата на NT pro BNP и налягането в АП (Pearson Correlation $r = 0,751$; $p = 0,032$), докато при размера на дясната камера корелацията е значителна положителна, но статически незначима (Pearson Correlation $r = 0,688$; $p = 0,199$); тя е негативна значима и също статистически незначима корелация с TAPSE (Pearson Correlation $r = -0,709$; $p = 0,115$). При пациенти от групата СТЕРН се установява значителна положителна статистически незначима корелация между нивата на

Табл. 2. Средни стойности на NT pro BNP в проспективна група и група СТЕРН

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Прспективна група	44	298,3182	451,923	68,12996
СТЕРН	8	6265,3750	5947,069	2102,60667

NT pro BNP и 6 MWT (Pearson Correlation $r = 0,898$; $p = 0,289$) и значителна положителна статистически незначима корелация между нивата NT pro BNP и скалите за оценка на задуха mMRC и скалата на Borg (Pearson Correlation $r = 0,537$; $p = 0,17$).

Дискусия

Повишеното ниво на NT pro BNP е биохимичен маркер за пациенти с клинично неизявена десностранна сърдечна недостатъчност. NT pro BNP идентифицира пациенти с повишен риск от СТЕРН и оценява краткосрочната и дългосрочна преживяемост. Определянето на плазмените му нива дава възможност за мониториране на ефектите от лечение в смисъла на тяхното прогностично значение. NT pro BNP има по - дълъг плазмен полуживот и по - добра стабилност в циркулираща кръв затова се счита за по - достоверен маркер (12). Напоследък има събрани доказателства, че плазменото ниво на NT pro BNP се увеличава пропорционално на степента на ПАХ и дяснокамерна дисфункция.

Klock et al. предлагат неинвазивни маркери за изключване на СТЕРН, които според тях са с висока чувствителност 100% (95% CI 56-100%) и силно възпроизводими. Това са липсата на критерии от ЕКГ за дяснокамерно обременяване и ниски нива на NT pro BNP. Пациентите със съмнение за СТЕРН с една или повече ЕКГ характеристики на ПАХ и повишени нива на NT pro BNP трябва да бъдат подложени на допълнителни диагностични тестове, включително ехокардиография и дясна сърдечна катетеризация. Тези автори считат, че ехокардиографията има 92% чувствителност за доказване на СТЕРН (95% CI 74-99%) (5).

Проучване на Andreassen et al. изследва нивата на NT pro BNP при различни форми на хронична прекапиллярна ПАХ (включително и СТЕРН) като демонстрира, че високите нива на този биохимичен маркер се откриват при симптоматични пациенти. Те са тясно свързани с хемодинамиката и функционалния

капацитет на тези болни, при многовариантен анализ се доказва, че нивото на NT pro BNP е независим предиктор на смъртност и намалява при медикаментозно лечение на тези болни. По - високи изходни плазмени нива на NT pro BNP при пациенти с ПАХ от различни групи са свързани с по - висока смъртност (1).

Според други проучвания NT pro BNP корелира с 6MWT, сърдечният индекс, белодробното съдово съпротивление. Ниво на този биохимичен маркер ≥ 1400 pg/ml идентифицира пациенти с лоша дългосрочна прогноза (2). Ниско плазмено ниво или стабилно понижаване на NT pro BNP в резултат на провеждано лечение може да бъде ценен маркер за успешен контрол на заболяването и терапевтичния режим.

Стойностите на NT pro BNP при пациенти със СТЕРН в нашата група са 20 пъти по - високи от тези при пациенти включени в проспективната група, при които систолното налягане в АП ≤ 40 mm Hg. Според получените от нас резултати нивото на NT pro BNP корелира с ехокардиографските белези за дяснокамерна дисфункция и систолно налягане в АП, а също така корелира и със скалите за оценка на тежестта на диспнеята (mMRC и скала на Borg). Дългосрочната преживяемост при пациенти със СТЕРН корелира със степента на повишение на систолното налягане в АП и деснокамерна дисфункция по време на поставяне на диагнозата.

Шест минутният тест е независим предиктор на оцеляването. Ако неговите резултати са под 250 метра това е свързано с 50% по - висок риск от смърт в следващите 2 год., а при по - добри резултати рискът е 8%. Ниво на NT pro BNP > 350 pg/ml се свързва с 25-40% по - висок риск от смърт в следващите 2 год., докато по ниските стойности са свързани с риск от 10% (3).

Макар и в отделни малко на брой проучвания се публикуват данни за предоперативна оценка на хирургичния риск

при пациенти със СТЕРН чрез нивата на NT pro BNP и 6MWT преди белодробна ендартеректомия и 3 мес. след оперативно. Резултатите показват, че и двата теста корелират добре с хемодинамичните параметри и отговарят на промените в тежестта на заболяването след хирургична операция. NT pro BNP е по – добър индикатор за персистираща постоперативна ПАХ. Той не само корелира с дисфункцията на дясната камера, но също така е чувствителен към промените в белодробното съдово съпротивление следоперативно. Авторите обобщават, че вероятно NT pro BNP ще се окаже полезен при дългосрочно проследяване на пациенти със СТЕРН (11).

Заклучение

Натриуретичните пептиди са маркер за сърдечна дисфункция, но не са специфични единствено за сърдечно съдовите заболявания. Нивото на NT pro BNP корелира положително с повишено систолно налягане в АП, повишено средно налягане в дясната камера и повишено белодробно съдово съпротивление, отрицателна корелация се наблюдава с фракцията на изтласкване на дясната камера. NT pro BNP може да бъде важен прогностичен маркер с клинична значимост при диагностициране и проследяване на пациенти със СТЕРН.

Литература

1. Andreassen A., Wergeland R., Simonsen S. et al. NT Pro BNP as an Indicator of Disease Severity in a Heterogeneous Group of Patients With Chronic Precapillary Pulmonary Hypertension *Am.J.Cardiology* 2006;98:525-529
2. Fijakovska A.,Kurzyrna M.,Torbicki A. et al. Serum NT pro BNP as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension *Chest* 2006,vol.129;Issue 5:1313-1321.
3. Fritz J., Blaiz C., Oudiz R. et al. Baseline and follow up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2 year mortality in pulmonary arterial hypertension *Chest* 2013,vol.143;Issue 2:315-323.
4. Galie N., Hoeper M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
5. Klok F., Tesche C., Rappold L. et al. External validation of a simple noninvasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism *Thromb.Res.*2015 May;135(5):796-801
6. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-2238. 17.
7. Lang M. ,Pesavento R, Bonderman D. et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462–468
8. Leuchte H., El Nounou, Tuerpe J. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131: 402 – 409.
9. Manecke G., Wilson W., Auger W. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary thromboendarterectomy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 9: 189-204
10. Pengo V., Lensing A., Prins M. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
11. Santharalingam J., Goldsmith K., Toshner M. et al. Role of NT pro BNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension Respiratory medicine
2007, vol.101;issue 11:2254-2262.
12. Struthers A., Lang C. The potential
to improve primary prevention in the
future by using BNP/N-BNP as an
indicator of silent 'pancardiac' target
organ damage. Eur Heart J 2007;
28:1678-1682.
13. Warwick G.,Thomas P.,Yates
D. Biomarkers in pulmonary
hypertension Eur Respir J 2008 ;32 :
503 - 512.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Валентина Димитрова
Клиника по пулмология, УМБАЛ „Св.
Марина“, Бул. „Хр.Смирненски 1“,
E-mail valya_70@abv.bg

ЧЕСТОТА НА ЕКСТРАИНТЕСТИНАЛНИТЕ ПРОЯВИ ПРИ IBD ПАЦИЕНТИТЕ В ЕДИН КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР

Георгиева А., А. Атанасова

Key words: *Crohn's disease, ulcerative colitis, extra-intestinal manifestations, prevalence, risk*

Увод

ЕИП при IBD включват почти всички системи в организма, но има такива, които са по-често обхванати като: хемопоеза, мускулно-скелетна система, кожа, очи, хепато-билиарна. За това някои автори наричат IBD системни заболявания с предимно чревна изява. (2)

От наскоро публикувани данни по отношение на хронологичния ред на появата на ЕИП се вижда че, има наличие на ЕИП още преди поставяне на IBD диагноза. (14) В 25,8% от случаите, първата ЕИП е настъпила преди поставяне на диагнозата (средно време 5 мес. преди IBD диагноза; диапазон, 0-25 мес.). В 74,2% от случаите, първата ЕИП се проявява след поставяне на диагнозата (средно, 92 мес.; диапазон, 29-183 мес.).

Някои автори намират че, има пациенти с до 4 различни ЕИП преди IBD диагнозата да е била поставена, и че за 30 години след поставяне на диагноза, 50% от пациентите развиват поне една ЕИП. (1)

Желязодефицитната анемията (ЖДА) е на първо място сред екстраинтестиналните прояви или усложнения. Механизмът на анемията при пациенти с IBD е многофакторен, но недостига на желязо изглежда е най-важната причина. Анемията значително уврежда качеството на живот и променя имунологичния статус и заболяемост, особено по отношение на съпътстващите инфек-

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна

Prevalence of extra-intestinal manifestations in IBD patients in one clinical center

Georgieva A., A. Atanassova

Extra-intestinal manifestations (EIM) in patients with chronic inflammatory bowel disease - IBD may occur before the diagnosis is made. They often require hospital treatment, which, along with the underlying disease, leads to a significantly deteriorated quality of life for IBD patients. The purpose of this study is to investigate the incidence and type of EIM in IBD patients. Material and Methods: Prevalence of EIM, type and number in 310 IBD patients, 160 of which - with ulcerative colitis (UC) and 150 - with Crohn's disease (CD), were studied. Results: In our IBD sample, the patients with EIM were 212 (68.4%); with a significant difference between EIM in patients with UC (50.6%) and CD (87.3%) ($p < 0.001$). Our results show that CD carries a larger risk for the occurrence of EIM ($OR=19,4$ $p < 0.001$). Age over 40 ($OR=1,7$ $p < 0.05$) and activity of the disease ($OR=2,8$ $p < 0.001$) are risk factors amongst IBD patients, especially in those with CD. There was no significant difference in gender and duration of the IBD. Conclusion: The results in our study show that CD, age over 40 and disease activity carry a greater risk for the occurrence of EIM. The combination of the underlying IBD and different EIM requires the involvement of a multidisciplinary team to treat and observe the patients.

ции. (6, 15, 16). Всеки IBD пациент трябва да се тества за анемия.

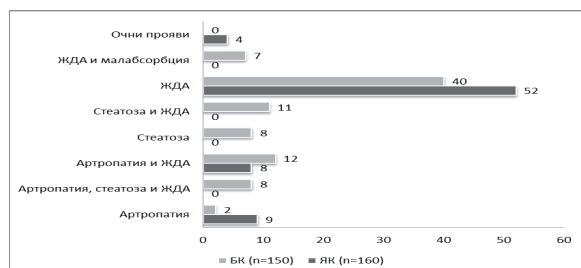
Поради високата честота на извънчревните прояви при възпалителните болести си поставихме за цел да се проучи честотата и вида на ЕИП при пациенти с IBD.

Материал и методи

Изследвана беше честотата, вида и броя на ЕИП при 310 пациента с IBD, от които 160 са с язвен колит (ЯК) и 150 са с болест на Крон (БК). Диагнозата при двете заболявания е поставена базирайки се на клинично-лабораторни, образни, ендоскопски и морфологични критерии. Използвахме Монреалката класификация за ЯК и БК за разпределение на пациентите според обхват на заболяването и форма на протичане. Резултатите са обработени с SPSS v. 20 като се използвани вариационен, сравнителен (χ^2), корелационен анализи и анализ за оценка на риска (OR).

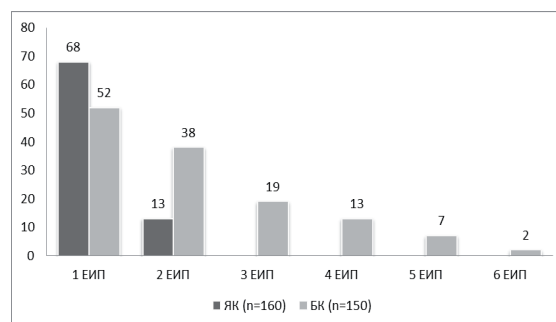
Резултати

В нашата извадка IBD пациентите с ЕИП са 212 (68,4 %), като беше намерена сигнификантна разлика между ЕИП при пациентите с ЯК (50,6%) и тези с БК (87,3 %) ($p < 0,001$). На фиг. 1 са представени най-често срещаните се ЕИП при IBD пациентите. В нашата извадка като самостоятелна изява най-честа е желязодефицитната анемия, а в комбинация най-често се срещат IBD асоциираната артропатия (IBDAA) и ЖДА. IBDAA самостоятелно и в комбинация с други ЕИП се среща при 13,10 % от пациентите с ЯК и 32,70 % при пациентите с БК, съответно честотата на ЖДА е 40,0 % за ЯК и 77,30 % за БК.



Фиг. 1. Най-чести ЕИП при ЯК и БК

Резултатите ни показват, че БК носи по-висок риск за появата на ЕИП (OR=19,4 $p < 0.001$). При пациентите с ЯК, ЕИП достигат до максимум 2 при един пациент, докато при пациентите с БК се срещат и такива, които имат и шест ЕИП едновременно (фиг.2).



Фиг. 2. Брой ЕИП при един IBD пациент

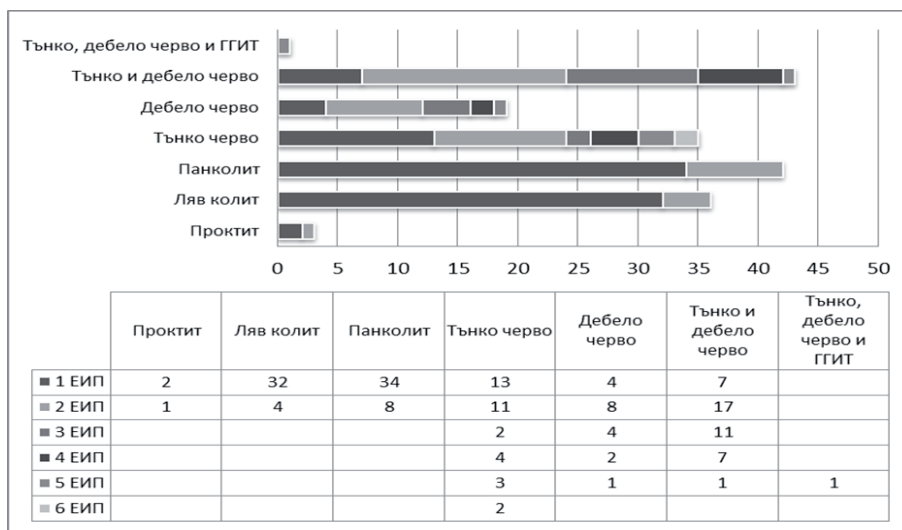
Резултатите от фиг. 2 показват наличието на сигнификантна разлика в броя на ЕИП при двете заболявания ($p < 0,001$), като беше намерена и значителна зависимост между броя на ЕИП при един пациент и вида на IBD ($r=0.532$ $p < 0.001$).

Възрастта над 40 г. (OR=1,7 $p < 0.05$) и активността на заболяването (OR=2,8 $p < 0.001$) се очертават като рискови фактори сред IBD пациентите, особено при БК. С нарастване на възрастта се увеличава броя на ЕИП. Подобна тенденция се наблюдава и по отношение на активността на заболяването.

Изследването на броя на ЕИП при един пациент според обхвата на заболяването показва наличието на съществена разлика ($p < 0,001$), като при ЯК най-голям брой ЕИП има при пациентите с панколит, докато за БК е комбинацията тънко плюс дебело черво (фиг. 3).

Беше намерена и значителна корелационна зависимост между обхвата на заболяването и броя на ЕИП при един пациент ($r=0.637$ $p < 0.001$).

Не се доказа съществена разлика по отношение на пола и продължителността на IBD. При пациентите с БК с възпалителна форма на протичане беше констатирана най-висока честота на ЕИП и с



Фигура 3. Брой ЕИП при един пациент според обхвата на заболяването

най-голям брой ЕИП на един пациент (85 пациента, с до 6 ЕИП едновременно), докато при пенетриращата форма честотата и броя на ЕИП е най-нисък (9 пациента, с до две ЕИП едновременно). Стриктуриращата и едновременно стриктурираща и пенетрираща форма на протичане показва същата тенденция, както при пациентите с възпалителната форма относно честота и брой на ЕИП.

Дискусия. ЕИП при IBD имат честота в диапазона от 6% до 47%. Множествените ЕИП могат да възникнат едновременно, както и наличието на една ЕИП повишава риска от развитието на други ЕИП. При изследване на базата на данни от проучване на кохорта от швейцарски IBD пациенти, 25% от ЕИП-засегнати пациенти с IBD имат комбинация от няколко ЕИП (най-често до 5 вида). (13) Близко 36% от пациентите с ХБВЧ имат поне една, а 25% повече от една ЕИП. (4, 8, 17) Резултатите от нашето изследване показват, че 34,60% от пациентите с БК имат поне една ЕИП, докато тези с ЯК са 42,50%. Тези резултати са съпоставими с данните на другите автори.

Честотата на засягането на опорноставния апарат варира от 4% до 23%. (10) Периферните артралгия/артрит при пациенти с IBD, за разлика от други специфични форми на артрит, като ревматоиден артрит или псориазичен артрит,

показва малко или никакво разрушаване на ставите. Класически се представя като серонегативна артралгия/артрит (12), като засяга 5% до 10% от пациентите с ЯК и 10% до 20% от пациентите с БК. (9). Резултатите от нашите анализи показват, че честотата на IBD асоциираната артропатия е значително по-висока от данните на цитираните автори.

При пациенти с IBD се срещат множество очни усложнения. Честотата им варира от 4% до 12%, а с според някои и до 40%, без различия между ЯК и БК (5, 7), докато в нашето проучване очните прояви бяха диагностицирани основно при пациенти с ЯК.

Истинската честота на стеатоза при IBD не е ясна. Lakatos и et al. намират стеатоза в 9,4% от пациентите с ЯК и в 19,3% при тези с БК. Други автори съобщават за стеатоза в 39,5% при БК и 35,5% при пациенти с ЯК. Като степента на стеатозата на черния дроб не е свързана с локализацията, продължителността, и активността на заболяването, или вида на използваните медикаменти. (3, 7) В нашето изследване стеатозата е третата по честота ЕИП, която в по-високата си степен се среща в съчетание с друга ЕИП, предимно ЖДА и IBD асоциираната артропатия.

Заклучение

Резултатите в нашето проучване показват, че от двете заболявания БК, възрастта над 40 г. и активността на заболяването носят по-голям риск за поява на ЕИП. С най-висока честота на ЕИП, самостоятелно или в комбинация са ЖДА, IBD асоциираната артропатия и стеатозата. Комбинацията от основното IBD заболяване и различни ЕИП изисква включването на мултидисциплинарен екип, който да осъществява лечението и проследяването на пациентите.

Литература

1. Стойнов С., В.Герова, В.Наков, Н.Цолова”Пробиотици при някои чревни заболявания. Клинично изпитване на препарата Ентеросан”, Българска хепатогастроентерология, кн.2-Г. 2001,7-20
2. Ardizzone S. , Puttini P. S., Cassinotti A. , Bianchi Porro G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Digestive and Liver Disease 40S (2008) S253–S259
3. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. J Clin Gastroenterol 2003;36:417–20
4. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. Cancer. 2001;91:854–862
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a populationbased study. Am J Gastroenterol 2001;96:1116–22
6. Farmer KC, Phillips RK. True and false large bowel obstruction. Baillieres Clin Gastroenterol 1991; 5:563-585
7. Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. World J Gastroenterol 2003;9:2300–7
8. Levine J. S. and Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology & Hepatology Volume 7, Issue 4 April 2011
9. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn’s disease revealed by a metagenomic approach. Gut 2006; 55:205–11
10. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut 1998;42:387–91
11. Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep 2003;5:512–7
12. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 1991;324(2):84-88
13. Singh S, Kumar N, Loftus EV Jr, Kane SV. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. Inflamm Bowel Dis. 2013 Mar-Apr. 19(4):864-72
14. Smythies LE et al. (2005) Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. J Clin Invest 115: 66–75
15. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn’s disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2002; 123(1): 33-40

16. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4): CD000301
17. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:307-27

Адрес за кореспонденция:

Д-р Августина Георгиева,
Варна, бул. Христо Смирненски
1, ет. 11, Клиника по
хепатогастроентерология
УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД - Варна
E-mail: avgustina_dobreva@yahoo.com

ЧЕСТОТА НА ХЕПАТИТ В ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ, В ЕДИН КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР

Банова-Чакърова С., И. Иванова, А. Атанасова, И. Коцев

Key words: *liver cancer; hepatocellular carcinoma; chronic hepatitis B; risk factors*

Увод

Най-честият първичен рак на черния дроб е хепатоцелуларния карцином (ХЦК). Всяка година в България се откриват между 450-580 нови случаи на ХЦК, като честотата му се изчислява на 15-16/100 000. (1) Заболяването се развива основно на базата на подлежащо чернодробно увреждане. В над 80% от случаите е установен хроничен вирусен хепатит В и/или С, достигнал фазата на чернодробна цирроза.(2)

Цел

Целта на настоящото ретроспективно проучване е да проследим случаите на ХЦК, да установим рискови фактори за поява на заболяването, сред преминалите през клиниката пациенти.

Материал и методи

За постигане целта на нашето изследване са проследени преминалите през клиниката пациенти, на които е поставена диагноза „Хепатоцелуларен карцином“. За периода 2005-2015г са преминали 14 436 пациента с хронично чернодробно заболяване, като при 222 се открива първичен чернодробен рак (1,5%). В хода на изследването е използван стандартен клиничен метод: анамнеза, физикален преглед, демографски данни, оригинален въпросник, абдоминална ехогра-

*Клиника по гастроентерология
хепатология и хранене,
УМБАЛ Св. Марина, гр. Варна*

The incidence of Hepatitis B in patients with hepatocellular carcinoma, in a clinical center

*Banova-Chakarova S., I. Ivanova,
A. Atanasova, I. Kotsev*

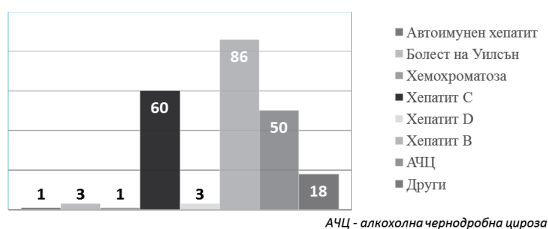
INTRODUCTION: *The most common primary liver cancer is hepatocellular carcinoma (HCC). Every year, between 450 and 580 new cases of HCC are found in Bulgaria and its incidence is estimated at 15-16 / 100,000. (1) The majority of patients develop on the basis of underlying liver damage - over 80% patients are diagnosed with chronic viral hepatitis B and / or C. (2). OBJECTIVE:* *The aim of this retrospective study is to trace HCC cases over a period - 2005-2015 year, to establish demographic and age distribution and to identify the main risk factors for the emergence of HCC. MATERIAL AND METHODS:* *For this purpose, 222 patients with HCC were traced. Diagnosis is based on laboratory, imaging and histological examinations. RESULTS:* *The distribution of patients by gender is 159 males vs 63 women. The mean age at diagnosis is 60 years \pm 12. The majority of investigated had chronic viral hepatitis B of 40% and those with delta antigen were 4. In 79% of patients, chronic hepatitis is in the stage of cirrhosis - 60% decompensated. The duration of the B infection prior to malignancy is an average of 18 years. CONCLUSION:* *Hepatitis B virus viral etiology is predominant in HCC patients. These results point to the need to develop screening programs, early diagnosis and etiological treatment to prevent malignancy in chronic viral hepatitis.*

фия. За определяне вида на установените огнищни чернодробни лезии допълнително са извършени контрастно-усилена ехография (КУУЗ) и/или компютър томография (КТ) и магнитно резонансна томография (МРТ). Диагнозата е потвърдена хистологично чрез тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) и/или tru-cut биопсия, под ехографски или скенерграфски контрол. За оценка стадия на заболяването са използвани следните класификации: Child Pugh (за определяне тежестта на чернодробната цироза, ако има такава), Барселонска класификация за чернодробен рак (BCLC) за определяне тежестта и терапевтичния подход при пациентите с ХЦК.

