LXXII 3/2020 ISSN-1312-2746

ВОЕННА МЕДИЦИНА

ПЪРВОПРИЕМНИК НА СПИСАНИЕ “МЕДИЦИНСКА СБИРКА” - ПЪРВОТО НАУЧНО ВОЕННОМЕДИЦИНСКО СПИСАНИЕ, ИЗДАВАНО ПРЕЗ 1883 ГОДИНА.

ВОЕННА МЕДИЦИНА
ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ
И БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ВОЕННА МЕДИЦИНА

MILITARY MEDICINE
OFFICIAL EDITION OF MILITARY MEDICAL ACADEMY AND
BULGARIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF MILITARY MEDICINE

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Генерал-майор проф. д-р Венцислав Мутафчийски, дмн, FACS
(главен редактор)

Полковник доц. д-р Георги Попов, дм
(заместник главен редактор)

Доц. Вирсавия Васева, дм
(научен секретар)

Чл.-кор. проф. д-р Николай Петров, дмн
Проф. д-р Ивона Даскалова, дмн
Проф. д-р Любомир Алексиев, дм
Проф. д-р Илия Салтиров, дмн
Проф. д-р Кириен Кьосев, дм
Полковник проф. д-р Ивайло Даскалов, дм
Полковник доц. д-р Владимир Василев, дм
Полковник доц. д-р Димо Димов, дм
Проф. д-р Евелина Одисеева, дм
Проф. д-р Константин Рамшев, дм

София 1606, ВМА
ул. „Св. Георги Софийски“, № 3
+359 (2) 92 25-847 spisanie_vm@vma.bg

Sofia 1606, MMA
3, „Georgi Sofijsky“ Str.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ИМУНОПАТОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ ПРИ SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯ
Е. Викентиева 3

ИМУНОТОКСИЧНОСТ НА НЕРВНИТЕ АГЕНТИ И КАКВА Е ВРЪЗКАТА С ПРОМЕНИТЕ В ЕСТЕРАЗНИЯ СТАТУС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ С ТЯХ
Иван Съмналиев, Ахмед Неджиб 9

БЕДСТВЕНАТА СИТУАЦИЯ В БЕЙРУТ – МЕДИЦИНСКИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА
Д. Дончев, А. Гълъбова, Д. Димов, К. Паскалев 14

ОСОБЕНОСТИ НА СЛУХА И ГЛУХОТАТА В НАЙ-РАННА ВЪЗРАСТ
Д. Дончев 21

АКТУАЛНИ ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИ ПРОБЛЕМИ

СРАВНИТЕЛНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА РАДИАЦИОННОТО НАТОВАРВАНЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАСЕЛЕНИЕ В УСЛОВИЯТА НА ЕСТЕСТВЕН РАДИАЦИОНЕН ФОН И ЛИЦАТА, РАБОТЕЩИ В СРЕДА С ИЗТОЧНИЦИ НА ЙОНИЗИРАЩИ ЛЪЧЕНИЯ
М. Христозова 27

ВЛИЯНИЕ НА РАБОТНАТА СРЕДА ПРИ СЛУХОВОТО И ЕЗИКОВО ОБУЧЕНИЕ НА КОХЛЕОИМПЛАНТИРАНИ МАЛКИ ДЕЦА
Д. Дончев 33

ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА РИТЪМА И МУЗИКАТА ПРИ СЛУХОВОТО И ЕЗИКОВО ОБУЧЕНИЕ НА КОХЛЕОИМПЛАНТИРАНИ МАЛКИ ДЕЦА
Д. Дончев 37

СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА МИОКАРДЕН ИНФАРКТ БЕЗ ОБСТРУКТИВНА КОРОНАРНА БОЛЕСТ (MINOCA)
Л. Демиревска, А. Шабан, З. Шабан, А. Чобанов, И. Даскалов, С. Йовев 40

МЯСТОТО НА СКЛЕРОТЕРАПИЯТА В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПОСТОПЕРАТИВНАТА ЛИМФОРЕЯ (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ)
М. Цеков, С. Марангозов, М. Мирева, С. Стратиева, Т. Вълова 45

НЕВРОБОРЕЛИОЗА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ
Д. Маринова, С. Стратиева, Г. Попов 48

ЮВЕНИЛЕН НАЗОФАРИНГЕАЛЕН АНГИОФИБРОМ ЕНДОСКОПСКО ЛЕЧЕНИЕ
Х. Златанов, А. Коркова 51

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ПРОМЕНИ ВЪВ ФУНКЦИОНАЛНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ДИШАНЕТО НА ВОДОЛАЗИ
П. Димитрова, С. Мурад, Д. Исмаилов 55

ОРГАНИЗАЦИОННИ ВЪПРОСИ

ТРИИЗМЕРНА МАТРИЦА ЗА 1% ДОПУСТИМ МЕДИЦИНСКИ РИСК ОТ ЗАГУБА НА РАБОТОСПОСОБНОСТ ПО ВРЕМЕ НА ПОЛЕТ В АВИОМЕДИЦИНСКОТО ОСВИДЕТЕЛСТВАНЕ НА ЛЕТАТЕЛНАТА ГОДНОСТ НА АВИАЦИОННИТЕ ЕКИПАЖИ
Л. Алексиев, Р. Николова 60

АНАЛИЗ НА ОТНОСИТЕЛНАТА ТЕЖЕСТ НА ОПЕРАТИВНИТЕ ИНТЕРВЕНЦИИ И ОПЕРАТИВНАТА АКТИВНОСТ НА ХИРУРГИЧНИТЕ КЛИНИКИ В МБАЛ - СОФИЯ НА ВМА ПРЕЗ 2019 ГОДИНА
А. Александров, И. Попиванов, В. Васева, И. Алексиева 65

ПРАКТИЧЕСКИ НАСОКИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЛИНИЯ НА РИСКОВ ТОЛЕРАНС ПРИ СЪПЪТСТВАЩИТЕ ДЕЙНОСТИ В ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ В БЪЛГАРИЯ
Н. Гилина, А. Праматаров 69

ЮБИЛЕИ
ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

ОБЗОРИ

ИМУНОПАТОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ ПРИ SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯ

Елена Викентиева

Лаборатория по клинична имунология – Военномедицинска академия, София

IMMUNOPATHOLOGICAL MECHANISMS IN SARS-COV-2 INFECTION

Elena Vikentieva

Laboratory of Clinical Immunology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

COVID-19 е остро респираторно заболяване, причинено от едноверижен РНК вирус, известен с наименованието тежък остър респираторен корона вирус-2 синдром (SARS-CoV-2). Предава се въздушно-капково при директен или индиректен контакт с лигавични мембрани (очи, нос, уста) или при допир с контаминирани повърхности. Проявите, наблюдавани при инфектирани със SARS-CoV-2 включват фебрилитет, суха кашлица, диспнея, главоболие, мускулни, ставни болки, астенодинамия, тромбози и по-рядко стомашно-чревни като диария и повръщане. Все още няма задълбочени проучвания, касаещи имунопатологията на SARS-CoV-2 инфекцията, като познаването на настъпващите локални и/или системни промени в клетъчно-медиирания и хуморален имунен отговор вероятно биха могли да отговорят на множество въпроси, касаещи разработването на нови терапевтични подходи.

***Ключови думи**: SARS-CoV-2, COVID-19, имунопатологичен механизъм, клетъчно-медииран имунитет, антитела*

SUMMARY

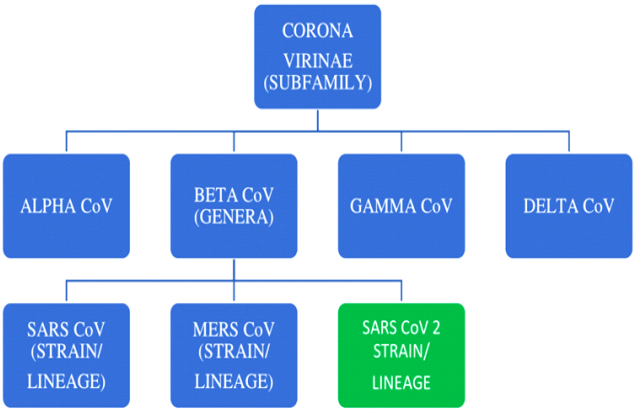
COVID-19 is an acute respiratory disease caused by a single-stranded RNA virus, named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The virus is transmitted from human to human via droplets coughed or by touching the eyes, nose or mouth. The most commonly reported clinical symptom in laboratory confirmed cases is fever, followed by a dry cough, fatigue, dyspnoea, headache, myalgia or arthralgia, thrombosis. Diarrhoea and vomiting are less common. The immunopathological characteristics of SARS-CoV-2 infection, either systemic or local, have not been thoroughly studied and the knowledge for the immunological changes in immune cell types as well as cytokines important for immune reactions and inflammation may provide helpful information for developing future therapies such disease specific pharmaceuticals and vaccine.

***Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, immunopathological mechanism, cell-mediated immunity, antibodies*

ВЪВЕДЕНИЕ

Коронавирусите (CoVs) принадлежат към семейство Coronaviridae, разред Nidovirales на род Coronavirus [1]. Те са най-голямата група вируси, причиняващи респираторни и гастроинтестинални инфекции. Електронномикроскопски имат характерен образ, оприличаващ ги с корона, дължащ се на множеството повърхностно експресирани протеини. Размерите им варират между 80-160 nm дължина и притежават малък геном, състоящ се от 27-32 Kb, съдържащ несегментирана едноверижна рибонуклеинова киселина (РНК). Двете подсемейства на семейство Coronaviridae са Corona-