При анализа на получените данни е използван пакет за математическо-статистическа обработка SPSS v 17.0.

Резултати

От проследените 222 пациента с ХЦК, с хроничен хепатит В са 40% (n=86). Разпределението на пациентите според подлежащите чернодробни заболявания е показано на фигура 1.



Фиг. 1. Хронични чернодробни заболявания при пациенти с ХЦК. (n=222)

От тези лица 90% (78) са мъже и 10% (8) са жени. Средната възраст при поставяне на диагнозата в проследената кохорта е 60+/-8 години, като минималната възраст за жените е 60, а за мъжете 44 години.

При всички пациенти с хроничен хепатит В и ХЦК е установен положителен HbsAg, HbeAg е позитивен при двама (1%). Ко-инфекция HBV + HDV хепатит - 4% (n=4), а ко-инфекция HBV + HCV хепатит - 4% (n=4). При 75 % от пациенти-

те с изследвана вирусна репликация HBV DNA > 2 000 UI/ml. Давността на хроничния хепатит В преди малигнизацията е 18 години.

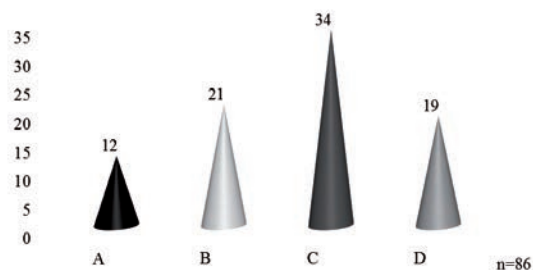
В изследваната кохорта преобладават пациентите с чернодробна цироза – 79% (67), 80% (53) от тях са с белези на декомпенсация – асцит, чернодробна енцефалопатия.

Установени са следните придружаващи заболявания: Захарен диабет – 43% (n=36), метаболитен синдром – 17% (n=14), НАСХ – 14% (n=12).

За оценка тежестта на заболяването и определяне на терапевтичното поведение при пациентите са изследвани хематологичните, биохимичните и коагулационни показатели. Резултатите на част от тях са показани на таблица 1.

При диагностицирането на чернодробния рак са извършени следните образни изследвания: абдоминална ехография (86), КУУЗ (58), КТ (73), МРТ (7), ПЕТ/КТ (5). Освен образен метод при 59%(51) от случаите е извършена и хистологична верификация чрез ТАБ (тънкоиглена аспирационна биопсия), tru-cut биопсия, извършени под ехографски или рентгенов контрол.

На базата на проведените лабораторни и образни изследвания заболяването е оценено чрез BCLC (Барселонска класификация на чернодробния рак) и Child Pugh (при случаите с подлежаща чернодробна цироза).



Фиг. 2. Разпределение според Барселонска класификация за чернодробен рак.

Табл. 1. Лабораторни показатели.

ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ		
Показател	Средна стойност	Извън норма %
АСАТ, IU/ml	104 ±121.8	46
АЛАТ, IU/ml	66 ±70.4	38
ГГТ, IU/ml	191 ±275.5	65
Алкална фосфатаза, IU/ml	231 ±401.7	43
Холинестераза, IU/ml	3951 ±2734	44
Общ билирубин, mcg/l	40 ±39	47
Албумин, g/l	30 ±11	55
Протомбинов индекс, %	69 ±22	23
Алфа фетопротеин, ng/ml	405 ±135	81

Въз основа на стадия на заболяването, локализацията на процеса и общото състоянието на пациентите е проведено следното лечение: оперативно, включва лява/дясна хепатектомия, лобектомия – 8%; локорегионална терапия (трансартериална аблация, трансартериална хемоемболизация, радиочестотна аблация) – 12%; системна химиотерапия -60%, палиативни грижи – 20% .

Дискусия

При нашето изследване се установи, че при пациентите с хепатоцелуларен карцином превалира инфекцията с хепатит В. Приема се, че носителите на HBV вируса имат от 5 до 15 пъти по-голям шанс да развият ХЦК в сравнение с останалата популация. (3) В нашата кохорта преобладават мъжете на средна възраст. Според няколко проучвания в Тайланд мъжкият пол повишава риска за развитие на ХЦК, поради високите нива на андрогенни хормони, като съществува положителна връзка между високите нива на тестостерон и появата на ХЦК.(3) При поставяне на диагнозата повечето лица са в стадий на чернодробна цироза. Смъртността при тази група е 44 пъти по-висока, в сравнение със случаите без чернодробна цироза.(4) Това обяснява и факта,

че по-голяма част от пациентите са в напредналите стадий на заболяването – С и D по BCLC (фигура 2).

В изследваната кохорта се установява висока вирусна репликация – при 75% HBV DNA>2 000 IU/ml; голяма давност на HBV инфекцията – 18 години и липса на проведена антивирусна терапия (75%). Ahmed Abdalla et al приемат, че горните фактори оказват влияние на развитието на ХЦК.(5)

При повече от половината от пациентите се установява нарушения в метаболизма и обмяната. Захарният диабет повишава риска от развитие на ХЦК от 2,5 до 4 пъти, в сравнение с тези без захарен диабет.(6) Освен това заболяването действа като промотор за развитието на ХЦК и също влошава прогнозата за изхода от заболяването.(5)

Съвкупността от изброените „лоши“ прогностични маркери обяснява, защо голяма част от нашите пациенти попадат в стадий С и D по BCLC. Този етап на заболяването не позволява провеждането на радикални лечебни методи, поради това и малка част от нашите пациенти са оперирани.

Заклучение

В нашия клиничен център се установи, че при пациентите с ХЦК преобладава хепатит В-вирусната етиология. Напредналият стадий на заболяването, в който са основната част от пациентите при поставяне на диагнозата и напредъка в етиологично лечението на хроничните хепатит и ранната диагностика на чернодробния рак налагат проследяване на този рисков контингент и изготвяне на програми за превенция на малигнизацията при хронични вирусни хепатити.

Литература

1. Григоров Н. Първичен чернодробен рак. Healthbg. 2013;2:10-3.
2. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
3. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology. 2007;132(7):2557-76.
4. Thiele M, Gluud LL, Fialla AD, Dahl EK, Krag A. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naive hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. PloS one. 2014;9(9):e107177.
5. abdalla A, Al-shaymaa Darwish, Elbanhawy R, Ghouraba A. Hepatocellular carcinoma: An overview of disease epidemiology and risk factors. International Journal of Allied Medical Sciences and Clinical Research (IJAMSCR). 2014;2(3):205-9.
6. Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, et al. Diabetes mellitus and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Japanese journal of clinical oncology. 2014;44(10):986-99.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Соня Банова
 гр. Варна, бул. Христо Смирненски №1,
 МБАЛ „Св. Марина“, ет 11, Клиника
 по гастроентерология хепатология и
 хранене; e-mail: s_banova@abv.bg

ТОКСИЧЕН ХОЛЕСТАТИЧЕН ХЕПАТИТ, ИНДУЦИРАН ОТ ACITRETIN ПРИ ПАЦИЕНТ С ПСОРИАЗИС - КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Ганчева Д.^{1,2}, С. Банова¹, Л. Грудева¹, И. Коцев¹

Key words: *Acitretin, toxicity, cholestatic hepatitis, psoriasis*

Въведение

Хроничната употреба на витамин А предизвиква тоскични прояви, което ограничава неговата терапевтична полза. Въпреки това, дериватите на витамин А все още се използват за лечение на кератинизиращи заболявания.

Etretinate е първият синтетичен ретиоид, използван за лечение на псориазис. Той е потенциален тератоген с дълъг полуживот (120 дни). Понастоящем е заменен от неговия основен метаболит *Acitretin*, с полуживот само 50 часа. *Acitretin*, като повечето ретиоиди, може да доведе до повишени аминотрансферази и е причина за случаи на остро чернодробно увреждане, което може да бъде тежко, дори фатално (2,5,6). По-малко позната е холестатичната увреда, проявена чрез повишена активност на гамаглутамилтрансферазата (ГГТ) и на алкалната фосфатаза (АФ) (6,9,11).

Клиничен случай

Представяме пациентка на 60 години, постъпваща в Клиниката по хепатогастроентерология с оплаквания от тежест и болка в епигастриума предимно след нахранване, гадене, без повръщане. С псориазис от над 40 години, усложнен

Клиника по хепатогастроентерология¹, УМБАЛ „Света Марина“, Катедра по физиология и патофизиология², Медицински университет, Варна

Toxic cholestatic hepatitis induced by *Acitretin* in a patient with psoriasis - a clinical case

Gancheva D., S. Banova, L. Grudeva, I. Kotzev

*Aromatic retinoids are highly effective in the treatment of severe psoriasis. We present a female patient at age 60, admitted to the Clinic of Gastroenterology with an upper-dyspeptic syndrome. She was with psoriasis for over 40 years with severe debilitating psoriatic arthritis over the last 10 to 12 years - multiple localization, treated with NSAIDs, corticosteroids, methotrexate, cyclophosphamide. Generalized psoriatic erythroderma, severe deformation of the joints of the hands were observed upon admission. Mild iron deficiency anemia - hemoglobin 110 g / L, serum iron 6.7 μmol / L, high C-reactive protein, normal aminotransferases, highly elevated activity of cholestatic enzymes - GGT 573 IU / L, AF 1186 IU / L and insignificant conjugated hyperbilirubinaemia (total bilirubin 27 / direct 14 μmol / L) were found. Abdominal ultrasound showed hepatomegaly without steatosis, lack of splenomegaly. Upper endoscopy established chronic erythemo-exudative gastritis. After rheumatologist's consultation, treatment with *Acitretin* was discontinued and therapy of psoriasis continued with a corticosteroid (*medrol*). Because of cholestatic drug induced hepatitis *ursodeoxycholic acid* treatment (*Ursofalk*) was started. Favorable dynamics in laboratory tests was recorded. Conclusion. *Acitretin*-induced hepatotoxicity is a rare undesirable adverse effect of this drug and occurs more frequently as a cytolytic and, less commonly - cholestat-*

ic type. Patients undergoing such therapy require the aminotransferases and cholestatic enzymes monitoring with a view to timely treatment of drug hepatitis.

през последните 10 – 12 години от тежък инвалидизиращ псориаз артрит – множествена локализация. Лекувана е с НСПВС, кортикостероиди, метотрексат, циклофосфамид. От около една година провежда лечение с *Neotigason (Acitretin)* 25 mg дневно. През годините са регистрирани стомашни и пилоробулбални язви и обструкция на изхода на стомаха, както и желязодефицитна анемия. Приема непрекъснато инхибитор на протонната помпа.

При постъпването се установява генерализирана псориазична еритродермия и тежка деформация на ставите на ръцете. От изследванията е налице лекостепенна желязодефицитна анемия – хемоглобин 110 g/L, серумно желязо 6,7 $\mu\text{mol/L}$, висок С-реактивен протеин, нормални аминотрансферази и силно повишена активност на холестазиите ензими – ГГТ 573 IU/L, АФ 1186 IU/L, незначителна конюгирана хипербилирубинемия (общ билирубин 27, директен 14 $\mu\text{mol/L}$). Серологичните маркери за вирусен хепатит А, В, С, Е са негативни. Изследваните автоантитела – антимитохондриални, антигладкомускулни, антинуклеарни, чернодробно-бъбречни микрозомални и антинеутрофилноцитоплазмени също са отрицателни.

Абдоминалната ехография показва хепатомегалия без стеатоза, липсва спленомегалия. Фиброгастроскопията установява хроничен еритемо-ексудативен гастрит, Нр (-) отрицателен.

След консулт с ревматолог е обсъдена възможността за медикаментозно индуциран хепатит и е преустановено лечението с *Acitretin*. Терапията на псориазиса е продължена с кортикостероид - медрол – в началото 20 mg дневно, с постепенно намаляване под контрола на ревматолог. Предвид изразената холестаза приемаме, че се касае за токсичен медикаментозен холестатичен хепатит, предизвикан от приемания медикамент *Neotigason (Acitretin)*. Във връзка с това е започнато лечение с урзодезоксихолева киселина (*Ursofalk*). Контролните изследвания в следващия месец регистрират благоприятна динамика в лабораторните показатели, с трайна тенденция към понижаване на холестазиите ензими (табл.1). По-нататъшното лечение на псориазиса и проследяване продължи в амбулаторни условия.

Обсъждане

Известно е, че ретинол (витамин А) е важен за нормалния растеж и диференциация на епитела, въпреки че механизмът на този ефект още не е установен. Ретинолът и ретиноевата киселина могат да противодействат на хиперкератозни и метапластични кожни промени. Тези ефекти обаче обикновено се получават само при дози, свързани със значителна локална или системна токсичност (1). Черният дроб е основното място на

Дата	АСАТ	АЛАТ	ГГТ	АФ	Общ билирубин	Директен билирубин
01.06.2015	25	31	523			
05.06.2015	27	33	573	1186	27	14
10.06.2015			523	1141		
18.06.2015			398	461		
25.06.2015	27	35	250	321	22	12

Таблица 1. Динамика на чернодробните показатели.

съхранение на витамин А. Натрупването продължава до настъпване на патологично чернодробно състояние (8). Проучванията показват връзката между хроничната употреба на витамин А и ретиноидите и костната загуба, която може да доведе до остеопороза. Известни са и нарушенията в липидния профил. От особено значение е тератогенният ефект на всички ретиноиди (4,1,9). Повишеният прием на витамин А потиска невrogenезата, водейки до нарушения в контрола на движенията, както се наблюдава при болестта на Паркинсон. Намалява способността за обучение в поведенчески задачи и индуцира тревожно поведение в експериментални животни (8). Трябва с внимание да се прилага при индивиди с фамилен анамнез или вече засегнати от невродегенеративни заболявания (като болест на Паркинсон, болест на Алцхаймер) (7).

Витамин А и неговите деривати имат потенциална способност за негативно взаимодействие с биологичните мембрани, събитие, което може да доведе до органелен стрес – митохондриална дисфункция – набъбване на митохондриите, нарушена организация на мембраната, клетъчна апоптоза или некроза.

Всички ретиноеви киселини предизвикват преходна мембранна пропускливост и нарушена структура, което се проявява с набъбване и липидна пероксидация на митохондриалните мембрани (7,12). Водят до повишаване на супероксидните кислородни радикали и индуцират апоптозата. Тези данни показват част от механизма, чрез който ретнолът и ретиноидите могат да задействат клетъчната смърт, благоприятствайки изтичане на електрони от митохондриите (биоенергетичен дефицит), което води до повишено образуване на свободни радикали (7,12).

Може да се предположи, че в експериментален модел на добавка на витамин А, митохондриите са биологичният източник на H_2O_2 и този ефект е свързан с ок-

сидативния стрес. Възможното увеличено образуване на H_2O_2 повишава нивото на ензима, който консумира редуцирания глутатион (GSH). Чрез повишеното консумиране на GSH се улеснява H_2O_2 прооксидантния сигнал (7,8).

Подобни са ефектите, предизвикани от лечението със синтетичния ретиноид *Acitretin* върху митохондриалната функция (8,12).

Способността на ретиноидите да предизвикват митохондриална дисфункция и клетъчна смърт е използвана фармакологично за лечение на някои форми на акне, на прориазис, други папулосквамозни дерматози, кожен Т-клетъчен лимфом, както и на някои видове рак – сквамозноклетъчен и базалноклетъчен рак (т.е. немеланомен кожен рак)(4,7).

Acitretin е ароматен ретиноид и главен метаболит на *etretinate*. Лечението с него е свързано с абнормни чернодробни тестове в около 1/3 до 1/2 от пациентите – леко повишени АСАТ, АЛАТ, АФ и директен билирубин (3). Значително повишение и токсичен хепатит се наблюдава само в около 1,5 до 5% от пациентите (2,5,10). Съществуват клинични наблюдения върху пациенти, лекувани с *acitretin*, на които е извършвана чернодробна биопсия преди и след края на лечението. Установено е, че без промяна в морфологията са 59%, подобрение е регистрирано в 24% от биоптатите. Влошаване в чернодробния биопсичен статус е отчетено в 17%, като повечето промени са били леки (10,13). Описани са и случаи на прогресиране на чернодробното увреждане от остър токсичен хепатит, към фиброза и формирана чернодробна цироза, морфологично потвърдени (5,6).

Отклоненията на чернодробните показатели по цитолитичен тип са добре познати и описани. По-рядко и по-малко познато е холестатичното чернодробно увреждане, предизвикано от ацитретин (2,4,6,11), какъвто е докладваният случай. При нашата пациентка се регистрираха завишени стойности само на холес-

тазните ензими ГГТ и АФ и незначителна директна хипербилирубинемия. Описани са случаи на холестатичен хепатит, предизвикан от *etretinate*, биопсично потвърден. Проучвания показват, че *acitretin* може да претърпи ре-естерификация до *etretinate*, който да предизвика продължителна хепатотоксичност. Механизмът на чернодробното увреждане не е напълно уточнен. Предполага се, че е идиосинкратичен, подобно на други лекарствено индуцирани хепатити, свързан с повишен пермеабилитет на митохондриалната мембрана (7,12) и може да предизвика широк спектър от чернодробно засягане с различни форми на чернодробно увреждане (6).

Заклучение

Предвид широкия спектър на токсичност, приложението на витамин А или неговите производни (ретиноидите) изисква подходящ подбор на пациенти, внимателна оценка на отношението риск/полза и периодичен контрол на клиничния отговор и лабораторните тестове, тъй като тези молекули регулират клетъчния цикъл и клетъчната съдба (оцеляване или смърт). Техните токсични ефекти също могат да доведат до необратимо увреждане (4,7,8,12).

Acitretin-индуцираната токсичност е рядък ефект на този медикамент и се проявява по-често по цитолитичен тип и порядко с холестазна констелация. Трябва да се има предвид при пациенти, провеждащи такава терапия, с оглед мониториране на аминотрансферази, холестазни ензими и билирубин и своевременно лечение на медикаментозния хепатит. Престановянето на медикамента е задължително. Лечението с урзодезоксихолева киселина (*Ursofalk*) води до благоприятно повлияване на холестазата.

Книгопис

1. Neotigason. Кратка характеристика на продукта. 05. 2017.
2. Acitretin. LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. US National Library of Medicine. <https://livertox.nih.gov/Acitretin.htm>.
3. Acitretin Side Effects. [https:// www.drugs.com](https://www.drugs.com).
4. David M, Hodak E, Lowe NJ. Adverse Effects of Retinoids. Med Toxicol Adverse Drug Exp., 3, 1988, N 4, 273-288. <https://doi.org/10.1007/BF03259940>.
5. Ditzhuijsen TJM, Haclst UJGM, Dooren-Greebe RJ, Kerkhof PCM, Yap SH. Severe hepatotoxic reaction with progression to cirrhosis after use of a novel retinoid (acitretin). J Hepatol, 11, 1990, N 2, 185-188.
6. Kreiss C, Amin S, Nalesnik MA, Chopra K, Shakil AO. Severe Cholestatic hepatitis in a Patient Taking Acitretin. Am J Gastroenterol, 97, 2002, N 3, 775-776.
7. Olivera MR. Vitamin A and Retinoids as Mitochondrial Toxicants. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2015, June 2015, 1-13. doi: 10.1155/2015/140267.
8. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. Am J Clin Nutr, 83, 2006, N 2, 191-201.
9. Retinoids (Acitretin [Soriatane]). RDS. www.rheumaderm-society.org/retinoids/.
10. Roenigk HHJr, Callen JP, Guzzo CA, Katz HI, Lowe N, Madison K, et al. Effects of acitretin on the liver. J Am Acad Dermatol, 41, 1999, N 4, 584-588.
11. Sauder MB, Cheung L, Beecker J. Acitretin-Induced Hepatitis: When to Monitor Cholestatic Enzymes. J Cutan

- Med Surg.,19, 2015, N 2, 115-120. Epub 2015 Mar 11.
12. Silva FS, Ribeiro MP, Santos MS, Roch-Pereira P, Santos-Silva A, Custódio JB. Acitretin affects bioenergetics of liver mitochondria and promotes mitochondrial permeability transition: potential mechanism of hepatotoxicity. Toxicology, 2013, N 306, 93-100. doi: 10.1016/j.tox.2013.01.020. Epub 2013 Feb 4.
13. Soriatane (Acitretin). www.rxlist.com/soriatane-drug.htm.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Диана Ганчева, дм
Клиника по
хепатогастроентерология, УМБАЛ
„Света Марина“, Варна, Бул. „Христо
Смирненски“ 1, 9010 Варна
E-mail: Diana.Gancheva@му-varna.bg

МОНИТОРИРАНЕ НА ПАЦИЕНТ СЛЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ЧЕРЕН ДРОБ “THE NEVER ENDING STORY (JOB)”

Йорданова В.

Key words: *Direct-acting antivirals. Immunosuppressive therapy. Recurrent HCV infection. Liver transplantation*

Въведение

Първата успешна чернодробна трансплантация (ЧТ) е направена през 1967 г. в САЩ от Thomas Starzl и неговия екип, а само година по-късно и в Европа. Всички предишни опити за трансплантация на черен дроб са били неуспешни. Това настройва медицинското общество срещу тази операция, смятайки я дори за невъзможна, въпреки че бъбречни трансплантации успешно се извършват от 1950 г.

Оттогава ЧТ търпи бурно развитие, за да се превърне от експериментална в стандартна терапевтична процедура при остра и хронична чернодробна недостатъчност от всякаква етиология, с извършени досега около 100,000 трансплантации. Само в САЩ годишно се извършват около 5000 ЧТ.

Първият успешно трансплантиран пациент на Thomas Starzl е 18 - месечно момче с хепатобластом, живял е само 1 година след ЧТ и е починал от рецидив на онкологичното заболяване. В наши дни, 1 - годишната и 5 - годишната преживяемост на пациентите достигна 90% и 80%, респективно (2). Този забележителен успех до голяма степен се дължи на усъвършенстваните имunosупресивни режими.

Повечето пациенти преживяват успешно самата оперативна интервенция,

Болница „Лозенец“ - гр. София

Medical Management of the Liver Transplant Recipient “The never ending story (job)”

V. Yordanova

*In last 50 years liver transplantation (LT) has evolved from an experimental procedure to a definitive treatment option. Following LT, 1-year and 5-year patient survival rates approach 90% and 80%. Immunosuppression took a great part in the dramatic improvement. An overwhelming majority of patients survive the operation per se but face long-term challenges including side effects of immunosuppressive therapy. A significant number of recipients are also threatened by disease recurrence. Cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV) is the leading indication for LT. If left uncured before LT, HCV infection universally recurs. Since 2014 direct-acting antivirals (DAAs) are successfully used. **Aim:** To illustrate the difficult process of patient management after LT. **Material and method:** A 50-year-old male patient underwent LT for ESLD secondary to HCV infection. Nine months later a recurrent HCV infection was diagnosed. **Result:** The patient was successfully cured from recurrent HCV infection two years after LT. During the antiviral therapy with Exviera and Viekirax, he also survived a Tacrolimus intoxication. The patient now (3 year after LT) is doing well. **Discussion:** With long-term survival after LT having become the rule, the care for medical problems potentially arising over time in the liver transplant recipient has gained increasing importance. Uncured HCV chronic infection causes reinfection and decreased graft survival. **Conclusion:** Most*

liver allograft recipients require life-long follow-up with goal to diagnose and treat complications early enough. The success of liver transplant is measured equally by the short- and long-term survival.

но в посттрансплантационния период се изправят пред нови и специфични здравословни проблеми.

Имуносупресивните (ИС) медикаменти, от една страна предпазват чернодробния алографт от отхвърляне, но от друга страна повишават риска у реципиента от поява на различни усложнения - диабет, хиперлипемия, атеросклероза, ХБН или de novo малигнена болест (7). Освен това, голяма част от трансплантираните са заплашени от рецидив на старата болест в новия черен дроб (8).

През последните 15 години водещата индикация за ЧТ в Европа и Северна Америка е цирозата, дължаща се на хронична хепатит С вирусна (HCV) инфекция. Ако HCV инфекцията не е излекувана преди ЧТ, чернодробният графт неизбежно се реинфектира (1). Пациентите с рекурентна HCV инфекция имат ограничени терапевтични възможности. От 2014 година успешно се лекуват с директно - действащи антивирусни средства (DAAs).

Цел

Да се илюстрират трудностите в мониторирането на пациент след ЧТ.

Пациент и метод: Представеният пациент е 50 годишен мъж, претърпял ЧТ от трупен донор през юли 2014 година по повод краен стадий чернодробно заболяване (ESLD) с HCV етиология. Десет месеца по-късно се установява рекурентна HCV инфекция в графта.

Болният е познат на клиниката от октомври 2013 година (ИЗ:№ 4146/2013 година) когато вече е с декомпенсирана чернодробна цироза (Child C; MELD 16), HCV (+), варици на хранопровода IV стадий (лигирани ендоскопски), оточно - ас-

цитен и анемичен синдром. Налице е съпътстващ захарен диабет тип 2 с давност от 2001 година, а от 2011 година е на лечение с инсулин. Метаболитният контрол е незадоволителен с кръвна захар на гладно често пъти до 15 - 20 mmol/l и с налични усложнения (диабетна полиневропатия, ретинопатия, нефропатия). Отрича тютюнопушене и консумация на алкохол.

Лабораторните изследвания показват: хипоалбуминемия, хипербилирубинемия, компрометирана коагулация и други типични за цироза изменения (табл. 1).

Табл. 1. Лабораторни изследвания преди ЧТ.

Дата	2014г
Hb	107
RBC	3,4
WBC	5,7
PLT	160
Creat	103
Uric	260
K+	4,5
AST	50
ALT	114
GGT	54
TP/alb	61/24
Bill	61/37
INR	2,0
Chol	1,3

Вирусни маркери: HBsAg (-); anti-HBcor-total (+); HBV DNA (-); HIV 1,2 (-); Anti-HCV (+); До момента не е изследвана HCV RNA, не е генотипизиран и не е лекуван с противовирусни медикаменти. Авансиралото чернодробно заболяване (ESLD) при болния прави невъзможно провеждането на противовирусно лечение с Interferon + Ribavirin, единственото налично в България през 2013 година. Поради изчерпани консервативни възможности за лечение, той е включен в листата на чакащи за чернодробна трансплантация. През следващите 6-8

месеца настъпва влошаване в състоянието на болния с развитие на резистентен оточно - асцитен синдром, задълбочаваща се енцефалопатия с преход към прекома. На 04.07.2014 година е трансплантиран по витални индикации. Последва тежък ранен постоперативен период с масивни кръвоизливи в коремната кухина, неколкостепенни релапаротомии, компретирано кръвоснабдяване на графта, системни инфекции и др. След първите критични 6 месеца, болният постепенно навлиза в период на клинично благополучие. Провежда имunosупресивно лечение с Tacrolimus (Prograf) 2x3 mg и CellCept 2x750 mg.

Девет месеца след трансплантацията за първи път е изследвана вирусна репликация и тя е позитивна: HCV-RNA (07.04.2015) – 5 288 500 IU/ml ; генотип 1b. Лабораторните изследвания показват тенденция към панцитопения, високи GGT и трансаминази, протеинурия (145 mg за 24 часа), леко покачване на креатинина (таблица 2).

Табл. 2. Лабораторни изследвания преди и 9 месеца след ЧТ.

Дата	2014	07.04.15
Hb	107	96
RBC	3,4	3,2
WBC	5,7	3,1
PLT	160	75
Creat	103	130
Uric	260	358
K+	4,5	5,2
AST	50	181
ALT	114	252
GGT	54	410
TP/alb	61/24	54/34
Bill	61/37	20/8
INR	2,0	
Chol	1,3	4,4

Налице е рекурентна HCV инфекция на графта у чернодробно трансплантиран пациент, нелекуван досега с про-

тивовирусни медикаменти. Тъй като лечението с DAAs е единственото възможно в случая, се изчака регистрацията на тези медикаменти в България и отпускането им по програми на НЗОК, което практически се случва през 2016 година. Дотогава остава трудният избор на терапевтичен DAAs режим, който трябва да бъде съобразен с генотип 1b, наличието на трансплантиран черен дроб, напредналата фиброза/цироза в графта, бъбречната функция, възможните лекарствени взаимодействия с Tac.

Две години след ЧТ на болния е отпусната терапия за 6 месечен курс на лечение с Exviera/Viekirax (3D режим). Този терапевтичен режим е единственият възможен при него, поради настъпилото влошаване в бъбречната функция. От началото на 2016 година гломерулната филтрация постепенно намалява от 50 на 29 мл/мин (GFR ≤ 29 ml/min/1.73 m²), което е равностойно на ХБН 1 ст, ХБЗ 4 ст. Компретираната бъбречна функция прави невъзможно приложението на Sofosbuvir - базирани терапевтични режими. Препоръчителният при ХБН режим с Elbasvir и Grazoprevir също не е уместен поради липсата на опит с него след ЧТ.

На 31 август 2016 година болният започва лечението с Exviera/Viekirax, но на фона на обичайната си доза Tac от 4 mg/дн вместо препоръчителната от 0,5 mg/седмично. След няколко дни се появяват оплаквания от главоболие, тремор, гадене, повръщане, поради което почти преустановява храненето и приема на течности. При хоспитализацията (И. З. № 3141 /2016) е в задоволително общо състояние, но със забавен говор, тремор на ръцете, олигурия и лабораторни данни за ОБН (табл. 3).

Измереното токсично серумно ниво на Tacrolimus от 160 ng/mL, при терапевтично между 5-15 ng/mL, е в резултат от съвместния прием с Exviera/Viekirax в продължение на 7 дни и възникналите лекарствени взаимодействия. Лечението с ензимен индуктор, Phenytoin 2x200 mg

за 5 дни, доведе до нормализиране нивото на Тас и възвръщане на бъбречната функция до изходно ниво. Възобнови се приемът на Exviera/Viekirax и Тас, но вече в доза 0,5 мг седмично. Оттогава лечението протича без усложнения.

Табл. 3. Лабораторни изследвания – преди и след ЧТ.

Дата	2014	07.04.15	09.09.16
Нб	107	96	110
RBC	3,4	3,2	3,7
WBC	5,7	3,1	7,1
PLT	160	75	89
Creat	103	130	516
Uric	260	358	702
K+	4,5	5,2	5,6
AST	50	181	19
ALT	114	252	33
GGT	54	410	407
TP/alb	61/24	54/34	63/40
Bill	61/37	20/8	24/6
INR	2,0		1,2
Chol	1,3	4,4	

Постигна се ерадикация на HCV - инфекцията. Серумната HCV-RNA се негативира още на първия месец от началото на терапията и остана негативна на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец.

Резултат

Пациентът бе успешно излекуван от рекурентната HCV инфекция 2 години след LT. По време на антивирусната терапия с DAAs (Exviera/Viekirax), настъпи тежка и остра интоксикация с Tасrolimus, която също бе успешно овладяна. Понастоящем, 3 години след ЧТ, пациентът не споделя оплаквания.

Дискусия

В наши дни когато добрата преживяемост след ЧТ е факт, на преден план излизат усложненията в посттрансплантационния период. Неизлекуваната HCV инфекция преди ЧТ, неизбежно води не

само до реинфекция на графта, но и до акцелериран ход на болестта с бърза прогресия на фиброзата до хроничен хепатит и цироза. HCV реинфекцията на графта е причина за неговата намалена преживяемост в сравнение с преживяемостта на графта след LT по други причини (4). Оптималният период за започване на противовирусно лечение са първите 6 до 12 месеца след ЧТ. Пегилиран Interferon+ RBV след ЧТ (единственият възможен избор преди ерата на DAAs) са с ниска ефективност (траен вирусологичен отговор се постига само в 30–40%), сериозни странични ефекти и риск от отхвърляне. Ретрансплантацията е свързана с относително висока смъртност още в първите 6 месеца поради сепсис и 5 години – преживяемост от 40%- 50%. (5). DAAs са оптималната анти-HCV терапия и практически излекуват почти всички пациенти. Траен вирусологичен отговор (SVR) се постига при > 95%, независимо от тежестта на чернодробната болест и при незначителни странични ефекти. DAA - режимът трябва да бъде съобразен с фактори като: генотип, терапевтично наивни или лекувани преди това пациенти, с или без цироза, бъбречна функция, нативен или трансплантиран черен дроб, възможни лекарствени взаимодействия с ИС медикаменти (1).

Предвид добрата преживяемост на пациентите, проблема с индиректните и директни странични ефекти на ИС терапия се оказва от изключителна важност. Калциневриновите инхибитори (CNIs) са “гръбнака” на ИС терапия след ЧТ, както в Европа, така и в САЩ, около 97% от дехоспитализираните след трансплантацията приемат CNI (9). С времето дозата им намалява, но спирането им е почти невъзможно. Нефротоксичността от CNIs е най-важният рисков фактор за развитие на ХБН (GFR ≤ 29 ml/min/1.73 m²) с последваща краен стадий бъбречна недостатъчност (ESRD). Настъпва при 18% от пациентите след ЧТ (6) и се дължи на ренална вазоконстрикция, първоначално

обратима, тубулоинтерстициална хронична фиброза (3).

Заклучение

Всички реципиенти на черен дроб изискват доживотно мониториране, което позволява ранна диагноза и лечение на усложненията, а оттам и по-добра преживяемост и качество на живот. За да бъде успешна една чернодробна трансплантация е важна не само краткосрочната преживяемост на реципиента, но също и дългосрочната. Успехът винаги е резултат от колективните усилия на мултидисциплинарен екип от медицински специалисти.

Книгопис

1. AASLD/IDSA. HCV Guidance. April 2017.
2. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol 2012; 57:675–688.
3. deMattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. Am J Kidney Dis 2000;35:333–346.
4. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. Gastroenterology. 2002;122:889-896.
5. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. J Hepatol. 2004;41(5):830-836.
6. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med 2003;349:931–940.
7. Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. World J Gastroenterol 2009;15:4225–4233.
8. Samonakis DN, Germani G, Burroughs AK. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. J Hepatol 2012;56:973–983.
9. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. Liver Transpl 2011;17:S1–S9.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Вера Ал. Йорданова
София 1407, ул. „Козяк“ 1,
тел. 00359 886 764 620;
00359 2 960 7455
E-mail: vera.al.yordan@gmail.com

ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ИМУНОХИСТОХИМИЧЕН МАРКЕР АНТИ-CD117 АНТИТЯЛО В ДИАГНОСТИКАТА НА МЕЛАНОМ

Кобакова И., Е. Софтова, З. Златарова¹

Key words: *cutaneous melanoma, anti-CD 117 antibody, immunohistochemistry, diagnosis*

Увод

Меланомът е злокачествен тумор с меланоцитен произход и изключително неблагоприятна прогноза. Най-често бива разглеждан като кожен, окуларен и мукозен.

Честотата му нараства непрекъснато през последните години в световен мащаб, включително и у нас, като кожният меланом е с най-голяма честота (1). Между 5% и 10% от меланомите се унаследяват фамилно посредством съответните генни мутации. Останалите се развиват предимно поради продължителното излагане на ултравиолетово облъчване.

Основните клиничко-морфологични субтипове на кожния меланом са: повърхностно разпространяващ се (суперфициален) меланом, малигнено лентиго (Lentigo maligna) меланом, акрален (лентигонозен) меланом, нодуларен меланом, десмопластичен меланом и други по-редки форми (2).

Ролята на патоморфолога при поставяне хистологична оценка на материалите е есенциална. Хистологичното изследване включва следните компоненти (3):

1. Макроскопска оценка (размер на кожния резектат, рамер на лезия-

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ „Св.Марина“-Варна, ¹Катедра по очни болести и зрителни науки, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна

A research on the application of the immunohistochemistry marker CD117 in the diagnosis of melanoma

Kobakova I., E. Softova, Z. Zlatarova

Melanoma is a malignant tumor with melanocytic origin and extremely poor prognosis. During the recent years, its incidence rate increases uninterrupted worldwide and in our country as well. Yet the diagnosis of this tumor is presenting some difficulties. Since the tumor biology and its behaviour are to be extensively researched, the immunohistochemistry panel is constantly enlarging. For this purpose there are some markers applied in the morphological diagnosis of melanoma, that are usually used to verify tumors with different histogenesis from melanoma. The aim of the present study is to analyse the role of CD 117 in the diagnosis and the prognosis of cutaneous melanoma behaviour, and to present a detailed literature survey on its application by analogous pathoanatomical laboratories.

та, цвят, граници на лезията, резекционни линии);

2. Хистологична оценка (дебелина на инфилтрация според скалата на Breslow в милиметри, наличие или липса на улцерация, брой на митозите в полето с най-висока митотична активност, фаза на растеж, хирургични резекционни линии, pT-стадиране; степен на регресия, дълбочина на инфилтриране според скалата на Clark; клиничко-морфологичен

субтип; наличие или липса на лимфни или кръвоносни съдове; наличие или липса на сателитни микроскопски лезии; клетъчен тип; наличие и интензивност на лимфоцитната инфилтрация (4) и др.).

При възможност се прилага имунохистохимично изследване. Понастоящем основни диагностични имунохистохимични маркери за меланом са протеин S-100, анти-HMB-45 антитяло, MART-1/Melan-A, тирозиназа, MITF и Анти-Ki-67, като нито един от тези маркери няма прогностична стойност при меланоцитните неоплазми (5).

С диагностична цел в областта на морфологичната диагностика на меланома навлиза практиката да се прилагат имунохистохимични маркери, които по правило биват използвани за тумори с различна от тази на меланома хистогенеза (6). Един от най-проучваните маркери за прогресия е анти-CD 117 антитяло. Трансмембранният рецептор CD117 (c-Kit) се намесва при прехода на меланома от радиалната към вертикалната фаза на растеж (7). Той се експресира в невусите и в радиалната фаза на растеж на меланома, но е отрицателен във вертикалната му фаза на растеж и в метастатичните тумори (8). C-Kit или CD117 е рецептор за растежния фактор на меланоцитната миграция и пролиферация. Според L. Piloni и съавт. (2011) неговата експресия в пролифериращите меланоцити в дермата помага за диференцирането на суперфициалния меланом с дермална инвазия от диспластичния или интрадермалния невус, както и при диференцирането на първичния от метастатичния меланом (7). Въпреки тези резултати, все още това антитяло не се употребява рутинно в диагностиката на меланом.

Цел

Целта на настоящото проучване е да се установи каква е ролята на имунохистохимичен маркер анти-CD 117 антитяло в диагностиката и прогнозиране поведението на злокачествените меланоцитни

лезии на кожата, както и да се представи подробна литературна справка.

Материал и методи

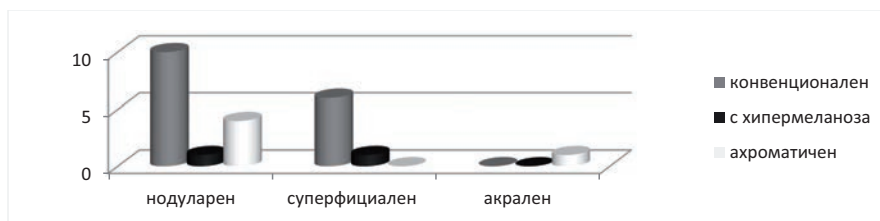
Изследвахме 23 хистологични материала от първични кожни меланоми предоставени от СБАЛОЗ „Д-р Марко Марков“-Варна, като лезиите представляват всички първични кожни меланоми отстранени и диагностицирани в периода от 1.01.2016г. до 1.02.2017г. Извършихме съпоставка на експресията на анти-CD117 антитяло с различни клинично-морфологични характеристики при обследваните лезии: пол и възраст на пациентите, клинично-морфологичен субтип на лезията, наличие на метастаза в момента на поставяне на диагнозата и вертикалния туморен растеж по Breslow.

Използвахме анти-CD117 антитяло (DAKO, A4502, разреж-дане 1:400, retrieval pH=6) – трансмембранен рецептор тирозин киназа кодиран от c-Kit протоонкоген. Продуктът на c-Kit е пряко свързан с процеса на малигнена трансформация и участва в патогенезата на някои специфични видове солидни тумори. Експресира се в цито-плазмата на туморните клетки.

Оценка на имунохистохимичното изследване направихме чрез полуколичествен метод, като изследвахме 10 полета на най-голямо увеличение (x400) за всеки отделен случай. Позитивно оцветяване идентифицирахме, когато регистрирахме оцветяване в кафява оцветка. Интензивността оценихме по следния начин: – (безцветно-0), + (светло жълто до кафяво-1), ++ (кафяво-2), +++ (тъмно кафяво-3).

Резултати

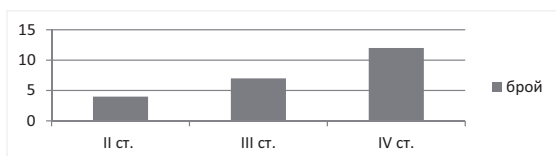
По време на извършеното проучване установихме, че средната възраст на пациентите в изследването е 67,17г., като от тях 10 са жени и 13 са мъже. При разпределението на пациентите според клинично-морфологичния субтип се установи, че най-много са пациентите с вариант на нодуларен меланом (фиг.1):



Фиг. 1. Разпределение на пациентите според клинично-морфологичния субтип на меланоцитната лезия

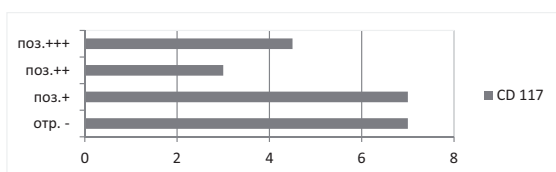
В момента на поставяне на патоанатомичната диагноза 4 от пациентите са с установени метастази, докато при 19 от тях метастази липсват.

При разпределението на лезиите според измерения вертикален туморен растеж по Breslow, най-голям процент пациенти са категоризирани в IV степен (фиг.2).



Фиг. 2. Разпределение на лезиите според измерения вертикален туморен растеж по Breslow

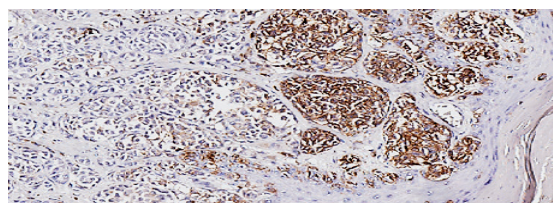
Лезиите са разпределени според интензивността на експресията на анти-CD117 антитяло. Резултатите са представени във фиг.3.



Фиг. 3. Разпределение на лезиите според интензивността на експресията на анти-CD117 антитяло

При сравнителен анализ на съответните показатели спрямо експресията на анти-CD117 антитяло не се открива статистически значима зависимост между пола, възрастта и метастатичния статус на пациентите с експресията на посочения имунохистохимичен маркер. От друга страна се открива значима тенденция

измерения вертикален туморен растеж по Breslow II степен и суперфициалният клинично-морфологичен субтип на кожен меланом да корелират с умерена и силна експресията на анти-CD 117 антитяло. Тази експресия се наблюдава предимно в туморните гнезда около епидермиса и близките дермални участъци, докато такава обикновено липсва в туморните гнезда в дълбоката хиподерма (фиг.4).



Фиг. 4. Експресия на анти- CD117 антитяло – пациент с акрален меланом (CD 117x60)

Дискусия

Откритата тенденция за зависимост между експресията на маркер анти-CD117 антитяло и дебелината на лезията в милиметри по Breslow е съществена, тъй като е установено, че дебелината на лезията в милиметри по Breslow е най-точният прогностичен фактор за прогресия на заболяването и оцеляването на пациентите (9,10).

При проучване на Р. М. Guerriere-Kovach и съавт. (2004) CD 117 се експресира в 65% от метастатичните меланоми с източник окуларен меланом, липсва експресия при всички останали видове метастази, а при първичните лезии се наблюдава сходна реактивност. Тази тенденция би могла да улесни диференцирането на меланом с множество първични огнища от меланомните кожни метастази (11).

Според А. Potti и съавт. (2003), проучили 202 случая с кожен меланом, CD 117 се експресира предимно в суперфициалните меланоми. Този екип открива и правопрпорционална връзка между експресията на анти тялото и наличието на втора първична малигнена меланоцитна лезия (12).

При изследването на 22 меланоцитни лезии Y. Isabel Zhu и J. E. Fitzpatrick (2006) откриват, че експресията на CD117 е силна при първични меланоми и неуси на Spitz и липсва при метастатичните лезии. Това би могло да послужи при диференцирането на метастатични от първични меланоцитни лезии у пациенти с предходна анамнеза за меланом и настояща нова дермална лезия (13).

Заклучение

Според данните от цитираната литература, както и тези от настоящото проучване, би могло да се има предвид приложението в диагностиката на анти-CD 117 анти тяло като маркер за прогресия на меланом и за диференциация на първична от метастатична лезия. Задължително е обаче провеждането на по-задълбочено и разширено изследване с по-голям брой пациенти с цел затвърждаване на тези данни.