virinae и Torovirinae, като първото включва четири основни рода Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus, групирани серологично и филогенетично (фиг.1). Първите два инфектират предимно бозайници, а последните два най-вече птици [2, 3]. Новият член на подсемейство Coronavirinae е едноверижен РНК вирус, до скоро не наблюдаван при хора. Известен е с наименованието SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Характеризира се с изключителна адаптивност към гостоприемника, като е способен да причини заболяване както при хора, така и при редица животински видове цибетки, мишки, кучета, котки, камили, прасета, птици и прилепи [3]. Предава се въздушно-капково при директен/индиректен контакт с лигавични мембрани (очи, нос, уста) или при допир до контаминирани с вируса повърхности. Специфичните структурни протеини от повърхността на вируса са ключови в патогенетично отношение и за развиващите се последващи усложнения. Проявите, наблюдавани при инфектирани със SARS-CoV-2 включват фебрилитет, тръпки, кашлица, диспнея (нарушено /затруднено дишане) и лимфопения [4, 5]. Други описани прояви са диария, мускулни болки, лесна уморяемост, главоболие, конюнктивит, загуба на обоняние, кръвохрак. Най-честите усложнения са тромботични инциденти, пневмония и тежък остър респираторен синдром (SARS), причина за летален изход при една част от пациентите [4, 5]. Към настоящия момент няма специфична терапия или ваксина, като лечебният подход включва прилагане на симптоматични и поддържащи терапевтични схеми. Задълбоченото изследване и проучване на патогенетичните механизми, с особен акцент върху имунопатогенезата, вероятно ще даде отговор на множество въпроси, касаещи разработването на нови методи за диагностика, лечение и превенция.



Фигура 1. *Класификация на подсемейство Coronavirnae и родова принадлежност на SARS CoV-2 [3]*

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ И ЛАБОРАТОРНИ ДАННИ

Възприемчиви към инфекцията са всички възрастови групи, но по-често симптоми развиват лица над 60 годишна възраст и лица с редица придружаващи заболявания.

Инфекцията със SARS CoV-2 протича вариабилно – от безсимптомно до развитие на остър респираторен синдром и полиорганна недостатъчност [4]. От момента на заразяване до изявата на първите клинични симптоми средно изминават около 5 дни. Необходимост от интензивна терапия имат 25-30% от засегнатите лица, като смъртността при хоспитализираните варира между 4-11% [6]. При една част от пациентите в края на първата седмица от проявата на симптоматика, настъпват усложнения с развитието на пневмония, дихателна недостатъчност и смърт. Тежестта на клиничните прояви зависи от вирус-индуцираните увреди и силата на имунния отговор на гостоприемника [4, 7], като прогресията се асоциира с т.нар. „цитокинова буря“ – екстремно повишаване нивата на редица про-възпалителни цитокини (IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP1, MIP1A и TNFα), секретирани от клетките на имунната система [7].

Отклоненията в лабораторните показатели са неспецифични. Левкоцитният брой е най-често в референтни граници и по-рядко понижен, лимфопения се установява при 70-90% от инфектираните със SARS-CoV-2 [6], като абсолютен брой на лимфоцитите под 1000 кл/μl се асоциира със затегнато протичане и предстоящи усложнения [8]. Острофазовите показатели CRP и СУЕ са повишени, но прокалцитоннът обикновено е в норма, повишените му нива са по-скоро индикатор за наслагване на бактериална инфекция. АСАТ, АЛАТ, аPTT, креатинин, D-димер, CPK и LDH може да са повишени, като повишението им се асоциират с по-тежко протичане и настъпващи усложенения [10].

ПАТОГЕНЕТИЧНИ АСПЕКТИ НА SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯТА

Коронавирусите демонстрират гъвкъвост по отношение на гостоприемника от една страна и характерен тъканен тропизъм от друга [9]. Първоначалното „закачане” на вириона към клетката „гостоприемник” се осъществява посредством взаимодействие между „S” – протеина на вируса (т.нар. spike протеин, който е структурен протеин) и рецептор от повърхността на клетката [10]. Според множество проучвания, рецепторът използван от SARS-CoV-2, за проникване в клетката е ангиотензин – конвертиращият ензим 2 (ACE-2), който е мембранна екзопептидаза [11], експресирана от алвеоларните епителни клетки, съдовите ендотелни клетки и белодробните макрофаги (МФ) [11, 12]. ACE-2 има ключова роля в регулацията на системата ренин-ангиотензин (RAS). Инфекцията със SARS-CoV-2 води до дисфункция на RAS, поради редукция в експресията на ACE-2 от клетките. Настъпват тежки

нарушения във водно-електролитния баланс, повишено артериално налягане, повишена съдова пропускливост и абнормен/свръхмерен възпалителен отговор [13, 14].

Основно функцията на структурните протеини на SARS-CoV-2 (хемаглутинин естераза (HE) – установена само при някои в-коронавируси, малък мембранен протеин (E), мембранен протеин (M), нуклеокапсиден (N) и вътрешен протеин (I) – всички кодирани от N-гена) е поддържане на морфологичната форма на вирионите. Успоредно с това, обаче, е доказана роля и в разпространението на вируса in vivo, чрез антагонизиране на имунните отговори на гостоприемника [9, 10]. S-протеинът на SARS-CoV-2 има две субединици – S1 и S2. S1 е съставена от амино-терминален и рецептор-свързващ домен. Рецептор-свързващият домен обхваща конкретен регион от аминокиселини (от 318-ма до 510-та) [15], свързващ ACE-2 върху клетката „мишена", с което стартира процеса на „инфектиране". При различните коронавируси рецептор-свързващият домен на S1 варира, като при някои от тях е разположен в N-терминалния, а при други в C-терминалния край [3, 12].

ИМУНОПАТОГЕНЕЗА НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО ПРИ SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯТА

Имунният отговор при SARS-CoV-2 инфекцията е двуфазов. По време на инкубационния период и в периода, характеризиращ се с прояви на лека клинична симптоматика, имунните отговори са насочени към елиминиране на инфекцията и изключване на възможността за прогресия.