Литература

1. Barnhill RL, Lugassy C, Taylor E, Zussman J. Cutaneous melanoma. In: Pathology of melanocytic nevi and melanoma. Barnhill RL, Piepkorn M, Busam KJ, eds. 3rd ed. Berlin, Heidelberg, Springer, 2014, 331-487.
2. Христова С., М. Балабанова. Патологична диагноза и класификации на кожен меланом, базоцелуларен, плоскоклетъчен и Merkel-клетъчен кожен карцином.- В: Поведение при меланом, включително немеланомни кожни тумори. Клинично ръководство, основано на доказателства. Под ред. Д. Калев. Варна, Арт Трейсър ООД, 2015, 38-48.
3. Ruitter DJ, Spatz A, van den Oord JJ, Cook MG; Pathology Committee of the European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC) Melanoma Group. Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol.* 2002;29(4):370-381.
4. Mihm MC Jr, Mulé JJ. Reflections on the histopathology of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma and the host immune response. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(8):827-835.
5. Gencia I, Vincze D, Chiticariu E, Solovan C. Useful melanoma diagnostic tools: immunohistochemistry and molecular techniques. *Rom J Clin Exp Dermatol.* 2016;3(1):30-36.
6. Anwar MA, Murad F, Dawson E, Abd Elmageed ZY, Tsumagari K, Kandil E. Immunohistochemistry as a reliable method for detection of BRAFV600E mutation in melanoma: a systematic review and meta-analysis of current published literature. *J Surg Res.* 2016;203(2):407-415.
7. Pilloni L, Bianco P, Difelice E, Cabras S, Castellanos ME, Atzori L, et al. The usefulness of c-Kit in the immunohistochemical assessment of melanocytic lesions. *Eur J Histochem.* 2011;55(2):e20.
8. Woenckhaus C, Giebel J, Failing K, Fenic I, Dittberner T, Poetsch M. Expression of AP-2alpha, c-kit, and cleaved caspase-6 and -3 in naevi and malignant melanomas of the skin. A possible role for caspases in melanoma progression? *J Pathol.* 2003;201(2):278-287.
9. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma

- staging database. J Clin Oncol. 2011;29(16):2199-2205.
10. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, et al.. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27(36):6199-6206.
11. Guerriere-Kovach PM, Hunt EL, Patterson JW, Glembocki DJ, English JC 3rd, Wick MR. Primary melanoma of the skin and cutaneous melanomatous metastases: comparative histologic features and immunophenotypes. Am J Clin Pathol. 2004;122(1):70-77.
12. Potti A, Hille RC, Koch M. Immunohistochemical determination of HER-2/neu overexpression in malignant melanoma reveals no prognostic value, while c-Kit (CD117) overexpression exhibits potential therapeutic implications. J Carcinog. 2003;2(1):8.
13. Isabel Zhu Y, Fitzpatrick JE. Expression of c-kit (CD117) in Spitz nevus and malignant melanoma. J Cutan Pathol. 2006;33(1):33-37.

Адрес за кореспонденция:

д-р Ина Кобакова
Клиника по обща и клинична
патология, УМБАЛ „Св. Марина“ -
Варна, Гр. Варна 9000, ул. „Христо
Смирненски“ № 1
E-mail: inakobakova@yahoo.com

МЕЛАНОМ НА КОНЮНКТИВАТА – ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД И ПРОСЛЕДЯВАНЕ

Златарова З.¹, И. Кобакова², А. Илиева¹, А. Шикова¹

Key words: conjunctival melanoma, topical chemotherapy, recurrence, Mitomycin C

Увод

Меланомът на конюнктивата е рядко злокачествено заболяване на окото, което представлява около 2% от всички злокачествени очни тумори, 5% от всички очни меланоми (1) и 0.25% от всички малигнени меланоми (2). Туморът води началото си от меланоцитите в конюнктивата, презентирайки се в голяма част от случаите като едностранна надигната, пигментирана лезия със или без заобикаляща зона с меланоза. Тъй като конюнктивалната строма е богато кръвоснабдена и съдържа лимфни съдове, тумор, който инвазира подепителната зона има голям потенциал за локални и системни метастази. Съвременното лечение включва широка ексцизия на тумора, последвана от адювантна топикална химиотерапия или брахитерапия. По литературни данни честотата на локални рецидиви след комбинирана терапия (ексцизия+ Mitomycin C) е 30%, а тази на далечните метастази – 5%. Различни проучвания разкриват преживяемост на пациентите с меланом на конюнктивата в рамките на 5 години между 74-93% и 10-годишна преживяемост между 41%-87%. (3).

¹Катедра по очни болести и зрителни науки, МУ-Варна, СБОБАЛ-Варна,

²Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ „Св.Марина”-Варна

Conjunctival melanoma – treatment and follow up

Zlatarova Z., Kobakova I.,
Ilieva A., Shikova A.

Conjunctival melanoma comprises about 2% of all malignant ocular tumors and is the second most common conjunctival tumor. It occurs in both genders and more often develops among middle-aged and elderly. Treatment includes wide tumor excision followed by adjuvant topical chemotherapy or brachytherapy. **Aim:** To present clinical management and results of treatment in two patients with conjunctival melanoma. **Patients and methods:** In both patients has been performed surgical excision of conjunctival lesion, which has been histologically verified as melanoma. Postoperative adjuvant topical chemotherapy with Mitomycin C 0.04% in both patients has been used. The patients have been monitored between 1 and 5 years and the presence or absence of recurrence, regional or distant metastases has been reported. **Conclusion:** Conjunctival melanoma is rare, life-threatening malignant disease with high potential for recurrence. Combined treatment, including wide excision, cryo-therapy followed by topical chemotherapy, decreases frequency of relapses and improves prognosis. Management of these patients is multidisciplinary and includes participation of ophthalmologist, pathologist and oncologist.

Цел

Да се представят терапевтичния подход и резултатите от лечението при двама болни с меланом на конюнктивата.

Клиничен случай 1: Пациент И.В., жена на 80 години, постъпва в клиника-

та през м.10.2013 година по повод туморно образуване на конюнктивата на ляво око, което постепенно нараствало, придружено от дразнене и сълзене (фиг. 1). Оплакванията датират от около 2 месеца, като същото око е оперирано преди около година в друга клиника по същия повод. От очния статус се установява:

VOD=0.4 с н.к. TOD= 18.5 mmHg

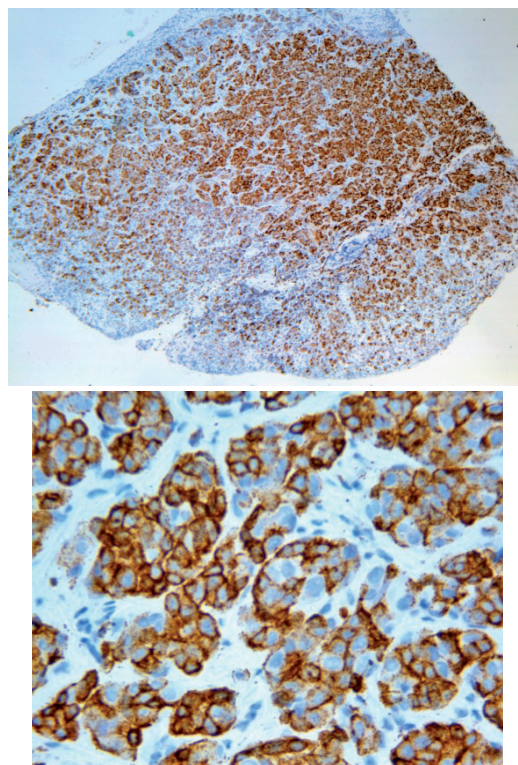
VOS= 0.6 с н.к. TOS= 18.5 mmHg

При биомикроскопия се наблюдава наличие на две окръглени жълтеникаво-розови на цвят, васкуларизирани образувания по булбовата конюнктива на ляво око, темпорално, с диаметър 5-6 мм и 3-4 мм, с хиперемирана зона около тях. Двустранно наличие на вътреочни лещи. Очни дъна с ангиосклеротични промени.



Фиг. 1. Туморно образуване на конюнктивата на ЛО (м.10.2013г.)

Извърши се широка хирургична ексцизия на образуванията във видимо здрава тъкан (2-3мм). Остатъчният конюнктивален дефект се затвори с помощта на автотрансплантат. Постоперативният период протече гладко. От хистологичното и имунохистохимичното изследвания се доказва малигнен меланом на конюнктивата (фиг. 2.). Пациентката проведе 3 курса топикална адювантна химиотерапия с Mitomycin C 0.04%, приложен четирикратно дневно по една капка за седем дни, последвани от 7 дни почивка.

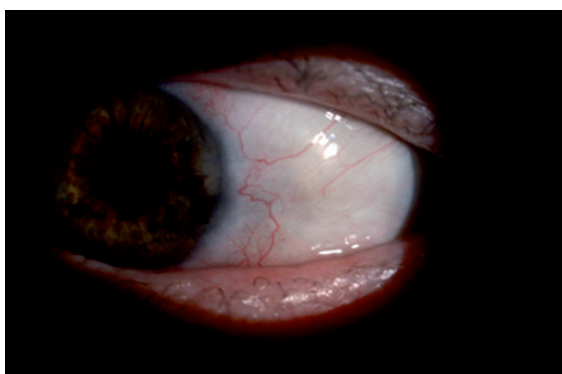


Фиг. 2. Фрагмент от конюнктива с лигавична структура; дифузно гнезда и повлечка от атипични меланоцити с големи хиперхромни везикуларни ядра; пигментни гранули в цитоплазмата на клетките и около тях; тенденция за пейджетоидно разпространение на малигнените клетки към околните тъкани; наличие на кръглоклетъчен възпалителен инфилтрат в и около тумора (НМВ 45 x40, НМВ 45 x400).

През м.06.2014 пациентката отново постъпва в клиниката по повод поява на подобна лезия в същото око. От прегледа се установява наличие на две окръглени васкуларизирани образувания, разположени темпорално, с диаметър 2-3 мм. Извърши се втора оперативна интервенция с ексцизия на образуванията, последвана от топикална химиотерапия с Mitomycin C 0.04% по гореописаната схема. При редовното проследяване на пациентката през м.03.2015 отново се установи лезия на конюнктивата. Извърши се нова хирургична интервенция, последвана от топикална химиотерапия. През следващите 26 месеца, се извършиха три хирургични интервенции поради рецидивирание на образуванието- през м.04.2016,

през м.10.2016 и последно през м.05.2017. Хистологичното изследване на ексцизираните тъкани установи рецидив на конюнктивалния меланом. След всяка операция, е проведена топикална терапия с Mitomycin C 0.04%. Пациентката отказва енуклеация.

Към настоящият момент (м.10.2017), окото е спокойно, без данни за рецидив (фиг. 3.). Пациентката е регистрирана и редовно проследявана в онкологичен диспансер. Няма данни за разпространение на туморния процес в други органи и системи.



Фиг. 3. ЛО с нормален вид (м.10. 2017г.)

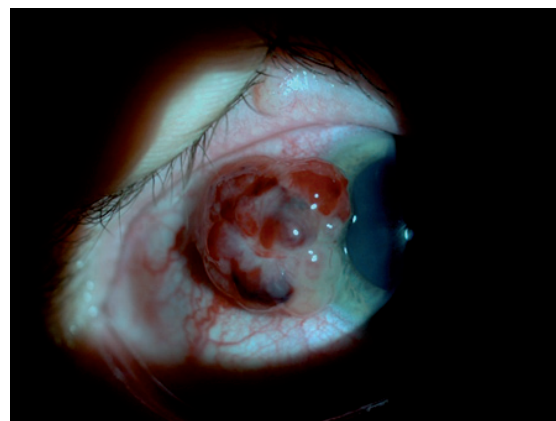
Клиничен случай 2: Мъж А.А. на 62 години постъпва в клиниката през м.06.2016. От около 6 месеца забелязва окръглено образувание в областта на клепачната цепка на Д.О., което с времето нарастнало и кървяло.

Локален статус:

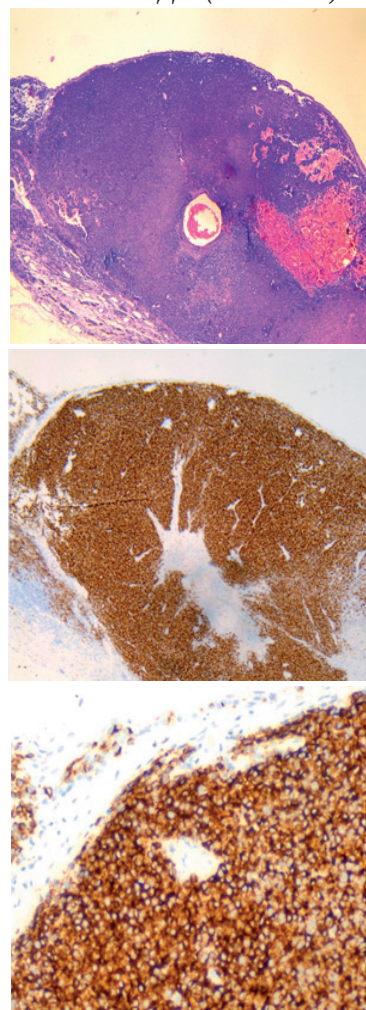
VOD= 1.0 с +1.5 dsph

VOS= 1.0 с +0.75 dsph

При биомикроскопия се установи перилимбална лезия от 8 до 10 ч. темпорално, с размери 15x15 мм, с кръвоносаждане, пигментации, дилатирани хранещи съдове и прорастване върху роговицата (фиг. 4.). Извърши се широка ексцизия на образуванието, тушира се с алкохол и се направи криотерапия. Ексцизираният материал се изпрати за хистологично изследване, при което се установи, че се касае за меланом на конюнктивата (фиг. 5.).

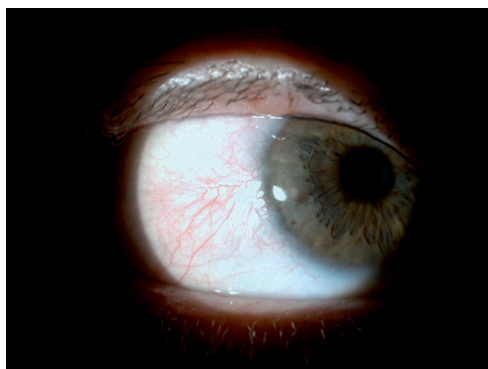


Фиг. 4. Туморно образувание на конюнктивата на ДО (м.05.2016)



Фиг. 5. Материал от конюнктива с единична ивица запазен епител и с инвазия от солиден тумор, състоящ се от атипични клетки с везикуларни хиперхромни ядра; силна експресия на HMB 45 в цитоплазмата на всички туморни клетки; (HEx40; HMB45x40; HMB45x400)

До края на 2016 година са проведени 3 курса топикална химиотерапия с Mitomycin C 0.04%, четирикратно приложен за 7 дни, със 7 дни почивка между отделните курсове. През м.05.2017 година, е проведен още един химиотерапевтичен курс. При последния преглед през м.10.2017, конюнктивата и роговицата са с нормален вид, без пигментни лезии. (фиг. 6.) Седемнадесет месеца след операцията не се наблюдава рецидив и не са открити близки или далечни метастази. Пациентът субективно споделя усещане за дразнене и парене, което успешно се повлиява от приложението на изкуствени слъзи. Пациентът е регистриран и редовно проследяван в онкологичен диспансер.



Фиг. 6. ДО с нормален вид (м.10. 2017г.)

Дискусия

Меланомът на конюнктивата е рядко срещан злокачествен очен тумор. Заболеваемостта от меланом на конюнктивата според различни проучвания е между 0.45 и 0.8 за 1 000 000 души (4,5). Някои автори докладват за увеличаване на честотата през последните години (4). Среща се и при двата пола, като по-често се открива при хора от бялата раса, на средна и напреднала възраст (3, 6). Кожният меланом е между 360 и 900 пъти по-чест от меланома на конюнктивата (7).

Известно е, че в между 57% и 76% от случаите, меланомът на конюнктивата води началото си от първична придобита меланоза (ПАМ) (8,9). ПАМ с тежка атипия може да се трансформира в меланом с честота между 13 и 50% (8). По-

рядко, меланомът на конюнктивата може да се развие де ново (16-25%) или от невуси (1-6%) (10,11,12,13). Не всички меланомни на конюнктивата са пигментирани и по тази причина грешно могат да бъдат диагностицирани като плоскоклетъчен карцином, папилом, лимфоидна хиперплазия. Понастоящем основни диагностични имунохистохимични маркери за меланом са протеин S-100 и анти-НМВ-45 анти тяло. И в двата представени случая се наблюдава силна експресия на НМВ-45 в цитоплазмата на всички туморни клетки, което потвърди диагнозата меланом на конюнктивата.

Според различни проучвания, най-честото място на развитие на конюнктивалния меланом е булбовата конюнктива (11,12,14). Този факт може би е свързан с по-голямата експозиция на слънчева светлина и влиянието на УВ-лъчи. Докладвани са и случаи, при които меланомът на конюнктивата може да се презентира върху палпебралната и форниксовата конюнктива, плика семилунарис и карункулата, като в последните случаи прогнозата е по-лоша (12). И при двата представени случая, туморът се развива при хора в напреднала възраст и ангажира перилимбалната булбова конюнктива.

Съвременните методи за лечение на меланом на конюнктивата включват широка локална ексцизия, биопсия с „no-touch“ техника с цел поставяне на хистологична диагноза, последвана или не от криотерапия по ексцизионните ръбове. (14) Използването на „no-touch“ техниката е препоръчано от Shields et al. с цел намаляване риска от дисеминация и рецидивирание на тумора (15). Постига се чрез използване на чисти стерилни инструменти при всеки следващ етап от операцията, целта е пълна ексцизия, без да се докосва тумора. По същите причини се предпочита широка ексцизионна биопсия пред инцизионна, като инцизионната може да бъде метод на избор при много големи лезии (14). И при двата представени случая ексцизията на тумора

се последва от криотерапия по ръбовете на дефекта, с цел унищожаване на остатъчни туморни клетки. Ексицизираният материал се изпрати за хистологично изследване, като се отбеляза ориентацията му.

При наличие на голям дефект на конюнктивата след отстраняването на тумора може да се използва амниотична мембрана за покриването му. Според редица автори, последната подобрява оздравителния процес, промотира епителизацията и възпрепятства фиброзата и развитието на симблефарон, потиска ангиогенезата, понася се имунологично добре и има по-добър козметичен резултат (14,16,17,18). Постоперативно топикално се прилагат антибиотици и кортикостероиди. При оперираните от нас болни дефектите бяха покрити със собствена конюнктива и не се наложи използването на амниотична мембрана.

В наши дни радикалните операции - енуклеация и екзентерация са запазени като крайна мярка при много авансирани тумори, които ангажират цялата конюнктива и съседни тъкани (13,14). Няма данни, че приложението на операции в такъв обем увеличава преживяемостта на пациентите. При наличие на далечни метастази, терапевтичните възможности са крайно ограничени и включват основно палиативни грижи.

В първия описан случай се наблюдава неколнократни рецидив на тумора, въпреки проведените курсове топикалната химиотерапия. По литературни данни, честотата на рецидивирание на тумора в рамките на 5 години е между 36-45%, а в рамките на 10 години - между 31-59% (3,10,11,15). Рисковите фактори за рецидив включват непълна ексцизия по време на операцията, разположение на тумора в зоната на форниксовата конюнктива, карункулата или ръба на клепача (4,10). Комбинацията на периодични ексцизии с топикално приложение на Mitomycin C (ММС) даде възможност за съхраняване на окото като орган с полез-

на зрителна функция, при първата пациентка, без да се установят далечни метастази за 5-годишния период на проследяване и лечение.

С цел намаляване риска от рецидив на тумора съвременните препоръки включват употребата на топикална адювантна терапия. Предимството на топикалната терапия се изразява във възможността за обхващане на цялата очна повърхност и е удобна за пациента (15). Проучените химиотерапевтични агенти включват Mitomycin C (13,14,19), 5-флуороурацил (13) и интерферон алфа-2b (13,14). Mitomycin C е най-често използвания медикамент в клиничната практика. Действа като силен алкилиращ агент и инхибира ДНК синтезата в туморните клетки. Също така генерира свободни радикали, които увреждат ДНК и протеините чрез липидна пероксидация, потиска клетъчната пролиферация и предизвиква апоптоза в туморните клетки. Стандартният протокол за прилагане на ММС е в концентрация 0.04% 4 пъти дневно в курс от 1 до 3 седмици (14,16). Съществуват и препоръки за използване на по-ниска концентрация на медикамента - 0.03% (16). При описаните случаи е използвана стандартната 0.04% концентрация. Някои автори препоръчват оклузия на пунктите с цел намаляване на риска от възникване стеноза на слъзните пътища (14).

Приложението на ММС е свързано и с нежелани странични реакции като инекция, сълзене, дразнене и болка. Докладвани са също развитието на кератоконюнктивит, епителни дефекти, дефицит на лимбални стволови клетки, контактен дерматит, дисциформен кератит, катаракта (14). Представените пациенти понесоха добре приложението на медикамента, като само при вторият клиничен случай, болният се оплака от субективно усещане за сухота и дразнене, което успешно се повлия от приложението на изкуствени сълзи. Седемнадесет месеца след операцията не се наблюдава реци-

див и не са открити близки или далечни метастази при този болен, което подкрепя схващането за по-добра прогноза при провеждане на комбинирана терапия.

Заклучение

Меланомът на конюнктивата е рядко срещано, животозастрашаващо злокачествено заболяване с висок потенциал за рецидив. Комбинираната терапия, включваща широка есквизия, крио- и последваща топикална химиотерапия намалява честотата на рецидивите и подобрява прогнозата. Лечението на тези болни е интердисциплинарно и включва участието на офталмолог, патолог и онколог.

Литература

1. Isager P, Engholm G, Overgaard J, Storm H. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark 1943–97: Observed and relative survival of patients followed through 2002. *Ophthalmic Epidemiology*. 2006; 13:85–96.
2. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998; 83(8):1664–1678.
3. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, et al. Conjunctival Melanoma: Risk Factors for Recurrence, Exenteration, Metastasis, and Death in 150 Consecutive Patients. *Arch. Ophthalmol*. 2000;118(11):1497
4. Triay E, Bergman L, Nilsson B, All-Ericsson C, Seregard S. Time trends in the incidence of conjunctival melanoma in Sweden. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93:1524–1528.
5. Tuomaala S, Eskelin S, Tarkkanen A, Kivelä T. Population-Based Assessment of Clinical Characteristics Predicting Outcome of Conjunctival Melanoma in Whites. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2002;43(11):3399–3408
6. McLaughlin CC, Wu X-C, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5):1000–1007
7. Seregard S. Conjunctival Melanoma. *Surv. Ophthalmol*. 1998;42(4):321–350
8. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: experience with 311 eyes. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 2007;105:61
9. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Primary Acquired Melanosis of the Conjunctiva: Risks for Progression to Melanoma in 311 Eyes: The 2006 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2008;115(3):511–519. e2.
10. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash SA, Lally SE, Shields JA. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Clinical Classification Predicts Conjunctival Melanoma Outcomes. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg*. 2012;28(5):313–323
11. Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, et al. Conjunctival Melanoma: Outcomes Based on Tumor Origin in 382 Consecutive Cases. *Ophthalmology*. 2011;118(2):389–395. e2
12. Missotten GS, Keijser S, De Keizer R, De Wolff-Rouendaal D. Conjunctival Melanoma in The Netherlands: A Nationwide Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005;46(1):75–82
13. Kim J., Abramson HD Topical treatment options for conjunctival neoplasms. *Clin. Ophthalmol*. 2008 Sep; 2(3): 503–515
14. Wong James R., Nanji Afshan A., Galor Anat, . Karp Carol L Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014 Jun; 9(3): 185–204.

15. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. Arch. Ophthalmol. 1997;115(6):808–815.
16. Andrew Kao, MD, Armin Afshar, MD, Michele Bloomer, MD, and Bertil Damato, MD, PhD Management of Primary Acquired Melanosis, Nevus, and Conjunctival Melanoma. Cancer Control. 2016 Apr;23(2):117-25.
17. Shields CL, Shields JA, Armstrong T. Management of conjunctival and corneal melanoma with surgical excision, amniotic membrane allograft, and topical chemotherapy. Am. J. Ophthalmol. 2001;132(4):576–578
18. Paridaens D, Beekhuis H, van den Bosch W, Remeyer L, Melles G. Amniotic membrane transplantation in the management of conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia. Br. J. Ophthalmol. 2001;85(6):658–661
19. Finger Paul T, Czechonska Grazyna, Liarikos Sotiris Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia Br J Ophthalmol 1998;82:476–479

Адрес за кореспонденция:

доц. д-р З. Златарова, дмн
Катедра по очни болести и зрителни
науки, МУ-Варна, СБОБАЛ, Дойран 15,
Варна
E-mail: zlatarova@abv.bg

ОКЛУЗАЛЕН АНАЛИЗ НА ПАЦИЕНТИ СЪС СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНО СЪЗЪБИЕ

Балчева Г.*, Д. Гроздева, М. Балчева, В. Панов

Key words: T-scan, dentin hypersensitivity

Увод

Широко разпространеният и познат проблем дентинна свръхчувствителност (ДСЧ) е обект на изследване от десетилетия. Според статистиките, проблемът се среща между 15% и 57% от населението. Състоянието се разглежда като периоди на провокирана чувствителност, дължаща се на открит дентин и широко отворени дентинови тубули, комуникиращи с виталната пулпа. Болката е основният симптом, характеризиращ дентинна свръхчувствителност, и се описва като остра, краткотрайна, локализирана и ясно отдиференцирана от пулпната болка. Провокиращите стимули са обикновено термични, осмотични, химични или тактилни. Макар и свръхчувствителността да не е типичен възпалителен отговор, тя се счита за едно от най-болезнените и хронифициращи състояния. Въпреки че хидродинамичната теория на Бренстрьом е една от най-вероятните, днес все повече се твърди, че връзката между открит дентин и свръхчувствителност не е задължителна (2). Множество изследвания доказват, че не всеки открит дентин е чувствителен, както и наличието на свръхчувствителност при абсолютно интактни зъби (без открита дентинова повърхност).

Обект на множество изследвания е ролята на свръхоклузията и острата травматична оклузия в появата на със-

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

Occlusal analysis in patients with hypersensitive dentition

*Balcheva G, D. Grozdeva,
M. Balcheva, V. Panov*

Introduction: *Dentin hypersensitivity, known as short, sharp, provoked pain, explained by “hydrodynamic theory”*

of Brännström, occurs when dentin tubules on root surface become open and non- occluded. Neural conductivity appears after external stimulation such as cold, air, electrical stimulation and osmotic change. Treatment alternatives have attempted to occlude the open dentin tubules and reduce pulpal nerve conductivity. One of contemporary studies suggests that dentin hypersensitivity appears in result of cervical stress, causing active abfraction. T-scan records objective inter-arch occlusal force data, assessing occlusal disease signs and symptoms using objective occlusal contact force and timing values. Purpose: Investigating efficacy of T-scan to diagnose and treat the occlusally activated cervical tooth abfraction stress. Materials and methods: Estimating occlusion of patients, using T-scan Occlusal Analysis System in a group of patients with dentin hypersensitivity. Results: As we have searched relationship between the obtained data, we find out that there is poor correlation between the strength of the pain and the occlusal force, and moder-

ate correlation between the strength of the pain and the occlusal time.

Conclusion: *All predisposing factors associated with dentin hypersensitivity should be controlled or eliminated, and patients should be estimated through digital bite analysis for detection and further elimination of the potential occlusal etiologic factor.*

тоянието. Спори се дали да бъде разглеждано като остро или хронично, защото зъбите остават в хипероклузия за продължителен период от време. Ролята на фрикцията като етиологичен фактор намира все по-голямо място в съвременните теории. Различни фактори улесняват появата и хронифицирането на проблема. Лошата орална хигиена способства за деструкция на пародонталните тъкани и загуба на поддържаща кост. Липсата или прекомерното четкане на зъбите води до гингивално възпаление, апикална миграция на гингивата и откриване на кореновата повърхност на зъба. Честата употреба на храни и напитки с висока киселинност или ендеогенни киселини, резултат от регургитация, понижават рН в устната кухина до критично ниски нива, което води до разтваряне на повърхностната зъбна структура и откриване на дентините тубули. Рискови групи за поява на дентинна свръхчувствителност са и пациенти, претърпяли скорошна пародонтална терапия, рут-планинг, както и хирургични процедури, водещи до загуба на кост и гингивални рецесии. Прекомерната оклузална сила и предварителните контакти, известни още като хронична оклузална микротравма, често се асоциират с прогресията на пародонтални заболявания, но според Доусън (2006 г.) те отключват и появата на дентинна свръхчувствителност, независимо от наличието или липсата на открит дентин, и

полагат основите на оклузално-свързаните заболявания (4).

Концепцията на фрикционната дентинна свръхчувствителност обяснява явлението, което клиницистите срещат най-често в практиката си (5). Състоянието включва липсата или наличието на открит дентин и може да бъде диагностицирано и лекувано с помощта на дигитален оклузален анализ. Още през 1991 г. Кърстин предлага, освен с артикуляционна хартия, контактите да се регистрират и с помощта на Т-скан, което ще позволи обективно откриване на оклузалната патология чрез дигитален анализ на контактите, измерване времената на оклузия и дисоклузия и количествен анализ на оклузалната сила (6).

Има множество алтернативни теории, правещи връзка между оклузията и свръхчувствителността. Пашли (1990 г.) твърди, че оклузалното претоварване може да доведе до спорадични прояви на свръхчувствителност (7). По същото време Йошияма и съавт. (1990 г.), изследват абфракционните процеси и асоциираната с тях ускорена гингивална рецесия, микрофрактури на цервикалния емайл и откриване на дентиновите тубули (8). Удълженото дисоклузионно време, удължената оклузална фрикция, както и зъбната флексия и латерофлексия водят до мускулна хиперактивност, което още повече утежнява проблема.

Правилната диагностика на проблема цели елиминиране на потенциалните етиологични фактори. Клиницистът търси пукнатини по зъбите, кариесни и некариесни дефекти, чувствителност след избелване, остра оклузална хиперфункция, хипопластичен емайл, отворена емайл-циментова граница и парадонтална патология, водеща до загуба на тъкани и рецесии (3). Откриване на зъбите със свръхчувствителност се осъществява лесно с помощта на сонда, с която дразним повърхността, продухване с духалката на юнита или използване на изстудяващ спрей. Дразнителите прово-

кират остра и краткотрайна болка, която може да бъде оценена от пациентите чрез визуална аналогова скала (ВАС) в стойности от 1 до 10. Зависимостта между фрикцията, хипероклузията и чувствителността в зъбите може лесно да бъде установена чрез дигитален анализ на оклузията. Системата Т-скан е създадена в помощ на диагностичния процес за анализ на захапката на пациента и откриване на функционални нередности - сканира оклузалните контакти и анализира корелацията между сила и времеви измерения на оклузията. Системата се състои от Майкрософт- базиран софтуер, свързан с него хардуер, ръкохватка, патентовани сензори и опори за тях. Ръкохватката осъществява запис на данни посредством системата Т-скан. Данните от сензора се обработват и се изпращат до компютъра с помощта на USB кабел. При оклузия върху сензорите всеки пациент произвежда разнообразие от зъбни контакти, които се представят от системата като концентрирани зони на сила чрез цветно кодиран графичен образ. Цветното кодиране се прилага за отдиференциране на разнообразието от степени на сила, които всеки пациент може да произведе при оклузия върху сензорите. Първият зъбен контакт стартира началото на запис на данни, което се визуализира върху екрана на компютъра. Компресията на сензорите от допира на оклузалната повърхност към тях се представя като области с ниско ниво на сила, оцветени в син цвят, и представлява несъщински зъбни контакти. Те се разполагат в близост до зони с по-високи нива на сила, цветно кодирани в зелен, жълт, оранжев, розов или червен цвят, илюстриращи локализацията на същинските зъбни контакти. Най-ниската сила цветово се визуализира в синьо, средната в зелено и жълто, а най-високите в оранжево и червено. Чрез Т-скан отчитаме първия контакт и силата на контактите при централна оклузия, централна релация, странични движения, протрузия, както и времето на оклузия и дисоклузия.(1)

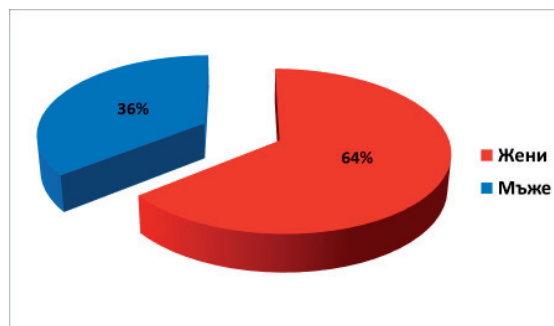
Целта на разработката е изследване ефикасността на Т-скан в диагностика на оклузално активиран цервикален стрес при абфракция.

Материали и методи

Изследване на оклузия с помощта на Т-скан 9,1 на група пациенти на възраст между 35 и 48 години с диагностицирана дентинна свръхчувствителност в областта на цервикални абфракционни дефекти чрез пълни анамнестични данни за потенциалните етиологични фактори, водещи до поява на свръхчувствителност, и отчитане силата на провокираната болка чрез ВАС скала.

Резултати

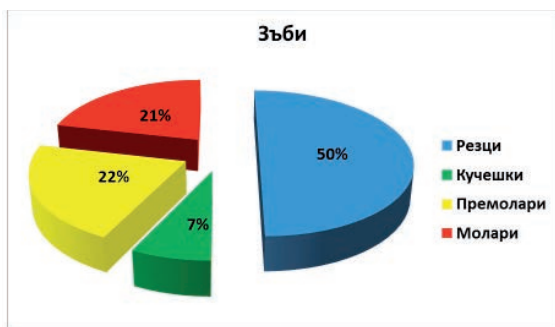
В изследването преобладават жените (Фиг.1), като средната възраст на пациентите е $41,36 \pm 5,71$ г., а възрастовото разпределение е нормално (Shapito-Wilk test, $p=0,004$).



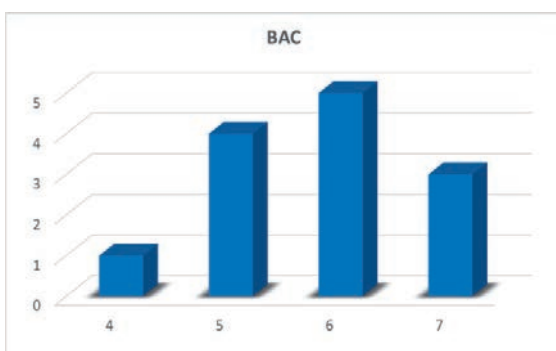
Фиг. 1. Разпределение по пол в изследваната група

Сред зъбите с ДСЧ в нашето пилотно изследване преобладават резците, но данните не са статистически значими ($p=0,143$) – най-вероятно поради малкия брой изследвани зъби. (Фиг.2)

Пациентите описват чувствителността по 10-степенната ВАС скала между 4 и 7, като средната стойност е $5,79 \pm 0,89$ (Фиг.3). Това означава, че те я възприемат в диапазона между дискомфорт и ужасно усещане.



Фиг. 2. Разпределение по групи на зъбите с дентинна свръхчувствителност



Фиг.3 . Сила на болката, установена чрез BAC скала

Измерената в изследваната група сила на оклузален натиск е между 2,50% и 33,80% на зъб, като средната стойност е $13,91\% \pm 8,45\%$ (Фиг.4).

От потърсената връзка между получените данни установихме, че съществува слаба корелация между силата на болката и оклузалната сила ($\rho=0,295$, $r=0,305$), както и умерена корелация между силата на болката и оклузионното време ($\rho=0,367$, $r=0,196$)



Фиг. 4. Сила на оклузалния натиск, установена чрез T-скан

Дискусия

Това е пилотно проучване и обхваща малък брой зъби, което най-вероятно е и причина за статистическата незначителност на откритите зависимости. Но нашите данни са в съответствие с описаните в литературата – Кърстин (2015 г.) измерва сила на оклузалния натиск между 0,00-41,00% на зъб, като средната стойността е 6,90% (6).

Бъдещите насоки в проучванията трябва да търсят все повече корелация между дентинната свръхчувствителност и оклузалната фрикция, потенциален етиологичен фактор, значим и за лечението на проблема.

Заклучение

Всички предиспониращи фактори, асоциирани с проблема дентинна свръхчувствителност трябва да бъдат контролирани или елиминирани чрез обучение на пациентите за ограничаване на приема на храни с висока киселинност, овладяване правилна техника на четкане на зъбите и подлагане на дигитален анализ на захапката, с цел откриване и премахване на потенциалния етиологичен фактор, свързан с оклузията.

Литература

1. Джорова ИА. Изследване на оклузалните съотношения във финализиращата фаза на ортодонтското лечение. София. Медицински университет. Докторска дисертация. 2016.
2. Absi EG, Addy M, Adams D. Dentine hypersensitivity: A study of the patency of dentinal tubules in sensitive and non-sensitive cervical dentine. J Clin Periodontol. 1987;14:280-4.
3. Addy M. Dentine hypersensitivity: new perspectives on an old problem. Int Dent J. 2002; 52:367-375.
4. Dawson PE. Functional occlusion: from TMJ to Smile design. 1. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences. 2006; 14-42.

5. Kerstein RB, Farrell S. Treatment of myofascial pain-dysfunction syndrome with occlusal equilibration. J Prosthet Dent. 1990 Jun;63(6):695-700.
6. Kerstein RB. Handbook of Research on Computerized Occlusal Analysis Technology Applications in Dental Medicine. Hershey, PA: IGI Global. 2015; 358-428.
7. Pashley DH. Mechanisms of dentin sensitivity. Dent Clin North Am. 1990 Jul;34(3):449-73.
8. Yoshiyama M, Noiri Y, Ozaki K, Uchida A, Ishikawa Y, Ishida H. Transmission electron microscopic characterization of hypersensitive human radicular dentin. J Dent Res. 1990 Jun;69(6):1293-7.

Адрес за кореспонденция:

*Геновева Балчева
Варна, 9000, Бул. „Цар Освободител“
№84, ет. 6, каб.626
E-mail: dr.balcheva@gmail.com*

ВЗАИМОВРЪЗКА МЕЖДУ ФАКТОРИ НА ОКОЛНАТА СРЕДА И КЛИНИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ЗЪБЕН КАРИЕС ПРИ ДЕЦА С НЕФРОТИЧЕН СИНДРОМ

Ангелова С.¹, Т. Таргова², Вл. Панов³, Д. Близнакова⁴, Р. Андреева¹

Key words: tooth decay, nephrotic syndrome, indicators, correlation

Въведение

В контекста на разнородни бъбречни заболявания, вкл. нефротичен синдром, респективно компроментирано алкално-киселинно равновесие, нарушен водно-електролитен баланс и демобилизирани регулаторни прибори на хомеостатичния режим, при наложен дефицит на есенциални нутритивни елементи, както и широкоспектърен системен антибиотичен прием, чувствително нараства рискът от хипопластични и хипоминарализационни аномалии и дефекти на ниво емайл и дентин (5, 11, 13). Високият риск от зъбен кариес се свързва и с: непълноценна както като продължителност и регулярност на процедурите, така и в количествен аспект топикална флуорна профилактика; редовно (3 или повече пъти извън основните хранения) приемане на храни с висок кариесогенен потенциал; нисък социално-икономически статус на членовете на семейството. Съгласно индикатора общ здравословен статус на пациента деца със здравословни проблеми от системно естество, включително такива с модифициран количествен и качествен състав на слюнката вследствие на действието на разнородни патоморфологични и фармакологични фактори (напр. прием на медикаменти копиращи симптома-¹Катедра Детска дентална медицина, ²Катедра по пародонтология и дентална имплантология, ³Катедра по консервативно зъблечение и орална патология, ^{1,2,3}Факултет по дентална медицина, ⁴Медицински Колеж, Медицински Университет-Варна

Interrelations between environmental factors and clinical indicators for tooth decay in children with Nephrotic Syndrome

Angelova S., T. Targova, Vl. Panov, D. Bliznakova, R. Andreeva

Abstract A large number of renal disorders are characterized with disturbed alkaline-acid balance, affected water-electrolytes' equilibrium and de-mobilized regulatory mechanisms of homeostasis. In conditions of deficiency of essential nutritive elements, combined with acceptance of wide-range antibiotics and parenteral administration of corticosteroids, significantly enhances the risk of hypo-plastic and hypo-mineralization anomalies and defects of hard teeth structures, enamel and dentin. The aim of this study is to characterize interrelations between environmental factors and clinical indicators for tooth decay in children suffering from nephrotic syndrome. A total number of 24 patients are included into the research. Sociological methods, epidemiological investigation and correlation analysis have been applied in the study. The epidemiological index of DMFT is in significant negative correlation with sugar consumption frequency. Moderate negative correlation has been established between DMFT and frequency of dental visits. In condition of negligence and lack of adequate therapeutic measures, diseases with impact upon oral cavity structures can be complicated and progress to general infections on the background of deteriorated common health status. Cares of support and maintenance

addressed to these patients exceed the scales of routine dental medicine practice. There are professionally-related requirements for implementation of specific skills, wide-ranged specialized competences, methods of adaptation and strictly personalized behavioral approaches.

тиката на общото заболяване, но повлияващи и динамиката на слюнчения ток), се окачествяват като носители на висок риск за отключване и прогресия на кариозен процес. Увреденото в различна степен и с флукутираща динамика на прогресия общо състояние може да доведе до значително редуциране параметъра от активности насочени към поддържане на собственото здраве, вкл. и на пълноценен във функционален, профилактичен и естетичен аспект оро-дентален комплекс (8, 10, 12). Към групата на протективните фактори с ефект срещу зъбния кариес се отнасят: флуоризирани води/ флуорсъдържащи добавки/ флуорни лакове; орално-хигиенни методи и средства. С цел оптимизиране на орално-хигиенните процедури в домашни условия е нужно интензивно обучение на родители и деца от страна на денталния медик, както и реализиране на мотивационни програми в контекста на промотиране на оралното здраве.

Цел

Целта на настоящото изследване е да се характеризират взаимовръзките между фактори на околната среда и клинични показатели за зъбен кариес сред деца страдащи от нефротичен синдром.

Материали и методи

В настоящата разработка обект на проучване са 24 лица в детска възраст от двата пола (от 0 до 18 години) с диагностициран нефротичен синдром. Сред тях делът на момчетата е 54,17%, а момчетата съставляват 45,83% от групата. Пациентите са хоспитализирани в отделение

по Педиатрия към УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна. Чрез документалния метод на анкетна карта извличаме данни относно комплекс от оценъчни критерии за риска от кариес от общ характер. Таргетно ориентираният въпросник се асоциира със сведения относно общото здравословно състояние на детето; специфики на хранителния режим; особености на индивидуалните и професионално реализирани орално-хигиенни грижи. Прилагаме съвкупност от клинични индикатори, кореспондиращи с отчитане на актуалния интраорален статус на участниците. Данните отбелязваме в индивидуално адресиран и подготвен за целите на изследването лечебен картон. Прегледът на оралната кухня се извършва в условия на естествена светлина (при леглото на болния), с помощта на стерилни инструменти за еднократна употреба. Документираме наличие или отсъствие на: зъби поразени от кариозен процес (D-постоянни; d-временни); екстрахирани зъби вследствие на усложнен кариес (M-постоянни; не отчитаме временни липсващи зъби поради процеси на физиологично обусловена смяна); зъби с неосъществен пробив; obtурирани зъби (F-постоянни; f-временни). Изчисляваме показателя епидемичност на зъбния кариес по зъби поотделно за постоянни и временни зъби. Една от основните задачи на статистическия анализ в медицината е да се разкрият и установят взаимовръзките и зависимостите между различни явления, както и да се даде числова характеристика на проявлението на зависимостите. Тази зависимост, при която на дадено значение на факторния признак са възможни няколко или множество значения на резултативния признак, се нарича корелационна зависимост. Корелационният коефициент на Пирсън измерва силата на линейната взаимовръзка между две променливи и е неподходящ за описание на нелинейни връзки.

Резултати

Въз основа на отчетените коефициенти на корелация между клинични и поведенчески фактори за зъбен кариес сред включените в изследването деца с нефротичен синдром (таблица 1) се открояват следните резултати: отчетена е умерена корелация между индикаторите dft и ендогенна флуорна профилактика; констатира се наличие на умерена корелация между епидемиологичния индекс DMFT и приложението на екзогенна флуорна профилактика; установена е отрицателна умерена корелация между епидемиологичния индекс DMFT и честотата на миене на зъбите; налице е слаба корелация между приложението на ендогенна флуорна профилактика и честотата на миене на зъбите; регистрирана е слаба корелация

между епидемиологичния показател dft и честотата на въглехидратен прием от една страна, и между dft и честотата на посещение на детето при дентален медик, от друга страна; епидемиологичният индекс DMFT е в значителна отрицателна корелация с честотата на въглехидратен прием, както и в отрицателна умерена корелация с честотата на посещение на детето при дентален медик; приложението на ендогенна флуорна профилактика при пациентите с нефротичен синдром е в умерена корелация с честотата на посещение на детето при дентален медик; показателят честота на посещение на детето при дентален медик е в умерена корелация с честота на миене на зъбите, както и с честотата на въглехидратен прием (1).

Таблица 1 Коефициент на корелация по Пирсън между фактори на околната среда и клинични показатели за зъбен кариес сред деца с нефротичен синдром

Корелация	dft	DMFT	Ендогенна F профилактика	Екзогенна F профилактика	Честота на миене на зъбите	Честота на въглехидратен прием	Честота на посещение на детето при дентален медик
dft	1	-0,355	0,356	-0,099	-0,015	0,239	0,210
DMFT	-0,355	1	-0,302	0,446	-0,371	0,669	-0,461
ендогенна F профилактика	0,356	-0,302	1	0,086	0,221	-0,051	0,287
екзогенна F профилактика	-0,099	0,446	0,086	1	-0,388	-0,224	0,025
честота на миене на зъбите	-0,015	-0,371	0,221	-0,388	1	0,221	0,341
честота на въглехидратен прием	0,239	-0,669	-0,051	-0,224	0,221	1	0,409
честота на посещение на детето при дентален медик	0,210	-0,461	0,287	0,025	0,341	0,409	1

Дискусия

Пациенти с компроментиран имунитет, респ. с общи заболявания, вкл. бъбречни, се отличават с дефинитивна предрасположеност към смущения и отклонение от нормата засягащи структури в лицево-челюстната област поради комплексното действие на каскада от патогенетични механизми (2, 3, 9, 11, 16). От своя страна, заболяванията поражават структури в устната кухина, при negliжиране и липса на адекватни терапевтични мерки, могат да се комплицират и да авансират до генерализирани инфекции на фона на твърде уязвимото общо състояние. Подпомагащата грижа към такива пациенти надхвърля мащабите на рутинната практика и изисква специфични умения, многоаспектни специализирани познания, адаптационни способности и прилагане на конкретни, строго персонализирани поведенчески подходи (4, 6, 7, 14, 15).

Заклучение

Налага се изводът, че са налични различни по сила зависимости между фактори на околната среда и клинични показатели за зъбен кариес сред деца страдащи от нефротичен синдром.