При инфекция със SARS-CoV-2 се наблюдава т.нар. вирус-асоциирана пироптоза – възпалителна форма на програмирана клетъчна смърт, характеризираща се с повишено освобождаване на IL-1β [4, 16]. Посредством множество рецептори за разпознаване, алвеоларните епителни клетки и макрофагите откриват и свързват освободените патоген-асоциирани молекули (вирусна РНК, увредени клетъчни елементи). Следва повишена продукция и секреция на про-възпалителни цитокини и химиокини (IL-6, IFNγ, MCP-1, IP-10), индикатори за Th1 – поляризация на клетъчния имунен отговор [4, 17]. В мястото на увреда се натрупват моноцити и Т-лимфоцити, в отсъствието на неутрофили, което обяснява периферно-кръвната лимфопения и повишеното съотношение неутрофили/лимфоцити, наблюдавани при около 80% от пациентите със SARS-CoV-2 инфекция [4, 18]. При преобладаващата част от пациентите инфекцията бива ограничена, имунният отговор постепено затихва и настъпва оздравяване. При една част обаче, се развива дисфункционален/патологичен имунен отговор, с разгръщане на „цитокинова буря". Установено е, че при лицата с тежка форма на COVID-19, има високи плазмени нива на IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцит-колонии стимулиращ фактор (G-CSF), IP-10, MCP1, макрофажен възпалителен протеин – 1α (MIP1α) и тумор некротизиращ фактор (TNF), както и прогресивно нарастване на IL-6 нивата, с най-отчетлив пик антемортем или при наскоро починали [4, 19]. Поради високи нива на TNF могат да настъпят септичен шок и мултиорганна недостатъчност, наблюдавани при редица пациенти [20]. В проби от бронхо-алвеоларен лаваж на пациенти с тежка форма, но не и на такива с умерено-тежка се установява изобилие от възпалителни моноцит-произхождащи FCN1+ макрофаги [21], а в периферната кръв – повишен процент на възпалителни CD14+CD16+ моноцити [22]. Тези клетки са отговорни за секрецията на множество възпалителни цитокини, участващи в „цитокиновата буря" (MCP-1, IP-10 и MIP-1α). Механизмите, чрез които SARS-CoV-2 уврежда вродения противовирусен цитокинов отговор са все още неясни. Предполага се участие на множество структурни и не-структурни вирусни протеини с антагонистично действие на ниво интерферонов отговор. Засегнати са интерферон-зависимите сигнални пътища, включително и разпознаването на вирусната РНК [23, 24]. Резултатът е повишено освобождаване на продукти от процеса пироптоза и индукция на мощен патологичен възпалителен отговор. Освободените протеази и кислородни радикали сами по себе си са увреждащи белодробната тъкан. Развива се дифузна алвеоларна увреда, включително десквамация на алвеоларни клетки, формиране на хиалинови мамбрани и белодробен оток [18], което ограничава ефективноста на газовия обмен в белите дробове, водещо до затруднено дишане и ниско кислородно насищане на кръвта, като белият дроб става по-податлив на вторични инфекции.

Т-КЛЕТЪЧЕН ИМУНЕН ОТГОВОР ПРИ SARS-COV-2

Ефективността на имунните отговори срещу вирусни инфекции е пряко зависима от активацията на цитотоксичните $CD8^+$Т-лимфоцити (Tc), директно атакуващи и убиващи вирус-инфектираните клетки [25], с помощта на секретирани от тях молекули с цитотоксичен потенциал – перфорин, гранзим и тумор-некротизиращ фактор-γ (TNF-γ) [26]. За инициирането на имунните отговори обаче, ключова роля има популацията от $CD4^+$ хелперни Т-лимфоцити (Th), подпомагащи Tc- и B-клетъчните отговори [27]. Флоуцитометрично в периферна кръв е установено, че при SARS-CoV-2 инфекция, лимфоцитите екпресират високи нива на активационни маркери – HLA-DR и CD38 и са перфорин и/или гранзим позитивни $CD8^+$Т-лимфоцити или Th_{17}-възпалителни клетки [28]. HLA-DR е с доказано повишена експресия при редица автоимунни болести (ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус), вирусни инфекции (HIV, остра фаза на EBV и CMV) и при реакция на отхвърляне на присадката. Високите нива на експресия на HLA-DR от $CD8^+$Т-лимфоцити, при HIV корелират с прогресия [29]. При персистираща антигенна стимулация, каквато се наблюдава при повечето вирусни инфекции, настъпва т.нар. Т-клетъчно

„изчерпване", което води до загуба на цитокинова продукция и редуцирана функционална активност [30, 31]. Diao B. и кол. ретроспективно докладват за „Т-клетъчно изчерпване" при 499 случая на COVID-19. Те описват нисък брой на общите $CD3^+$Т-лимфоцити и основните им субпопулации (Th и Tc) при всички лица със SARS-CoV-2 инфекция, като при тези с тежка форма, нивата им са статистически значимо по-ниски спрямо тези, развили умерено-тежка или лека клинична картина [32]. При проведената първа аутопсия на пациент починал от COVID-19 е установено натрупване на мононуклеарни клетки, предимно моноцити и Т-лимфоцити в белия дроб, като успоредно с това е отчетен нисък брой на хиперактивни Т-клетки в периферната кръв [33]. Миграцията и натрупването на лимфоцити в мястото на възпалителните промени цели упражняване на контрол над инфекцията, което обяснява перифернокръвната лимфопения. При лица с COVID-19, повишеното изчерпване на Т-лимфоцитите и ограниченото им функционално разнообразие е предвестник на по-тежко протичане и неблагоприятно развитие на болестта [34].