Литература

1. Ангелова С. Т., Оценяване и превенция на риска от кариес при деца страдащи от някои бъбречни заболявания, дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“, Варна 2017, стр. 148-149;
2. Arrow, P. Risk factors in the occurrence of enamel defects of the first permanent molars among schoolchildren in Western Australia. // *Community Dent Oral Epidemiol*, 37, 2009, 5, 405-15. Doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00480.x.
3. Beentjes, V. E., K. L. Weerheijm, H. J. Groen. Factors involved in the aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH). // *Eur J Paediatr Dent*, 3, 2002, 1, 9-13.
4. Blue, Ch., K. Isringhausen, E. Dils. Raising Oral Health Awareness Among Nephrology Nurses. // *The Journal of Dental Hygiene*, 85, 2011, 2, 151-157.
5. Devarajan, P. Acute kidney injury in children: clinical features, aetiology, evaluation and diagnosis. // <http://www.uptodate.com>
6. Ditto, M. R., J. E. Jones, B. Sanders et al. Pediatrician's role in children's oral health: an Indiana survey. // *Clin Pediatr (Phila)*, 49, 2010, 1, 12-19.
7. Do, L. G., A. J. Spencer. Evaluation of oral health-related quality of life questionnaires in a general child population. // *Comm Dent Health*, 25, 2008, 4, 205-210.
8. Eddy, A. A., J. M. Symons. Nephrotic syndrome in childhood. // *Lancet*, 362, 2003, 9384, 629-639. Doi: 10.1016/S0140-6736(03)14184-0.
9. Lăcătușu, S., A. Ghiorghe. Clinical aspects of the evolution of dental caries and periodontal disease in patients treated with corticosteroids. // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 108, 2004, 4, 899-902.
10. Meyrier, A. Acute kidney injury (acute renal failure) in minimal change disease and other forms of nephrotic syndrome. // <http://www.uptodate.com>
11. Mihalaș, E., L. Matricala, A. Chelmuș et al. The Role of Chronic Exposure to Amoxicillin/Clavulanic Acid on the Developmental Enamel Defects in Mice. // *Toxicol Pathol*, 44, 2016, 1, 61-70. Doi: 10.1177/0192623315610822.
12. Moosani, A. Evaluation of Oral Neutrophil Levels as a Quantitative Measure of Periodontal Inflammatory Load in Patients with Special Needs. A thesis submitted in conformity with the requirements for the Degree of Masters of Science, Graduate Department of Paediatric Dentistry,

- Faculty of Dentistry, University of Toronto, 2012.
13. Moradian-Oldak, J. Protein-mediated enamel mineralization. // Front Biosci, 17, 2012, 1996–2023.
14. Ng, M. W. Multicultural influences on child-rearing practices: implications for today's pediatric dentist. // Pediatric Dent, 25, 2003, 19-22.
15. Peterson D. Kidney disease and oral health. Family gentle dental care [www. dentalgentlecare.com]
16. Russell, M. W., G. Hajishengallis, N. K. Childers et al. Secretory immunity in defence against cariogenic mutans streptococci. // Caries Res, 33, 1999, 4-15.

Адрес за кореспонденция:

Сирма Тодорова Ангелова,
гр. Варна, бул. „Цар Освободител“
№ 48, Факултет по дентална
медицина, Катедра Детска дентална
медицина,
Тел.: 0888/147562;
E-mail: dsirma_angelova@abv.bg

КОМПЛЕКСНА ОРАЛНА ДИАГНОСТИКА НА ДЕЦА И ПОДРАСТВАЩИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И ЗАТЛЪСТЯВАНЕ - 2 ГОДИШНО ПРОУЧВАНЕ.

Маджова Х.¹, В. Йотова²

Key words: *oral diagnosis, children, diabetes mellitus, obesity, glycemic control*

Увод

Захарният диабет представлява група от метаболитни заболявания, които се характеризират с хипергликемия, поради дефект в секрецията на инсулин или дефект в действието му или от двете [1]. Хроничната хипергликемия води до увреждане на различни органи [2]. Затлъстяването в последните години се наблюдава все по-често сред деца и подрастващи. Това води до тежки метаболитни промени и заболявания [3].

Целта на нашето проучване бе да се направи комплексна орална диагностика на деца и подрастващи със захарен диабет и деца със затлъстяване с оглед установяване на честотата и особеностите на оралната патология, състоянието на твърдите тъкани на зъбите, пародонта и мукозата на устната кухина и да разработим комплексен метод за профилактика и лечение.

Материал и методи

В проучването участваха общо 257 деца, разпределени в 3 групи: деца със захарен диабет – 114, деца със затлъстяване – 73, здрави контроли – 70. Възрастовият диапазон на участващите е 10 – 18 години. Пациентите са разпределени според техните полови и възрастови особености на 2 групи : 109 момчета на средна възраст - 13,62 години; 148 момичета

¹Катедра по консервативно зъболечение и орална патология, ФДМ - Варна, МУ - Варна, ²Катедра Педиатрия, МУ - Варна

Complex oral diagnosis of children and adolescents with diabetes mellitus and obesity - a 2-year study

Madjova Ch., V. Iotova

Background: Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia due to a defect in insulin secretion or a defect in its effect or both. Chronic hyperglycemia causes damage to different organs. Obesity in recent years is increasingly common among children and adolescents. This leads to severe metabolic changes and diseases. Aim: The aim of our study was to make a complex oral diagnosis of children and adolescents with diabetes and children with obesity. Material and methods: The study involved 257 children. For the purposes of the survey, we used an inquiry card, clinical-diagnostic methods and laboratory-diagnostic methods. Results: We found the following oral lesions in diabetics: Candidiasis - 19(16.77%), geographic tongue-2(1.75%), angular cheilitis - 6(8.8%) and hairy tongue 1(0.88%) . In obese patients, we found a lower percentage of oral lesions: candidiasis - 6(8.22%) and angular cheilitis 3(4.11%). The most common symptom in children with diabetes is hyposalivation, especially in those with poorly controlled diabetes mellitus (25.44% vs.17.81% in obese children). Conclusion: Children with diabetes have more frequent oral complications than obese children. The most important risk factor in diabetics with a negative impact on their oral pathology is poor glycemic control (HbA1c - 8.9%) and frequent episodes of hyperglycaemia.

на средна възраст - 13,28 години. По-голяма част от децата са лекувани в МБАЛ „Света Марина“ ЕАД, а амбулаторно се проследени в ДКЦ „Света Марина“ ЕООД – Варна и Университетски Медико-дентален център - Варна.

За целите на изследването използвахме анкетна карта, клинично-диагностични методи и лабораторно-диагностични методи. Изследванията включваха медицинска анамнеза – попълнена в амбулаторна карта, преглед и оценка на зъбния (оралния) статус чрез индекси; лабораторни изследвания (изследване на биохимични параметри в слюнка на диабетици, микробиологичен анализ на слюнка), оценка на функцията на слюнните жлези, изследване на вкуса, изследване на халитоза.

Резултати

Резултатите от нашето изследване показваха сравнение на различната орална патология при пациенти със захарен диабет, затлъстяване и контролни групи. Сравнихме нивото на орална хигиена, гингивален и пародонтален статус с помощта на индекси. Направихме лабораторни и микробиологични изследвания. Оценихме количеството слюнка, наличието или не на промяна във вкуса, както и наличието на халитоза.

Според нашите резултати в проучването няма голяма разлика в честотата на денталния кариес между децата със захарен диабет и здравите контроли. Средната честота на DMFT/dmft индексът не показва сигнификантна разлика. Сборът от кариозни, екстрахирани и obtурирани зъби на децата със захарен диабет тип 1 и на здравите контроли бяха сходни. Забелязахме лека тенденция за увеличено количество кариозни лезии при децата с наднормено тегло.

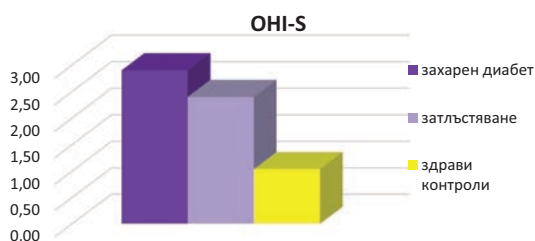
При някои индивидуални случаи децата бяха с изключително занемарена усна хигиена и техният DMFT/dmft индекс беше изключително висок.



Фиг. 1. Пациент със занемарена усна хигиена, смесено съзъбие.

Резултатите, които получихме за оралното здраве на децата се влияят от метаболитния контрол - установихме корелация между контрола на кръвната глюкоза и оралното им здраве: честота на зъбния кариес бе несигнификантно по-висока, но значително по-често имаше наличие на плака и възпаление на венците, лош дъх (халитоза) и сухота в устата, в сравнение с клинично здравите контроли. Данните за децата със затлъстяване са подобни, но по-леко изразени. Деца и подрастващи със захарен диабет с по-лош контрол на кръвната захар (HbA1c 8,9%) имат значително по-често плака и възпаление на венците, лош дъх (халитоза) и сухота в устата, в сравнение с останалите пациенти [4]. Данните от нашето проучване показват, че най-важният фактор, който влияе на оралната патология при диабетици е гликемичният контрол и според неговите стойности могат да се проявят редица орални усложнения.

При сравняване на оралната хигиена в трите групи установихме, че децата със захарен диабет и затлъстяване са с по-високи стойности на OHI-S, съответно на DI-S и CI-S. Това означава, че децата със захарен диабет и затлъстяване имат по-голямо количество зъбна плака и влошена орална хигиена (фиг.2)



Фиг.2. Сравнение на ОНИ-S при трите групи

За оценка на гингивалното и пародонтално здраве използвахме индекси – BOP (bleeding on probing), PBI (papilla bleeding index) и PSR (Periodontal Screening and Recording). При оценка на индекса на кървене (BOP) установихме, че има завишени стойности при пациентите със захарен диабет и затлъстяване и нормални в контролната група. Открих се няколко случая с високи стойности при болни с недобре контролиран диабет. При оценка на разпространението и наличието на гингивално възпаление чрез процентно отношение на PBI установихме: най-високи са стойностите при децата с диабет (37,5%), следвани от тези със затлъстяване (21,9%). Децата здрави контроли са с нормални стойности, съответно PBI=7,66%. С индекса PSR установихме, че при 57.89% от децата със захарен диабет има леки и средни форми на възпаление на венците (индекс 1 и 2) и 45.61% с индекс – 0. При децата със затлъстяване съответно 36 (49.31%) бяха с индекс 1 и 2. При здравите контроли в 9 случая (12.85%) открихме леко възпаление (PSR-1). И в трите групи деца не открихме стойности 3 и 4 (тежко възпаление).

При изследване на CPITN индекса (the community periodontal index of treatment needs) регистрирахме и открихме кои са зъбите, нуждаещи се от лечение. Децата със захарен диабет се оказваха с най-много зъби, нуждаещи се от лечение, следвани от тези със затлъстяване.

При оценка на вискозитета на слюнката визуално пациентите разпределихме в 3 групи: с нормален вискозитет, средно повишен и повишен вискозитет. Поч-

ти всички пациенти със захарен диабет бяха в групата със средно изразена повишена вискозност (80,70%). Пациентите със затлъстяване са между групите с нормална (52,05%) и средно повишена вискозност (47,95%). Освен вискозитета, другият важен показател на слюнката е нейната киселинност. В добро орално здраве, рН на слюнката в покой се поддържа в тесен диапазон между 6.7 и 7.4 [5]. Данните от нашето проучване показаха, че децата със захарен диабет имат рН на слюнката ($6,69 \pm 0,56$) по-ниско в сравнение с останалите групи, но без сигнификантно отклонение. При диабетичите с лош метаболитен контрол рН на слюнката беше с най-ниските измерени стойности. Най-вероятни причини са по-ниско рН на кръвта, намален слюнчен поток (намален буферен капацитет) и наличие на анаеробна микрофлора.

Буферният капацитет, който показва ефективността на неутрализацията на киселините бе оценен с тест ленти на системата GC Saliva Check Buffer. При диабетичите установихме ниски буферни стойности - $8,04 \pm 1,79$. При децата със затлъстяване имаше по-висок буферен капацитет на слюнката - $9,15 \pm 1,24$. При здравите контроли отчетохме най-много деца с нормален буферен капацитет - $10,01 \pm 1,38$. Резултатите за буферния капацитет корелират с тези за киселинността на слюнката.

При изследването открихме, че при пациентите с по-висока кръвна глюкоза (по-висок HbA1c) се срещаше като чест симптом ксеростомия. Установихме корелация между влошеният гликемичен контрол и наличието на ксеростомия. При децата със затлъстяване, които съобщиха, че ядат по-често, т.е. имаха междинни хранения през деня също установихме намален слюнчен дебит. Само 8 от диабетичите (7,02%) и 3 (4,11%) със затлъстяване съобщават за промяна във вкуса. При децата със ЗД и лош гликемичен контрол, лезии се срещаха в 12,28% (14 болни).

Табл.1. Цитозолни ензими в слюнка при изследваните групи

Ензими U/L ± SD	Захарен диабет	Затлъстяване	Здрави контроли
AST	47,36 ± 15,2	21,98 ± 6,2	19,04 ± 7,5
ALT	37,45 ± 21,16	8,9 ± 3,5	7,21 ± 1,98
GGT	7,08 ± 1,01	6,1 ± 1,64	4,34 ± 1,87
ALP	27,15 ± 8,6	10,02 ± 3,2	8,01 ± 2,02
LDH	225,14 ± 35,71	114,05 ± 25,70	98,04 ± 21,35

Изследвахме някои цитозолни ензими в слюнката с помощта на биохимичен анализатор Mindray BS-200. Промените в ензимната им активност отразяват настъпили метаболитни промени и възпаление на гингивата и пародонта. Данните са представени на табл.1

Дискусия

Болните от захарен диабет и затлъстяване имат повишен риск от развитие на гингивални и пародонтални заболявания. Нашите резултати се потвърждават и от други изследвания, които доказват взаимовръзката между метаболитния контрол и тези заболявания [6,7]. Обикновено пародонталните заболявания имат ранно начало, но пародонталната деструкция се проявява, когато децата станат подрастващи [8]. Лошата орална хигиена и зъбната плака са предразполагащи фактори за развитието на пародонтални заболявания. На всички пациенти беше показано как трябва да провеждат обичайните процедури, свързани с правилни орално-хигиенни навици.

При изследване на количеството слюнчен поток на пациентите, данните за нестимулирания слюнчен поток в трите групи се различаваха сигнификантно. Количеството слюнка на пациентите със захарен диабет бяха със значително по-малко средно количество слюнка в сравнение с децата със затлъстяване и здравите контроли. При стимулиран слюнчен поток се наблюдава същата тенденция, но разликите не бяха сигнификантни.

Децата със захарен диабет съобщаваха по-често за сухота в устата, откол-

кото контролните групи. Измереният слюнчен дебит бе намален. Пациентите с ксеростомия имаха по-често халитоза. Установихме, че децата със захарен диабет секретират значително по-малко стимулирана слюнка в сравнение със здравите контроли. Установихме, че секреторният капацитет е намален при диабетите, а вследствие на заболяването, може да се стигне до дисфункция на секрецията на слюнчените жлези.



Фиг.4. 17-годишен пациент с ангуларен хейлит, захарен диабет

За първи път у нас е направена цялостна комплексна орална диагностика на деца и подрастващи със захарен диабет и на такива със затлъстяване за установяване на честотата и особеностите на оралната патология, състоянието на твърдите тъкани на зъбите, пародонта и мукозата на устната кухина. Оралната патология, която установихме бе: географски език: 2 диабетичи (1,75%) , ан-

гуларен хейлит при 6 диабетика (8,8%) и 3 със затлъстяване (4,11%) и при 1 здраво дете. Космат език се наблюдава при 1 дете със захарен диабет и едно от здравите контроли. При 19 (16,67%) диабетичи установихме кандидозни лезии, а при здравите в 7,14% (5). При децата със затлъстяване имаше 6 (8,22%) с кандидозни лезии. Преобладаващите изолати са *Candida albicans*.



Фиг.5. 17-годишен пациент с орална кандидоза, затлъстяване

Заклучение

Редовното посещение при лекар по дентална медицина е толкова важно, особено за диабетичи, както и поддържането на добра хигиена на устната кухина. Най-важният рисков фактор при диабетичите с отрицателно влияние върху оралната им патология е лошият гликемичен контрол (HbA1c - 8.9%) и честите епизоди на хипергликемия. Адекватните методи на лечение на хроничното заболяване (диета, вид инсулин, метаболитен контрол, физическа активност и др.) влияят положително върху контрола на захарния диабет, респ. върху органите в устната кухина.

Литература

1. Българско дружество по ендокринология, Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет, 2013, София

2. American Diabetes Association, Diabetes Care 2014 Jan; 37(Suppl.1): S81-S90.
3. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults N Engl J Med 2015 Oct; 373:1307-1317
4. Lopes C, Busato P, Mânica M et al. Effect of basic periodontal treatment on glycemic control and inflammation in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: controlled clinical trial. Journal of Public Health 2017; 25:4, 443-449
5. Farella M, Loke C, Sander S et al. Simultaneous wireless assessment of intra-oral pH and temperature, J of Dentistry 2016 Aug; 51; 49-55
6. Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S. et al., Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case – control study, Diabetes Care Feb 2006, 29 (2):295-299
7. Straka M. Parodontitis a diabetes mellitus. Progresdent, Jun 2001;6 ; pp 10-12
8. Aren G, Sepet E, Özdemir D. et al. Periodontal Health, Salivary Status, and Metabolic Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. Journal of Periodontology December 2003; 74 (12):1789-1795

Адрес за кореспонденция:

гл.ас. д-р Христиана Маджова, дм
Факултет по Дентална Медицина,
МУ“Проф. д-р П.Стоянов“-Варна,
Катедра Консервативно зъболечение
и орална патология,
бул. Цар Освободител 84, 9000 Варна
E-mail: christianiana.madjova@gmail.com

СРАВНЯВАНЕ НА РОТАЦИЯТА НА ГОРНИ ПЪРВИ МОЛАРИ ПРИ РАЗЛИЧНА СТЕПЕН НА ТЕЖЕСТ НА КЛАС II

Иванова Г., Х. Арнаутска, З. Вълчева, И. Атанасова, С. Янева

Key words: *Rotation, Upper first molar, Henry's angle, Friel's angle, malocclusion*

Увод

Angle въвежда терминът „ключ на оклузията, който и до днес остава основен фактор в разработваните модифицирани и разширени следващи класификации. Въз основа на позицията на горния първи молар той определя три класа сагитални съотношения- клас I, II, III. (2)

Класификацията на Angle е допълнена от Andrews през 1972г с разработената от него тема: „ Шест ключа на нормалната оклузия“. Постигането на тези шест ключови стъпки е целта на всяко ортодонтико лечение, като една от тези шест стъпки е свързана с ротацията особено на първите постоянни молари. Всички зъби трябва да се освободени от ротация, особено в дисталният участък, за да може да се освободи достатъчно място. (4)

Ротацията на горните първи молари (ГПМ) оказва съществено влияние върху сагиталното междучелюстно съотношение. Аксиалната ротация на горния първи молар често се съчетава с едноименна туберкулна оклузия при моларите (14).

Цел

Целта на нашето изследване е да се провери дали има статистическа разлика в големината на ротация на ГПМ при клас I и клас II и да се установи дали ро-

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

First upper permanent molar rotations comparison in Class I and Class II malocclusion patients

Ivanova G., Hr. Arnautska, Z. Valcheva, I. Atanasova, S. Yaneva

Upper first permanent molar position is critical for determining of the present malocclusion and treatment planning. AIM: The purpose of our study is to compare how the rotation of upper molars worsen the severity of class II malocclusion. Materials and Methods: Our study investigate 681 children aged 7-10 year old. All children was clinically evaluated and biometrical assessment of study casts was performed. Diagnostic records include also photo-analysis and measurements of plaster study casts. The degree of rotations were classified with Henry and Friel methods and the Class II malocclusion is measured in units (1/4, 1/3, 1/2 and above 1/2). Results: The results of analysis demonstrate statistical difference between amount of rotation measured according to the Friel method in Class I and Class II malocclusion. The analysis of the degree of rotation according to Henry angle method are similar. We find also a tendency for proportional increasing the amount of rotation (measured with aid of Henry's angle) and severity of class II malocclusion. The rotation of upper molars on left and right side is not equal according both methods in Class II patient. Conclusion: The position of upper first molars is significant for establishing a normal orthognatic occlusion and long term stability after orthodontic treatment.

тацията на моларите се задълбочава при увеличаване степента на тежест на клас II

Материал и метод

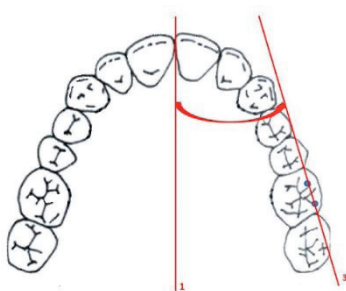
В нашето изследване са включени 681 деца на възраст от 7 до 10 год дошли за лечение в катедра Ортодонтия на ФДМ на МУ-Варна. На всички деца е проведен преглед и са взети отпечатъци. На оформените гипсови модели са направени фотоснимки, върху които се провеждат биометрични измервания върху оклузията, отделната зъбна дъга и ротацията на горните първи молари (ГПМ).

Изследваните деца са разделени в две групи- клинична (клас II) и контролна група (клас I). Отчитането на клас II се разделя спрямо големината на дистална оклузия: 1/4, 1/3, 1/2 и над 1/2 корона канинова ширина.

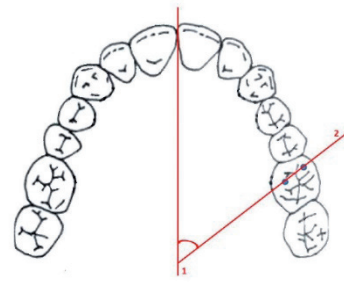
За отчитане на големината на ротация се използват методите на Henry и Friel.

Henry измерва върху гипсовите модели ъгълът, формиран между върховете на двата вестибуларни туберкула на ГПМ и медианния шев. Авторът установява, че в норма този ъгъл трябва да е $10,3^\circ \pm 4^\circ$ (8).

Авторът поставил основите на по-обективна методика за измерване ротацията на горния първи молар е Friel през 1959г. (6). Той измерва ъгълът, който се образува между линията, свързваща медиобукалния и медиопалатиналния туберкул на ГПМ, пресичаща небцовия шев. В норма този ъгъл трябва да е от порядъка на $61^\circ \pm 4^\circ$. Разлика от 5° се отчита като статистически значима.



Фиг. 1 Ъгъл на Henry (17)

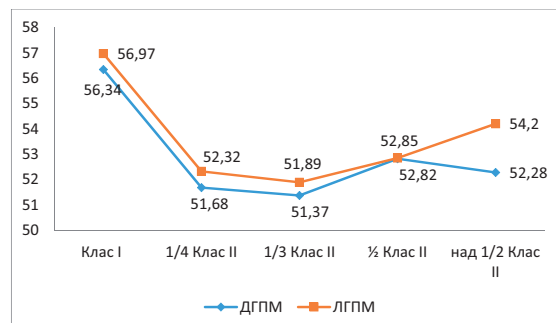


Фиг. 2 Ъгъл на Friel (21)

Анализите на Friel и Henry са лесни за употреба и приложение. Това, че двамата автора използват медианната линия за отправна точка им дава голяма значимост. Стабилността на тази анатомична структура е доказано, че се запазва константна с времето и затова се използва в редица изследвания. (1,3,5).