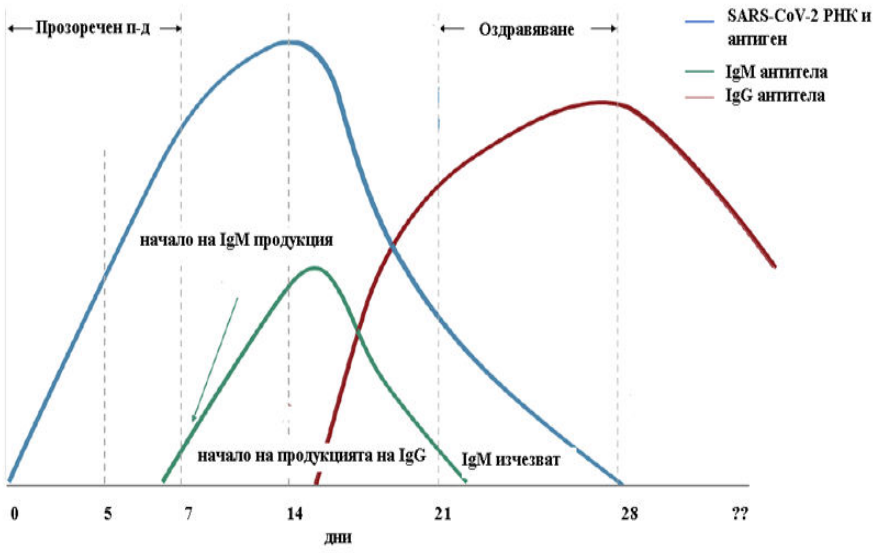
Клетъчно-медиираните отговори при SARS-CoV-2 инфекцията според цитокиновия профил са Th1-поляризирани в резултат на продукцията и секрецията на IFNг, TNF и IL-2 от специфичните $CD4^+$Т-лимфоцити [34].

В-КЛЕТЪЧЕН ИМУНЕН ОТГОВОР ПРИ SARS-COV-2

При пациенти със SARS-CoV инфекция, В-клетъчните отговори са срещу нуклеокапсидния (N) протеин. Антителни отговори срещу S-протеина се установяват в рамките на 4-8 дни след появата на първите симптоми [35, 36]. Неутрализиращи антитела се откриват 2 седмици по-късно, но при преобладаващата част от лицата това се наблюдава едва на 3-та седмица [37, 38] (фиг. 2), като една част от пациентите не продуцират антитела [39].

Неутрализацията е един от основните механизми за отстраняване на вируси, като за ефективна протекция има изискване към титъра на изработените антитела и специфичността на антителния репертоар. При SARS-CoV таргетният епитоп за неутрализиращите антитела е разположен в рецептор-свързващия домен [40], съставен от 193 аминокиселини (318-510) на S-протеина, който свързва ACE-2 рецептора [41]. По-голяма част от антителата, идентифицирани при SARS-CoV не свързват и не неутрализират SARS-CoV-2 вируса, което се обяснява със съществените различия в рецептор-свързващите домени на SARS-CoV и SARS-CoV-2 [42]. Ключовите аминокиселинни остатъци, свързващи ACE-2 рецептора при SARS-CoV „S" – протеина се намират в регион от 33 аминокиселини (от 460 до 492) [43], като по-малко от половината от тях (само 15 от 33) се откриват при SARS-CoV-2. Вероятно аминокиселинните последователности от рецептор-свързващия домен на SARS-CoV са по-имуногенни от аминокиселинните последователности в рецептор-свързващия домен на SARS-CoV-2, което би обяснило, защо при първият се продуцират по-успешно неутрализиращи антитела. Нещо повече, SARS-CoV не притежава гликанов „щит", предпазващ рецептор-свързващия му домен от неутрализация чрез антитяло-свързване, още една причина пациентите, заразени с този вирус, да изработват по-ефективно неутрализиращи антитела [44]. При пациенти с COVID-19, по-скоро би могло да се разчита на т.нар. кръстосана неутрализация, резултат от свързването на припокриващи се епитопи от рецептор-свързващите домени на двата вируса, което би оправдало приложението само на поликлонална конвалесцентна плазма.

В хода на разпространението на вируса настъпват мутации, като изменения, засягащи S-протеина на SARS-CoV-2 биха могли да бъдат причина за резистентност към някои моноклонални антитела. Към момента рецептор-свързващият домен на



◄

Фигура 2.

Антителен отговор при SARS-Cov-2 според Marelize Gorgens и Zara Shubber. Purpose and Options for Testing for SARS-Cov2 (the COVID-19 virus).

SARS-CoV-2 остава консервативен, като са доказани само четири редки, не-синонимни промени в S-протеина – V483A, L455I, F456V и G476S. Много сходна с установената при MERS-CoV (I529T) е V483A замяната, която е отговорна за намален потенциал за свързване на вируса с рецептори от повърхността на клетката гостоприемник и повишена резистентност към антитяло-неутрализация. От друга страна F456V и G476S замените са сходни с тези при SARS-CoV (L443R и D463G), отговорни за „избягване" на неутрализация [45]. Това още веднъж подчертава необходимостта от внимателна преценка при подбора на кандидат-терапевтични антитела с оглед потенциалните нежелани ефекти. Има данни за антитела срещу други коронавируси, които биха могли да отежнят/влошат инфекцията чрез т.нар. „антитяло-зависимо усилване" [46]. Проучвания върху животински модели показват, че при SARS-CoV инфекцията, неутрализиращите антитела срещу S-протеина могат да утежнят белодробните поражения чрез обостряне на възпалителните отговори. Нещо повече, при 80% от пациентите има корелация между развитието на остър респираторен дистрес синдром и сероконверсията с появата на антвирусни IgG антитела [47]. Подобно на инфекцията с MERS, пациентите с тежко протичане имат по-високи титри на антитела спрямо тези с умерено-тежко или леко протичане. Свързването на антитяло-вирус комплекса към активиращите Fc-рецептори от повърхността на алвеоларните МФ може да индуцира експресия на про-възпалителни фактори, включващи IL-8 и MCP1. Същите тези комплекси могат да активират и системата на комплемента с нежелателни възпалителни последици. Конструирането на терапевтични антитела би трябвало да бъде така направено, че да се изключат или да бъдат минимализирани възможностите за провъзпалителна активност, като същевременно се запази вирус-неутрализиращият им капацитет. При редица други инфекции като денга, зика, ебола, HIV, механизмът на антитяло-зависимото усилване не само се ускорява от неутрализиращите антитела, но също и от ненеутрализиращи антитела. Централна роля при този механизъм има един нискоафинитетен Fc-рецептор за мономерни IgG молекули (FcγRII), но високоафинитетен за IgG-имунни комплекси. Експресира се от моноцити, макрофаги, тромбоцити, неутрофили, дендритни клетки и върху малка субпопулация от активирани $CD4^+$Т-лимфоцити. Има важна роля в тромбоцитната активация, адхезия и агрегация. Основните му функции са регулация на клетъчните отговори (фагоцитоза, цитокинова стимулация, ендоцитен транспорт) и захващане на имунни-комплекси (предимно IgG1, IgG2, IgG3 без IgG4). В белите дробове, алвеоларните МФ експресират високи нива на CD32a (FcRIIa), докато ГИТ тъканите не го експресират. Свързването му от IgG молекули води до индукция на сигнали посредством ITAM и освобождаване на про-възпалителните цитокини IFN-α, IL-1 и IL-6 [48].

Освен това е установено, че CD32a е основен биологичен рецептор за CRP. Едно от обясненията за по-затегнатото протичане на инфекцията при по-възрастни е ролята на CRP. Известно е, че нивата на CRP нарастват с възрастта и нивата в по-напреднала възраст са значимо по-високи спрямо тези при деца [49].

Нещо повече, ходът на COVID-19 е по-тежък при лица с подлежащо придружаващо заболяване като хипертония, декомпенсиран ЗД, сърдечно-съдова патология. Това се обяснява с високите нива на експресия на CD32a от моноцитите и МФ при тези пациенти [50]. Участието на антитяло-зависимото усилване е от огромно значение за IgG серологията. Наличието на IgG не винаги означава, че лицата са имунни срещу COVID-19, дори при специфичност на доказващия ги тест 100%. Поради това, към преливане на плазма от клинично оздравял пациент на болен с терапевтична цел се пристъпва след оценка на риска и ползите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При SARS-CoV-2 инфекцията свръхмерните и неконтролирани имунни отговори са резултат от настъпващи „драматични" промени в клетъчната и хуморална компонента на имунната система. При преобладаващата част от пациентите имунният отговор води до елиминиране на инфекцията и изключване на възможността за прогресия. В 25-30% от засегнатите лица обаче се разгръща „цитокинова буря и т.нар. Т-клетъчно „изчерпване", като при 4-11% от тях изходът може да бъде летален. Към настоящия момент няма специфична терапия или ваксина, като познаването на разнообразието от патогенетични и имунологични механизми, обуславящи съответната клинична изява и възможностите за усложнение биха подпомогнали разработването на нови методи за диагностика, оптимизиране на подходите на лечение и превенция.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. JAMA. 2020, 323:707-708.
2. Sahin AR, Erdogan A, Agaoglu PM, et al. 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a review of the current literature. EJMO. 2020, 4:1-7.
3. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015, 1282:1-23.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020, 395:497-506.
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020, 323:1061-1069.
6. Coronavirus Outbreak. Available at: https://www.worldometers.info/coronavirus/. Accessed 23 Feb 2020.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020, 395: 507-13.
8. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus [2019-nCoV] infected pneumonia [standard version]. Mil Med Res. 2020, 7:4
9. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res. 2011, 81:85-164.

10. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020, 92:418-423.
11. Zhao, Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. Preprint at bioRxiv 2020.01.26.919985 (2020).
12. Walls, A. C. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058 (2020).
13. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. Exp. Physiol. 2008, 93:543-548
14. Kuba K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat. Med. 2005, 11:875-879.
15. Wong S, K Li, W Moore, MJ Choe, Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin- converting enzyme 2. J. Biol. Chem. 2004, 279: 3197-3201.
16. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. SSRN https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420 (2020).
17. Huang KJ. et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. J. Med. Virol. 2005, 75:185-194.
18. Tian S. et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. J. Thorac. Oncol. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010 (2020).
19. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020, 579: 270-273.
20. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x (2020).
21. Liao M. et al. The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single - cell RNA sequencing. Preprint at medRxiv https://doi.org/ 10.1101/2020.02.23.20026690 (2020)
22. Zhou Y. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. Natl Sci. Rev. https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041 (2020).
23. Siu KL, Chan CP, Kok KH, Chiu-Yat Woo P, Jin DY. Suppression of innate antiviral response by severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein is mediated through the first transmembrane domain. Cell. Mol. Immunol. 2014, 11:141-149.
24. Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SH, Spaan WJ. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. Virology 2007, 361:18-26.
25. Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. J Immunol. (2008) 181:5490-500. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490
26. Mescher MF, Curtsinger JM, Agarwal P, Casey KA, Gerner M, Hammerbeck CD, et al. Signals required for programming effector and memory development by CD8+ T cells. Immunol Rev. 2006, 211:81-92.
27. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. Annu Rev Immunol. 2010, 28:445-89.
28. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020, 8:420-422.
29. Salazar-Gonzalez JF, Moody DJ, Giorgi JV, Martinez-Maza O, Mitsuyasu RT, Fahey JL. Reduced ecto-5'-nucleotidase activity and enhanced OKT10 and HLA-DR expression on CD8 (T suppressor/cytotoxic) lymphocytes in the acquired immune deficiency syndrome: Evidence of CD8 cell immaturity. J Immunol. 1985, 135:1778-1785.
30. Ng CT, Snell LM, Brooks DG, Oldstone MB. Networking at the level of host immunity: immune cell interactions during persistent viral infections. Cell Host Microbe. 2013, 13:652-64.
31. Fenwick C, Joo V, Jacquier P, Noto A, Banga R, Perreau M, et al. T-cell exhaustion in HIV infection. Immunol Rev. 2019, 292:149-63.
32. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li M, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Zhang Y, Wu Y and Chen Y (2020) Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Front. Immunol. 11:827.doi: 10.3389/fimmu.2020.00827
33. Xu, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir. Med. 2020, 8:420-422.
34. Oh HL, J Gan, K ES, Bertoletti A, Tan YJ. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. Emerg. Microbes. Infect. 2012, 1, e23.
35. Tan YJ. et al. Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2004, 11:362-371.
36. Wu HS. et al. Early detection of antibodies against various structural proteins of the SARS- associated coronavirus in SARS patients. J. Biomed. Sci. 2004, 11:117-126.
37. Nie Y. et al. Neutralizing antibodies in patients with severe acute respiratory syndrome- associated coronavirus infection. J. Infect. Dis. 2004, 190:1119-1126.
38. Temperton, N. J. et al. Longitudinally profiling neutralizing antibody response to SARS coronavirus with pseudotypes. Emerg. Infect. Dis. 2005, 11:411-416.
39. CGTN. Expert: recovered coronavirus patients are still prone to reinfection. YouTube https://www.youtube.com/watch?v=GZ99J7mlaIQ (2020).
40. Zhu Z. et al. Potent cross-reactive neutralization of SARS coronavirus isolates by human monoclonal antibodies. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2007, 104:12123-12128.
41. Babcock GJ, Esshaki DJ, Thomas WD Jr, Ambrosino DM. Amino acids 270 to 510 of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein are required for interaction with receptor. J. Virol. 2004, 78:4552-4560.
42. Wang C. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. Preprint at bioRxiv https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987958(2020).
43. Li F: Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. Annu Rev Virol. 2016, 3:237-261.
44. Li XY. et al. The keypoints in treatment of the critical coronavirus disease 2019 patient. Chin. J. Tuberculosis Respir. Dis. 2020, 43:E026.
45. Kleine-Weber H. et al. Mutations in the spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus transmitted in Korea increase resistance to antibodymediated neutralization. J. Virol. 2019, 93, e01381-18.
46. Ho MS. et al. Neutralizing antibody response and SARS severity. Emerg. Infect. Dis. 2005, 11:1730-1737.
47. Liu L. et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS- CoV infection. JCI Insight https://doi.org/ 10.1172/jci.insight.123158 (2019).
48. Anania JC, Chenoweth AM, Wines BD, Hogarth PM. 2019. The human Fc_RII (CD32) family of leukocyte FcR in health and disease. Front Immunol 10:464. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00464.
49. Schlenz H, Intemann T, Wolters M, Gonzбlez-Gil EM, Nappo A, Fraterman A, Veidebaum T, Molnar D, Tornaritis M, Sioen I, Merild S, Iacoviello L, Ahrens W, IDEFICS Consortium. 2014. C-reactive protein reference percentiles among pre-adolescent children in Europe based on the IDEFICS study population. Int J Obes (Lond) 38(Suppl 2):S26-S31. https://doi.org/10.1038/ijo.2014.132.
50. Devaraj S, Chen X, Adams-Huet B, Jialal I. 2013. Increased expression of Fc- r receptors on monocytes in patients with nascent metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 98:E1510 - E1515. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2112.