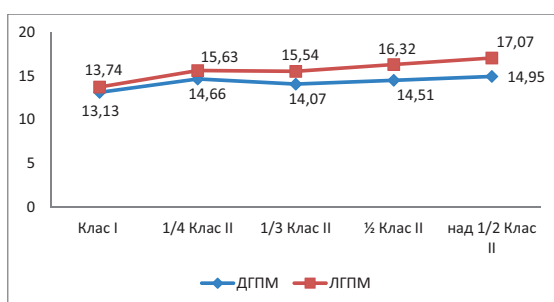
Резултат

Резултатите от проведените анализи показват наличието на статистически значима разлика между големината на ротация на горните първи молари при клас I и клас II според ъгъла на Friel, както в дясно ($p = 0,002$), така и в ляво ($p = 0,002$). Ротацията на горните първи молари измерено според ъгъла на Friel показва статистически по-голяма ротация при десните молари ($p < 0,001$), като тази разлика е представена най- отчетливо при клас II с над $\frac{1}{2}$ канинова ширина. Резултатите не показват корелация между степента на тежест на зъбния клас и големината на ротация. (Фиг. 3)



Фиг. 3 Средна стойност на ротацията на горните първи молари според ъгъла на Friel и степента на тежест на зъбния клас при моларите

Подобни са резултатите и при отчитане на големината на ротацията на горните първи молари според ъгъла на Henry. Намерена е статистически значима разлика между ротацията на моларите при клас I и клас II, както в дясно ($p=0,034$) така и в ляво ($p=0,003$). За разлика от ъгъла на Friel, при ъгъла на Henry е установена тенденция за увеличаване на големината на ротация на горните първи молари с увеличаване на степента на тежест на клас II. Според ъгъла на Henry по-голяма ротация се отчита при левите молари ($p < 0,001$). (фиг. 4)



Фиг. 4 Средна стойност на ротация на горните първи молари според ъгъла на Henry и степента на тежест на зъбния клас при моларите

Дискусия

В нашето изследване се установява, че при клас II подклас 1 има 74,3% медиопалатинално ротиран горни първи молари.

В изследваната от нас клиничната група се установява честота на ротацията на ГПМ 52,6% според ъгъла на Henry, докато в своето оригинално изследване авторът отчита 83% честота на ротация (8).

Други автори като Lemons & Homes (12) установяват честота на ротация на горни първи молари от 90-95% при клас II подклас 1 зъбно-челюстна деформация, а според проучването на Giuntini & Vaccetti през 2011г 84% от моларите в смесено съзъбие при клас II ЗЧД са ротиран (7).

Резултатите от нашето изследване за честота на ротация на ГПМ при клас II се различават от тези при другите авто-

ри, като ние получаваме по-малък процент на ротацията.

Спрямо сравнението между ротацията на ГПМ при клас I и клас II, получените резултати корелират с тези открити в литературата. (9) (Junqueira & al.)

Както и при публикациите на Scanavini (13) и ние отчитаме, че най-често ротация на ГПМ има при клас II с 1/4 канинова ширина

Резултатите според ъгъла на Henry корелират с тези на Betânia Pessoa Lima и кол. от 2015г (11), като и в нашата клинична група се установява положителна корелация между по-голямата ротация на моларите и по-дистална оклузия.

Заклучение

Диагностиката в ортодонтията е винаги в основата на правилното изготвяне на лечебния план. Спечелването на място в зъбната дъга чрез отротирване на ГПМ позволява консервативен подход при граничните случаи (12).

Позицията на горните първи молари е от съществено значение не само за постигане на нормални оклузални съотношения, а и за поддържане на стабилен резултат след приключване на ортодонтското лечение.

Библиография

1. Крумова В., Лигавичния релеф на небцето преди и след ортодонтоско лечение –антропологични, клинични и генетични проучвания, Демакс, С., 2008, 170
2. Angle, E. H.: Classification of malocclusion. D. Cosmos, 41: 248,1899
3. Almeida M A, Phillips C, Kula K, Tulloch C 1995 Stability of the palatal rugae as landmarks for analysis of dental casts. Angle Orthodontist 65: 43-48
4. Andrews, L. F.: The six keys to normal occlusion, Am. J. Orthod. 61:297, 1972

5. Bailey D R 1991 Rotated maxillary molars and their contribution to crowding and malocclusion. Journal of General Orthodontics 2: 26-27
6. Friel S. Determination of the angle of rotation of the upper first molar to the median raphe of the palate in different types of malocclusion. Dental Practitioner. 1959;9:72-8.
7. Giuntini V., T. Baccetti, E. Defraia, P. Cozza, and L. Franchi, "Mesial rotation of upper first molars in Class II division 1 malocclusion in the mixed dentition: a controlled blind study," Progress in Orthodontics, 2011;12/2:107-113,
8. Henry, "Relationship of the maxillary first permanent molar in normal occlusion and malocclusion," American Journal of Orthodontics, vol. 42, no. 4, pp. 288-306, 1956.
9. Junqueira MHZ, Valle-Corotti KM, Garib DG, Vieira RB, Ferreira FV. Analysis of the rotational position of the maxillary first permanent molar in normal occlusion and Class II, division 1 malocclusion. Dental Press J Orthod. 2011;16:90-8
10. Lamons F. and C. W. Holmes III, "The problem of the rotated maxillary first permanent molar," American Journal of Orthodontics, vol. 47, no. 4, pp. 246-272, 1961.
11. Lima Betânia Pessoa, Célia Regina Maio Pinzan-Vercelino, Laércio Santos Dias, Fausto Silva Bramante, and Rudys Rodolfo De Jesus Tavares : „Correlation between the Rotation of the First Molars and the Severity of Class II Division 1 Malocclusion“ 1 June 2015 Hindawi Publishing Corporation Scientific World Journal Volume 2015, Article ID 261485, 5 pages
12. Nery PC, Barbosa JA. Upper first molar rotation in normal occlusion and Angle's class II division 1. Rev Dent Press Ortod Ortop Facial. 2003;8:101-12.
13. Scanavini PE, Jóias RP, Vasconcelos MH, Scanavini MA, Paranhos LR. Assessment of first molars sagittal and rotational position in Class II, division 1 malocclusion. Dental Press J Orthod. 2013;18:106-11.
14. Strang, R. H. : Textbook of Orthodontics, third Edition, 1950

Адрес за кореспонденция:

*Д-р Гергана Иванова
гр. Варна, бул. „Цар Освободител“ №
84, Факултет по дентална медицина,
Катедра Ортодонтия
E-mail: gergana-ivanova@hotmail.com*

ДЕНТИННИ МИКРОПУКНАТИНИ, АСОЦИИРАНИ С ПРЕПАРАЦИЯТА НА КОРЕНОВИ КАНАЛИ

Борисова-Папанчева Ц., С. Георгиева

Key words: *dentinal microcracks, dentinal damage, rotary file systems, reciprocating file systems, hand files*

Увод

Основната цел на механичната и химична обработка на кореновите канали е пълното отстраняване на инфектираните тъкани и дебрис, елиминиране на наличните микроорганизми и увеличаване диаметъра на кореновия канал с цел осигуряване постигането на тридимензионалното му obtуриране (10,11,15). Постигането на този цел е неминуемо свързано с риск от възникване на ятрогенни инциденти, съпътстващи механичната обработка, като например транспортиране на апикалния форамен, създаване на прагове и перфорации, сепариране на ендодонтски инструменти и др. Формирането на микропукнатини в дентина по време на корено-каналната подготовка е усложнение, което въпреки че често не може да бъде регистрирано в момента на възникване, може да окаже влияние върху дългосрочната преживяемост на ендодонтски лекуваните зъби поради потенциалната опасност от прогресиране на микропукнатините в коренови фрактури (15).

Материали и Методи

От проучената литература сме сравнили резултатите от изследвания по темата, за да можем да опишем различните

Катедра по консервативно зъболечение и орална патология, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет-Варна

Dentinal Microcrack Formation During Root Canal Preparation

Borisova-Papancheva Ts., S. Georgieva

Abstract: *In order to further improve the effectiveness of the root canal preparation several rotary and reciprocating file systems have been developed. Despite their numerous advantages, their usage can also lead to creating root dentinal defects and microcracks, which have the potential to develop into root fractures. We have studied related articles and publications and compared data from numerous researches in order to compare different file systems according to the existing risk of creating microcracks and also the quantity and extend of the defects. Some of the characteristics of the root canal preparation systems, which can have an influence on the microcrack formation are the design of the files, the used file motion, taper size and material. Beside the type of system used other factors that can benefit the microcrack formation are the generated by the obturation method stress within the root canal, parafunctional habits of the patient such as bruxism or overall enhanced occlusal loading and nevertheless – the operator skills. The mechanical preparation of the root canal walls with machine files, both rotary and reciprocating ones, always creates a potential risk of damage creation. The microcrack formation can never be completely excluded, but significantly reduced by precisely following the instrumentation protocol.*

системи за обработка на кореновите канали по отношение възможния риск от

формиране на микропукнатини, както и тяхното количество и разпространение.

Резултати

Цялостната механична обработка на кореновия канал с ръчни пили е метод, често пренебрегван в съвременните протоколи на корено-канална препарация за сметка на използването на машинни системи. Причините за това са свързани основно с подобряване качеството и точността на корено-каналната препарация, както и с редуциране на необходимото клинично време, постижими чрез машинното инструментирание(10).

Редица изследвания, сравняващи формирането на микропукнатини в кореновия дентин след механичната обработка на корено-каналната система с ръчни или машинни пили, изтъкват едно от предимствата на препарацията изцяло с ръчни пили, а именно липсата или наличието на минимално количество дентинни дефекти след инструментирание (1,3,6,7,11,13,15). Като причини за това се определят от една страна по-малко агресивното движение на ръчните пили в кореновия канал (7,8,11), а от друга – по-малкото количество отнет дентин (15). Друга причина за получените резултати е фактът, че използваните в експерименталните изследвания машинни пили се характеризират с минимална коничност 0,06, а ръчните – с 0,02. Получените резултати, асоцииращи наличието на микропукнатини с машинната обработка на кореновите канали, подкрепят идеята, че по-голямата коничност на пилите е свързана с по-голямо концентриране на стрес в кореновия канал и съответно с по-голям риск от формиране на микропукнатини. От друга страна препарирането на коренови канали с машинни пили е свързано с повече на брой ротационни движения на инструмента, което допълнително води до увеличаване на генерираното вътре в кореновия канал напрежение (7).

Стоманените корено-канални инструменти се определят като по-често асоциирани с ятрогенни инциденти, възникващи в хода на препарацията на кореновия канал, поради липсата им на „памет“. Ni-Ti-инструменти са разработени с цел елиминиране недостатъците на стоманените. Механичната обработка с машинни Ni-Ti-пиле доказано води до висока степен на механично почистване и по-малък риск от изкуствено „изправяне“ на естествено извити коренови канали. От друга страна машинните Ni-Ti-пиле могат да доведат до формиране на дентинни дефекти в стените на кореновия канал, които да играят роля на стрес-концентратори и съответно места за инициране на пукнатини. Те могат да бъдат пълни, непълни или фрактурни линии, които в последствие да прогресират до вертикални коренови фрактури, неподлежащи на възстановяване (7).

Формиране на микропукнатини може да се наблюдава при всяка една машинна препарация на кореновия канал – независимо от конкретната използвана система (5,6,14). Разликите между отделните системи са основно в количеството на формирани микропукнатини, като различните изследвания съобщават и различни стойности.

Експериментални изследвания доказват по-малко количество дентинни-микропукнатини в коренови канали, обработени с машинна система за инструментирание ProTaper Next (Dentsply, Maillefer, Switzerland), използвана независимо от типа на движението – реципрочно или ротационно в сравнение с ProTaper Universal (Dentsply, Maillefer, Switzerland) – използвана с ротационно или реципрочно движение (2,5,11).

Като причина за това авторите определят разликите в дизайна на пилите от двете системи – по-голямата коничност на пилите от системата ProTaper Universal, както и повечето концентриран стрес в кореновия канал, с който те се асоциират (2,11,13). Дизайнът на пили-

те от системата ProTaper Next, при които центърът на тежестта е изместен, води до намаляване ефектите на вклиняване в кореновия канал, както и намалява физическия контакт между каналната стена и пилата. Освен това пилите от системата са изработени от материал, обработен по специална технология (M-Wire technology), осигуряващ и по-голямата им гъвкавост при инструментирани (2,11).

Машинните пили от системата ProTaper Universal имат дизайн с прогресиращо увеличаваща се коничност, който подпомага активното отстраняване на дентин, както и се свързва с изрязване на повече дентин от коронарните части на кореновия канал в сравнение с други системи. Различни източници съобщават за наличие на дентинни микропукнатини в 16 до 25% от случаите на коренови канали, обработени със системата ProTaper Universal (7). При сравняването им с ProTaper-ръчни ендодонтски пили, както и с машинни пили от системата Wave One (Dentsply Tulsa Dental Specialties), машинната обработка с ProTaper Universal се асоциира с по-голямо количество формирани микропукнатини по време на механичната обработка на коренови канали (1).

Kim et al. (2010г.) в свое изследване констатира, че коничността на пилите е отговорна за формирането на микропукнатини и генерирането на стрес в кореновия канал (8), докато Bier et al. (2009г.) определят коничността като допълнителен второстепенен фактор (4). Независимо от разликите между конкретните резултати, всички изследвания доказват, че коничността на пилите е фактор, който неминуемо оказва влияние върху формирането на микропукнатини. Пилите от системата ProTaper Universal имат коничност съответно 0,07, 0,08 и 0,09, а тези от ProTaper Next - 0,04, 0,06 и 0,07. Това обяснява и по-малкото формирани микропукнатини в коренови канали инструментирани с ProTaper Next в сравнение с такива, инструментирани с ProTaper Universal.

Според някои автори в коренови канали, обработени със системи, изискващи инструментирани с повече на брой нарастващи по размер пили, се откриват по-малко на брой микропукнатини, отколкото в такива, препарирани със системи, позволяващи обработка на кореновите канали с една пила (9,11). Според други обработката на коренови канали със системи като Wave One (Dentsply Tulsa Dental Specialties) води до по-малка увреда на корено-каналния дентин в сравнение със системи като ProTaper Universal и ProTaper Next, налагащи инструментирани с повече на брой пили (10). Авторите обясняват получените резултати с реципрочното движение на пилите, както и с по-краткото време, необходимо за цялостна обработка на кореновия канал, а с това и по-малкото време на генериране на стрес вътре в канала.

При сравняване количеството формирани микропукнатини в резултат на машинно инструментирани на извити коренови канали със системите ProTaper Universal, ProTaper Next и Wave One, се установява по-малко количество дентинни дефекти в стените на канали, обработени с ProTaper Next, без статистически значима разлика между количеството микропукнатини при инструментирани с ProTaper Universal и Wave One (9).

При сравняване различните системи по отношение типа на движение на пилите в кореновия канал, експериментални изследвания, проведени през 2015г (3,10,12) доказват наличието на по-малко микропукнатини при обработка на коренови канали с реципрочно движещи се пили като тези от системите Wave One и Reciproc в сравнение с ротационни системи като ProTaper Universal и ProTaper Next. Според авторите активните ротационни движения водят до увеличаване на генерирания стрес в кореновия канал, с което се увеличава и рискът от формиране на микропукнатини.

Реципрочното движение се определя като по-центрирано в кореновия ка-

нал, а повтарящите се движения по и обратно на часовниковата стрелка позволяват освобождаване на пилата след вклиняването ѝ в дентина, а с това и освобождаване на създаденото напрежение. Други фактори, които могат да имат отношение към получените резултати са специфичният дизайн с нережещ модифициран връх на пилите от системата Wave One, както и специалната технология, по която са изработени (M-Wire technology),увеличаваща флексибилността им при работа (12).

Това дава основание да се смята, че пили движещи се с реципрочни движения при инструментирани,формират по-малко микропукнатини в корено-каналния дентин отколкото представителите на ротационните системи (3,10).

По отношение мястото на формиране на микропукнатини е доказано, че те се съсредоточават основно в коронарната и средна 1/3 от дължината на кореновия канал (7,10). Авторите доказват до 1/3 по-малко количество на генериран стрес в апикалната част на кореновия канал, отколкото в коронарната (10).

Дискусия

Оптималната механична обработка на корено-каналната система е съществена стъпка от протокола на всяко успешно ендодонтско лечение, целяща създаване на пространство, достъпно за иригация и последваща obturation. Изборът на система, позволяваща постигане на тези цели, трябва да бъде направен съобразно особеностите на конкретната клинична ситуация, като трябва да осигурява не само бързо постигане на желаната форма на кореновия канал, но и да се свързва с минимален риск от възникване на интраоперативни инциденти, вкл. формиране на дентинни дефекти.

Многобройните предимства на машинните системи – ротационни и реципрочни, не могат да елиминират някои от техните недостатъци, свързани с генерирането на по-голям стрес в кореновия канал, който може да доведе до инициира-

нето или прогресията на вече съществуващи микропукнатини.

От друга страна препариранието на кореновия канал изцяло с ръчни ендодонтски пили, които се определят като по-малко агресивни към корено-каналния дентин, освен че утежнява и удължава клиничния протокол, се свързва и с по-висок риск от препресване на отпилки и инфектирани тъкани апикално, както и по-голям риск от транспортиране на апикалния форамен.

„Златен стандарт“ за постигане всички цели на корено-каналната подготовка все още не съществува, а изборът относно машинно или изцяло ръчно инструментирани трябва да бъде направен след внимателно съпоставяне на специфичните клинични особености и оценка на риска от възникване на ятрогенно предизвикани дефекти, които биха компрометирали дългосрочната преживяемост на ендодонтски лекуваните зъби.

Заклучение

Прогнозата на ендодонтски лекуваните зъби зависи не само от качествената механична и химична обработка на корено-каналната система, но също и от количествените и качествени характеристики на оставащите твърди зъбни тъкани (ТЗТ). Осигуряването на резистентност към коренови фрактури е една от основните цели на всяко едно ендодонтско лечение, а непостигането на тази цел може да повлияе негативно дългосрочната преживяемост на ендодонтски лекуваните зъби. Механичната и химична обработка на корено-каналната система,целяща пълно елиминиране на микроорганизми и инфектирани тъкани, е винаги свързана с потенциален риск от увреда на дентина на кореновия канал, поради което може да окаже негативно влияние върху резистентността на оставащите ТЗТ. Въз основа на разгледаната по темата литература можем да направим следните заключения:

- В коренови канали, инструментирани изцяло с ръчни ендодонтски

пили, се наблюдава липса на дентинни микропукнатини или се откриват незначително количество такива.

- Формиране на дентинни микропукнатини може да се наблюдава при инструментирани с всяка една система за машинна обработка на коренови канали – независимо от конкретните характеристики на използваната система.
- При сравняване на различни машинни системи по отношение количеството формиранни микропукнатини по време на корено-каналнапрепарация, машинните пили от системата ProTaper Next(Dentsply, Maillefer, Switzerland) се асоциират с по-малко количество формиранни дентинни дефекти, като причината за това се определя от дизайна на пилите.
- Реципрочните движения на пилите се определят като по-щадящи към корено-каналния дентин отколкото ротационните.
- Получените данни относно количеството образувани дентинни дефекти при сравняване на системи, позволяващи инструментирани с една пила или изискващи работа с повече на брой машинни пили, са противоречиви.

Литература

1. Ashwinkumar V, Krithikadatta J, Surendran S, Velmurugan N. Effect of reciprocating file motion on microcrack formation in root canals: an SEM study. *Int Endod J*. 2014;47(7):622-7.
2. Baig AR, Kubde R, Makade C, Pandey S, Shenoj PR, Shori DD. Stereomicroscopic evaluation of dentinal defects induced by new rotary system: „ProTaper NEXT“. *J Cons Dent* 2015;18(3): 210-213.
3. Bielas W, Mielczarek A. The impact of endodontic procedures on mechanical properties of root dentine – a literature review (Polish). *Nowa Stomatologia*2017; 1: 39-44.
4. Bier CA, Shemesh H, Tanomaru-Filho M, Wesselink PR, Wu MK. The ability of different nickel-titanium rotary instruments to induce dentinal damage during canal preparation. *J Endod* 2009;35:236-8.
5. Capar ID, Arslan H, Akcay M, Uysal B. Effects of ProTaper Universal, ProTaper Next, and HyFlex instruments on crack formation in dentin. *J Endod*. 2014 Sep; 40(9):1482-4.
6. Cicek E, Kocak MM, Saglam BC, Kocak S. Evaluation of microcrack formation in root canals after instrumentation with different NiTi rotary file systems: A scanning electron microscopy study. *Scanning* 2015 Jan/Feb; 37(1):49–53.
7. Garg S, Mahajan P, Thaman D, Monga P. Comparison of dentinal damage induced by different nickel-titanium rotary instruments during canal preparation: An in vitro study. *J Cons Dent*. 2015; 18(4): 302-5.
8. Kim HC, Lee MH, Yum J, Versluis A, Lee CJ, Kim BM. Potential relationship between design of nickel-titanium rotary instruments and vertical root fracture. *J Endod*. 2010; 36(7):1195-9.
9. Li SH, Lu Y, Song D, Zhou X, Zheng QH, Gao Y, et al. Occurrence of Dentinal Microcracks in Severely Curved Root Canals with ProTaper Universal, WaveOne, and ProTaper Next File Systems. *J Endod*. 2015;41(11):1875-9.
10. Monga P, Bajaj N, Mahajan P, Garg S. Comparison of incidence of dentinal defects after root canal preparation with continuous rotation and reciprocating instrumentation. *Sing Dent J* 2015 Dec;36:29-33.
11. Priya NT, Chandrasekhar V, Anita S, Tummala M, RajTBPh, Badami V, et al. “Dentinal Microcracks After Root

- Canal Preparation” A Comparative Evaluation with Hand, Rotary and Reciprocating Instrumentation. J Clin Diagn Res. 2014 Dec; 8(12): ZC70–ZC72.
12. Ravi AB, Parabath Singh VP, Sreeram SR, et al.: Comparison of root microcrack formation after root canal preparation using two continuous rotational file systems and two reciprocating systems- an invitro study. IOSR-JDMS 2015; 14: 15-18.
 13. Tavanafar S, Karimpour A, Karimpour H, Saleh AM, Saeed MH. Effect of Different Instrumentation Techniques on Vertical Root Fracture Resistance of Endodontically Treated Teeth. J Dent. 2015; 16(1): 50–55.
 14. Ustun Y, Aslan T, Sagsen B, Kesim B. The effects of different nickel-titanium instruments on dentinal microcrack formations during root canal preparation. Eur J Dent. 2015; 9(1): 41-6.
 15. Yoldas O, Yilmaz S, Atakan G, Kuden C, Kasan Z. Dentinal microcrack formation during root canal preparations by different NiTi rotary instruments and the self-adjusting file. J Endod. 2012 Feb; 38(2): 232-5.

Адрес за кореспонденция:

*Цветелина Борисова-Папанчева
Бул. „Цар Освободител ” №84,
Факултет по дентална медицина,
Медицински университет-Варна
E-mail: dr_borisova@abv.bg*

ПИЛОТЕН ПРОЕКТ: „ЕЛЕКТРОННО ГЕНЕРИРАНЕ, ВОДЕНЕ И СЪХРАНЕНИЕ НА ИСТОРИЯ НА ЗАБОЛВАНЕТО В БАЗИТЕ НА МУ – ВАРНА“

Радева М.¹, Д. Групчев¹, С. Атанасова², З. Иванова¹, Д. Велкова²,
М. Йорданова¹, Р. Христова², Н. Иванова², Б. Каназирев²,
Ж. Георгиева², В. Игнатов²

Key words: digitalization, medical data, electronic health record, electronic medical record, gamma consult, medical software

Увод

Пилотният проект „Електронно генериране, водене и съхранение на история на заболяването в базите на МУ – Варна“ има за цел въвеждане на електронно здравно досие (ЕЗД) във Второ отделение по вътрешни болести на УМБАЛ „Св. Марина“ Варна – основна база на МУ – Варна и най-голямото болнично заведение в северна България.

Виртуалната инфраструктура на лечебните заведения е бъдещето на медицината, а ЕЗД е първата стъпка по пътя към модернизация на здравеопазването в динамичната ера на високите технологии. (19) Нуждата от този неизбежен преход е породена не само от потребността от одит на медицинската дейност, но и от възможността за рационализация на ресурсите и подобряване на качеството на лечебния процес.

Първата система за ЕЗД е разработена от Института Regenstrief през 1972 г. (15). Независимо че тази технология е била иновативна за времето си и първа по рода си, поради високите разходи този вид организационни системи не са били обект на интерес от страна на лекарите. Вместо това са използвани основно от държавни болници и институции с големи финансови възможности. През 90-те години на миналия век персоналните компютри стават все по-достъп-

¹МУ- Варна, ²УМБАЛ Св. Марина, Варна

Pilot project: “Electronic generation, maintenance and storage of the history of disease in the bases of Medical University - Varna”

Radeva M., D. Grupchev, S. Atanasova, Z. Ivanova, D. Velkova, M. Yordanova, R. Hristova, N. Ivanova, B. Kanazirev, Zh. Georgieva, V. Ignatov

The pilot project “Electronic data base for keeping and preservation of patient notes at the clinical bases of the Medical University - Varna” aims to introduce the electronic health record (EHR) at the University Hospital “St. Marina” Varna and compare the pros and cons of the classic paper source. **Materials and Methods:** A platform with a wide range of options approved by the Ministry of Health and National health insurance fund was selected for the project. The project was driven by 8 young scientists who duplicated the records of 130 patients with various diseases and tested each step of the collection, taking into account all the benefits and potential problems. A working algorithm was developed. **Results:** By introducing the EHR for each patient, handwriting was avoided, which could be a potential source of errors. In the paper analogs, 36 errors were identified. EHR are stored in a database that facilitates easy recovery of lost information. The most important advantage of EHR is the provision of data extraction at any level, and fast efficient access. The aforementioned advantages are extremely positive for a teaching hospitals and facilitate teaching and research.

***Conclusion:** EHR is an innovative step in the development of modern healthcare and a necessary requirement for improving the quality of work. University Hospital "St. Marina"-Varna is not only a well-established medical institution, but also the largest base of Medical University-Varna. EHR optimize the medical care, educational and scientific work and could increase the competitiveness not only at local but also at European level.*

ни за обикновените потребители, а навлизането и развитието и интернет достъп в ежедневието променя мисленето на хората (5). Тази комбинация от обстоятелства позволява развитието на ЕЗД досиета. Институтът по медицина на САЩ през 1991 г. прави прогноза, че до 2000 година всички лекари ще използват компютрите в практиката си с цел подобряване на здравните грижи (8). Това обаче не се осъществява, тъй като според проучване в САЩ през 2001 г. само 18% от лекарите са използвали електронна медицинска документация (11). В съвременната ера на достъпни комуникации и високотехнологични устройства правителствата на много държави провеждат политика в насока развитие и утвърждаване на ЕЗД.

Заместването на дългогодишно функциониращата практика за водене и съхранение на хартиена история на заболяването с електронен прототип представлява предизвикателство не само на местно, но и световно ниво. Опитът на държави като Финландия, Естония, Холандия, Швеция, Канада, Австралия показва, че това е възможно и то за неголям период от време (5). През 2008 г. Естония стана първата страна в света, която въведе национална система за ЕЗД «от раждане до смърт» за всеки гражданин (20).

Дания е пример за държава, разполагаща с централизирана електронна база данни на своите граждани, които включват информация, датираща от 1977

г. Приблизително 98% от лекарите в първична, доболнична и болнична медицинска помощ имат достъп до системата, в това число и всички фармацевти (17).

Програмата на Финландия за дигитализиране на медицинската информация е първоначално създадена през 1996 г. за изграждане на система от ЕЗД, която е съсредоточена върху достъп до висококачествена здравна информация, както за лекари, така и за пациенти (9). В резултат всички здравни услуги в страната са достъпни онлайн от 2010 г. Законодателството от 2011 г. задължава всички здравни специалисти да използват електронната система.

Новоприетата директива 2011/24 на Европейската комисия относно правото на всички граждани на страни членки на Европейския съюз на трансгранично здравно обслужване представлява основен мотив за дигитализиране на медицинската документация (6).

В своя анализ: Costs and benefits of health information technology, Shekelle PG и съавтори (18), подлагат на анализ 256 проучвания относно електронизацията на медицинската документация. Те правят заключение, че ЕЗД могат да доведат до съществено подобрене на здравни грижи, осигурявайки безопасност и ефективност, но въпреки това, широкото им прилагане е ограничено, поради липсата на достатъчно информация.

Едно от потенциалните решения на този проблем е провеждането на проекти като Medicare and Medicaid HER Incentive Program в САЩ, които стимулират въвеждането на ЕЗД в лечебните заведения, като ги подпомагат с материални средства, оборудване и обучение на персонала (16).

Осъзнаването на нуждата от дигитализиране и провеждането на такива проекти на местно ниво стои в основата на прехода към модернизация на медицината в България. Екип от учени и студенти от Медицински университет – Варна да създаде и осъществи амбициозен проект

за пробиране на ЕЗД и сравняването му с класическия вариант на твърдо копие на история на заболяването.

Материал и методи

За реализиране на проекта бе избрана софтуерна програма, одобрена от МЗ и НЗОК - Гама Консулт. Тази уеб-базирана платформа предлага широк спектър от функции, като чрез нея се осигурява съвместимост с други системи и експортиране на информация, като по този начин лесно се въвеждат епикризи и етапни епикризи, както и различни видове документи спрямо законовите изисквания. В проекта участваха 8 млади учени, които изпълниха амбициозната задача да тестват всички етапи и да изчислят ползите като ресурс (финансов, времеви, интелектуален) при пълна замяна на съществуващите хартиени копия с ЕЗД.

Бяха осигурени 16 електронни устройства, чрез които беше въведена и визуализирана информацията. Те бяха подбрани така, че да бъдат достатъчно леки, мобилни, лесни за употреба, и едновременно с това да осигуряват прегледност. Осигури се безжична интернет връзка на територията на отделението.

Екипът премина двудневен курс за работа с избраната софтуерна програма на Гама Консулт, проведен от група компютърни специалисти, създали платформата.

Участниците дублираха досиетата на 130 пациенти с различни заболявания и тестваха всяка стъпка, отчитайки всички ползи и проблеми.

Всеки от тях проследяваше работата на определен лекуващ лекар от отделението като „дигитализираше“ всички данни на даден пациент: история на заболяването, осъществени прегледи, лабораторни изследвания, консулти, назначени терапии. (фиг.1)

Електронното въвеждане се осъществяваше паралелно с ръчното такова като се засичаше времето, отнело извършването на двете действия.



Фиг. 1. Работа в екип при попълване на стандартния хартиен носител и електронно досие.

Бе извършено сравнение на електронните носители спрямо хартиените по няколко основни параметри: прегледност на информацията, сигурност, отчетност, възможност за експорт на информацията, въвеждане на корекции, достъп, архив, прозрачност, приложение в научната дейност, финансов ресурс, времеви ресурс, интелектуален ресурс, комфорт на участниците, удовлетвореност на пациентите. Беше проведена анкета сред участниците с цел оценка на готовността за преминаване към новия метод на работа.

На тази база се създаде алгоритъм за последващо етапно въвеждане на системата в УМБАЛ „Св. Марина“. Това позволи цялостна оценка на създадения продукт, въз основа на отчетените предимства и недостатъци по време на работния процес.

Резултати: Резултатите бяха анализирани в работни групи. Като на база анализа бяха отчетени следните предимства:

- Чрез въвеждането на ЕЗД за всеки отделен пациент се избягва писането на ръка, което създава множество неудобства при разчитането и е потенциален източник на грешка. В хартиените аналози бяха открити 36 разменени цифри и други грешки от невнимание (фиг. 2).



Фиг. 2. Допуснати грешки от невнимание или проблеми с разчитането.

- ЕЗД се съхраняват в база данни, която позволява бързо и лесно възстановяване на изгубената информация при пълна гаранция за идентичността и достоверността им (например при евентуална повреда или загуба на електронното устройство). При нарушаване на физическата цялост на хартиените носители се налага лекуващият лекар да попълва информацията „по памет“, което изисква време, усилия и представлява потенциален източник на грешки. В 10 (7.6%) досиета на хартиен носител бяха намерени несъответствия от попълване „по памет“.
- Най-същественото предимство на ЕЗД е осигуряването на лесна и бър-

за отчетност за дейността на болничното заведение и откриване на специфични клинични показатели и нозологични единици. Улеснява се достъпът до информация от всички ангажирани в лечебния процес. При консултативен преглед специфична информацията от ЕЗД се намира средно за 30 секунди, докато това време варира между 1 и 12 минути за хартиения носител.

Обобщение на резултатите е представено в таблица 1.

Дискусия

Електронното здравеопазване е приоритет на ЕС. През февруари 2017г. Европейската комисия оповести, че електронизацията на медицинската информация и усъвършенстваните анализи на данни могат да спомогнат за ускоряване на научните изследвания, персонализираната медицина, ранната диагностика на заболяванията и по-ефективното лечение. Електронизацията на медицинската информация е процес, изискващ допълнителни финансови средства, но предимствата превъзхождат трудностите. Бе създадена специална работна група, която да осигури плавен преход на дигитализация в страните членки на ЕС и отчете ползите, проблемите и резултатите от

Таблица 1. Предимства и недостатъци на електронното досие.

Предимства	Недостатъци
Прегледност на информацията	Нужда от компютърна грамотност
Отчетност на дейността	Нужда от обучение на персонала
Възможност за експорт на информацията	Нужда от интернет връзка
Контролирано въвеждане на корекции	Нужда от дигитални устройства
Профилиране на потребители	Нужда от защита на данни
Отдалечен достъп	
Възможност за одит	
Автоматично създаване на архив	
Лесно извършване на справки	
Приложение в научната дейност	
Приложение в преподавателската дейност	

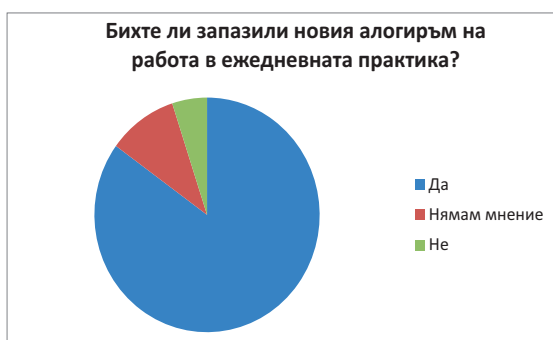
процеса на трансформация на здравните системи в дигитални (6).

Анализите на настоящото проучване относно работния процес, доведеха до обобщаване на следните предимства и недостатъци:

- Прегледност на информацията: чрез въвеждаето на ЕЗД за всеки отделен пациент се избягва писането на ръка, което създава множество неудобства при разчитането и е потенциален източник на грешка. Бяха открити 36 разменени цифри и други грешки от невнимание.
- Сигурност: ЕЗД се съхраняват в база данни, която позволява бързо и лесно възстановяване на изгубената информация при пълна гаранция за идентичността и достоверността им (например при евентуална повреда или загуба на електронното устройство). В контраст при нарушаване на физическата цялост на хартиените носители се налага лекуващият лекар да попълва информацията „по памет”, което изисква време, усилия и представлява потенциален източник на грешки.
- Отчетност: електронизацията на медицинската документация осигурява по-лесна и бърза отчетност за дейността на болничното заведение и лесно намиране на специфични клинични показатели и нозологични единици.
- Възможност за експорт на информацията: ЕЗД позволяват изпращането на данни към други източници, при запазване на високо ниво на защита; При хартиените носители се налага преписване на информацията или размножаване чрез копирни машини, което отново отнема многократно повече времеви и финансови ресурси.
- Въвеждане на корекции: програмта на Гама консулт позволява промени на записаните данни по всяко време, без това да става безконтролно (системата пази история) и без да се нарушава прегледността на информацията.
- Достъп: ЕЗД осигуряват отдалечен достъп до информацията и възможност за използване на мобилни устройства.
- Архив: платформата автоматично създава електронен архив и резервен електронен архив, без допълнителни човешки усилия;
- Прозрачност: профилирането на потребителите в системата е задължително, историята на въвеждане на информацията от прегледите, хоспитализацията, изписването на пациента се записва автоматично. Така се изключват злоупотреба с данни и евентуални грешки.
- Справки: ЕЗД позволяват осъществяването на сложни справки по дати, имена, отдели, часове. При хартиените носители при нужда от откриване на определени данни процесът на търсене отнема многократно повече време и усилия.
- Приложение в научната дейност: Електронизацията на документацията осигурява лесно създаване на статистически извадки по избрани критерии.
- Финансов ресурс: Въвеждането на изцяло ЕЗД изисква еднократна първоначална инвестиция, за разлика от утвърдения в момента начин, при който ежедневно съществува нужда от парични средства за канцеларски материали, хартия, мастило.
- Времеви ресурс: Електронизацията създава удобство, спестява време, енергия, усилия и в крайна сметка повишава ефективността и подобрява качеството на лечебния процес.
- Интелектуален ресурс: Не на последно място ЕЗД съхранява голям обем информация, която лесно може да бъде извлечена и систематизирана. Това създава възможности за уче-

ните да провеждат повече научни проучвания и да постигат високи резултати.

- **Комфорт на участниците:** След проведена анкета сред участниците се установи, че основната част от тях са се чувствали комфортно по време на проекта и намират електронизацията на медицинската документация за лесен начин за водене на досие. Те биха продължили да използват този начин на работа във всекидневната практика, ако им бъде предоставена такава възможност (фиг 3). Участниците, които смятат, че ЕЗД затрудняват процеса на работата им, посочват като основни причини липса на необходима компютърна грамотност, нежелание за обучение, както и страх от промяна на дългогодишните навици.



Фиг. 2. Допуснати грешки от невнимание или проблеми с разчитането.

- **Удовлетвореност на пациентите:** Всички пациенти, участвали в анкетата, подкрепят напълно ЕЗД, като основна причина посочват рационалното оползотворяване на времето.
- **Недостатъци:** Основните отчетени недостатъци са по-високата цена (за хардуеър и софтуеър) и нуждата от обучение. Очаква се и първоначална резистентност от част от персонала поради нуждата от промяна на стереотипа.

В условията на непрекъснато нарастващите кадрови проблеми и нужда от оптимизация на работния процес, ЕЗД е възможност за оптимизация на работата и намаляване на излишни усилия от страна на специалистите. В дългосрочен план създадената инфраструктура за електронно здравеопазване ще намали себестойността на администрирането. Освен компактно бързо и ефективно менажиране на данните на всеки пациент, електронните формуляри позволяват директна статистическа обработка и ще подобрят познанието за болестите в национален мащаб. Това е една неизбежна стъпка, която вече може да бъде направена в лечебното заведение в което беше осъществен пилотния проект. Не на последно място проекта беше осъществен от млади учени с желание да въвеждат иновативни здравни технологии и неговото успешно реализиране показва че това е бъдещето.

Заклучение

Електронизацията на медицинската документация е иновативна стъпка в развитието на съвременното здравеопазване и задължително условие за подобряване качеството на работа. УМБАЛ „Св. Марина“-Варна е не само утвърдено и реномирано лечебно заведение, но и най-голямата база на МУ-Варна. ЕЗД оптимизира лечебната, учебната и научна работата и създава предпоставка за повишаване конкурентоспособността на лечебното заведение не само на местно, но и Европейско ниво. Данните от пилотния проект могат да служат като база за бъдещо реплициране на електронното досие не само в останалите бази на МУ-Варна, но и на всички лечебни заведения в страната.

Литература

1. Albert Boonstra, Arie Versluis, and Janita F J Vos BMC Health Serv Res Implementing electronic health records in hospitals: a systematic literature review. 2014; 14: 370. Published online 2014 Sep

4. doi: 10.1186/1472-6963-14-370
PMCID: PMC4162964
2. Burgos S. Medical information technologies can increase quality and reduce costs. *Clinics*. 2013;68(3):425.
3. Cáceres, Sigfrido Burgos. "Electronic Health Records: Beyond the Digitization of Medical Files." *Clinics* 68.8 (2013): 1077–1078. PMC. Web. 8 Oct. 2017
4. Catwell L, Sheikh A. Evaluating ehealth interventions: the need for continuous systematic evaluation. *PLoS Med* 2009;6:e1000126.
5. Elizabeth Earl. A history of EHRs: 10 things to know. February 16, 2015. <https://www.beckershospitalreview.com/healthcare-information-technology/a-history-of-ehrs-10-things-to-know.html>
6. European commission. Cross border healthcare. https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_en
7. Ford EW, Menachemi N, Huerta TR, Yu F. Hospital IT Adoption Strategies Associated with Implementation Success: Implications for Achieving Meaningful Use. *J Healthc Manag*. 2010;55(3):175–188.
8. Ford, Eric W., Nir Menachemi, and M. Thad Phillips. "Predicting the Adoption of Electronic Health Records by Physicians: When Will Health Care Be Paperless?" *Journal of the American Medical Informatics Association* : JAMIA13.1 (2006): 106–112. PMC. Web. 16 Oct. 2017.
9. Harno K, Ruotsalainen P Sharable EHR systems in Finland. *Stud Health Technol Inform*. 2006;121:364-70.
10. Häyrinen K, Saranto K, Nykänen P. Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: a review of the research literature. *Int J Med Inform*. 2008 May; 77(5):291-304. Epub 2007 Oct 22.
11. https://en.wikipedia.org/wiki/Electronic_health_record
12. Lee Jacobs, MD. Interview with Lawrence Weed, MD— The Father of the Problem-Oriented Medical Record Looks Ahead; *The Permanente Journal*. Summer 2009; 13(3)8
13. Miller RH, Sim I, Newman J. Stud . Electronic medical records in solo/ small groups: a qualitative study of physician user types. *Health Technol Inform*. 2004; 107(Pt 1):658-62.
14. Miriovsky BJ, Shulman LN, Abernethy AP. Importance of health information technology, electronic health records, and continuously aggregating data to comparative effectiveness research and learning health care. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 1; 30(34):4243-8. Epub 2012 Oct 15.
15. Murray, Michael D. et al. "Structure, Functions, and Activities of a Research Support Informatics Section." *Journal of the American Medical Informatics Association* : JAMIA 10.4 (2003): 389–398. PMC. Web. 16 Oct. 2017.
16. Office of the National Coordinator for Health Information Technology (ONC), Department of Health and Human Services. Health information technology: initial set of standards, implementation specifications, and certification criteria for electronic health record technology. Final rule. *Fed Regist*. 2010 Jul 28;75(144):44589-654.
17. Schmidt, M., Schmidt, S. A. J., Sandegaard, J. L., Ehrenstein, V., Pedersen, L., & Sørensen, H. T. (2015). The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clinical Epidemiology*, 7, 449–490. <http://doi.org/10.2147/CLEP.S91125>
18. Shekelle PG, Morton SC, Keeler EB. Costs and benefits of health information technology. *Evid Rep*

- Technol Assess (Full Rep). 2006 Apr; (132):1-71.
19. Thimbleby, Harold. "Technology and the Future of Healthcare." *Journal of Public Health Research* 2.3 (2013): e28. PMC. Web. 16 Oct. 2017.
20. Tiik, Madis & Ross, Peeter. (2010). Patient opportunities in the Estonian Electronic Health Record System. *Studies in health technology and informatics*. 156. 171-7.

Адрес за кореспонденция:

E-mail: mladenaradeva@gmail.com

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ

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 (включително заглавието и авторите). 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, рентгенограми, 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 диаграмите и фигурите 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 7.5 см в широчина (1 колона) или 15.5 см в ширина (2 колони).

Правила за цитиране на литературата

Цитираните публикации се подреждат строго азбучно по името на първия автор. При повече от една публикация от един и същи автор те се подреждат хронологично (от по-стари към по-нови публикации).

Описанията на статиите от списания съдържат: инициали и имена на авторите (до първите шест, а при повече автори последните имена се заменят с "и съавт.", респ. „и соавт.“ или „et al.“); заглавие на статията на оригиналния език, респ. с превод на английски език с посочване в скоби на оригиналния език); заглавие на списанието, съкратено по Index Medicus; том, година, пореден номер на книгката (задължителен за българските и руски списания) и страници – от-до.

Описанията на книги съдържат: инициали и имена на авторите (ако са до трима); заглавие; поредност на изданието (ако има); редактори (ако има); град, издателство и година на издаване.

Разделите от тематични сборници се описват под името на автора на раздела, като се изписват инициалите и имената на останалите автори (ако има); заглавие на раздела; заглавие на сборника; редактори (ако има); град, издателство, година на издаване и страници – от-до.

При дисертациите се посочват: инициали и име на автора; заглавие на дисертацията на съответния език (вж по-горе); град, институция, вид (кандидатска, респ. за доктор или за доктор на науките или хабилитационен труд) и година.

При конгресните материали освен имената на авторите и заглавието на съответния научен доклад (респ. постерно съобщение) се посочват: заглавие и поредност на съответния научен форум; град и дата на провеждането му; редактори (ако има); както и град, година на издаване и страници на доклада, респ. резюмето.

При патентите, изобретенията и рационализациите се посочват инициалите и имената на авторите им, регистрационните им номера, държавата и годината.

При документите, достъпни по интернет, респ. при електронните публикации в списания, се изписва съответната уеб-страница, респ. заглавието на списанието, датата на публикуване и doi (digital object identifier).

Всяка цитирана публикация се посочва на съответното място в текста на статията с арабска цифра в кръгли скоби. Ако в текста на статията се цитират имена на автори, се спазва следното правило: при един или двама автори, след тях в скоба се посочва годината на цитираната публикация, а при трима и повече автори – след името на първия автор се изписва „и съавт.“; респ. “и соавт.“ или „et al.“ и в скоба – годината на публикуването.

Примери:

1. *Методиев КТ. Иммунологическият мониторинг у болних ХПН как основа повишението ефективности пересадки почки в клиника. Автореферат дисертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Киев, КНИИ урологии и нефрологии МЗ УССР, 1989.*
2. *Мягкова МА, Запольская ЕБ, Запольский МЕ, Петровский ПИ, Якубов НИ, Соловьева ЮК, и соавт. Определение опиатов методом агглютинации- Судебн мед експерт. 42, 1994, № 3, 23-25.*
3. *Шопова П, Иванова С, Токин Р, Янева Р, Козовски И, Цветков Ц и съавт. Мястото на ултразвуковата диагностика при патологична бременност и раждане. В: Х. Юбилейна научна сесия на ВМИ-Варна. Варна, 31.X.1981 г. Научни доклади. Под ред. Д. Ненов. Варна, 1982, 88-92.*
4. *Liu Y, Ding X, Jiang Y, Zhang C, Mao D, Shen Z, et al. Analysis of health self-management for diabetes self-efficacy. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 40, 2015 No 8, 886-890.*
5. *Schubert SA, Soleimani B, Pae WE. Hemolysis and pulmonary insufficiency following right ventricular assist device implantation. Case Rep Transplant. 2012; 2012:376384. doi: 10.1155/2012/376384.*
6. *Youmans GP, Brown JS. Tuberculosis. A new therapeutic approach. 2. ed. Philadelphia, etc., W. W. Saunders Comp., 1979.*

Материалите, подготвени според изискванията, могат да се изпратят на електронна поща suvarna@abv.bg или да се предадат на електронен носител на Редакцията колегия. 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 Редакцията колегия на списанието приема за публикуване (респ. отхвърля) предложението ръкопис 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 22, бр. 1’2017

ISSN 1310 - 6031