ИМУНОТОКСИЧНОСТ НА НЕРВНИТЕ АГЕНТИ И КАКВА Е ВРЪЗКАТА С ПРОМЕНИТЕ В ЕСТЕРАЗНИЯ СТАТУС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ С ТЯХ

Иван Съмналиев, Ахмед Неджиб

Катедра Медицина на бедствените ситуации – Военномедицинска академия, София

IMMUNOTOXICITY OF NERVE AGENTS AND WHAT IS THE RELATIONSHIP WITH CHANGES IN ESTERASE STATUS IN INTOXICATIONS WITH THEM

Ivan Samnaliev, Ahmed Nedzhib

Department of Disaster Medicine – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Клиничната картина на острите интоксикации с нервни агенти (табун, зарин, зоман, VX, циклозарин) са добре известни както по отношение на етиология, така и патогенетично. Има също редица проучвания, които акцентират върху късните последици от този тип интоксикации, които заслужават сериозно внимание, особено в терапевтичен аспект. Натрупан е също значителен материал за профилактичните и терапевтични антидоти, които се използват за оказване на първа помощ при възникване на остри интоксикации, както и за приложението им в клинични условия в случай на терористични актове с този тип химични агенти. Някак встрани или по-точно недостатъчно оценени са ефектите, които те могат да окажат върху организма при експозиция към ниски дози от тях. Отсъствието на клинична симптоматика не означава, че в определени органи или системи не протичат неблагоприятни за организма процеси. Имунната система изглежда е особено чувствителна и уязвима за токсичните ефекти на ксенобиотиците и в частност на нервните агенти. Настоящият материал има за цел да направи кратък анализ на данните, свързани с този проблем, както и да хвърли светлина върху един от възможните механизми, по който се реализира имунотоксичния ефект на нервните агенти.

Ключови думи: *нервни агенти, ниски дози, естеразен статус, имунна система, имунотоксичност.*

ABSTRACT

The etiology, pathogenesis and clinical signs of the acute poisoning with nerve agents (tabun, sarin, soman, VX, cyclosarin) are well known. There are also a number of studies that focus on the delayed effects of this type of intoxication with special attention in the therapeutic aspect. Significant material has also been accumulated on prophylactic and therapeutic antidotes, which are used to provide first aid in the event of acute intoxication, as well as on their application to clinical conditions in the event of terrorist acts with this type of chemical agents. Somehow aside or more precisely underestimated are the effects that nerve agents can csuse on the body when exposed to low doses of them. The absence of clinical symptoms does not mean that certain organs or systems do not have adverse processes. The immune system appears to be particularly sensitive and vulnerable to the toxic effects of xenobiotics in general and nerve agents in particular. The present material aims to make a brief analysis of the data related to this problem as well as to shed light on one of the possible mechanisms by which the immunotoxic effects of nerve agents are realized.

Keywords: *nerve agents, low doses, esterase status, immune system, immunotoxicity.*

ВЪВЕДЕНИЕ

По понятни причини, когато стане дума за нервните агенти като потенциален източник за химичен тероризъм или възможност за употреба в локални военни конфликти, вниманието изцяло е насочено към тяхната основна характеристика, а именно смъртоносни и бързодействащи отрови [1-4]. Също в последните години значително внимание се обръща на оксидативния стрес и промените в ЦНС, предизвикани от тях [5-7]. Това, разбира се, има напълно логично обяснение що се отнася до острата интоксикация с тази група Химични бойни отровни вещества (ХБОВ). Много по-малко се знае за възможните ефекти върху организма, които нервните агенти могат да причинят в случай на експозиция към ниски дози от тях. Не са много и източниците, в сравнение със случаите на остро отравяне, които подробно обсъждат този проблем. Все пак има редица проучвания, проведени на модела на различни видове експериментални животни, резултатите от които ясно сочат, че попаднали в организма в ниски дози, тези агенти са в състояние да доведат до отклонения от нормата на редица параметри.

ПРОМЕНИ В ЕСТЕРАЗНИЯ СТАТУС ПРИ НИСКИ ДОЗИ НЕРВНИ АГЕНТИ

Основен параклиничен показател, при отравяния с нервни агенти, е степента на инхибиране на холинестеразата серумна и еритроцитна. Проведени са редица експерименти, насочени към установяване на техните ефекти, при интоксикация с минимални дози, върху естеразния статус на организма, който в тесен смисъл включва бутирилхолинестераза (серумна), еритроцитна, мозъчна, чернодробна и скелетна ацетилхолинестераза (АЦХЕ). Способността на тези агенти да повлияват естеразния статус е изследвана във ВМА чрез оценяване на степента на инхибиране на серумна холинестераза (ХЕ), еритроцитна, мозъчна и чернодробна АЦХЕ при плъхове, отровени с сублетална доза (0.5 LD_{50}) и много ниска доза (0.1 LD_{50}) зоман. Проследяването е направено в динамика $1^{-ви}$, $5^{-ти}$ и $10^{-ти}$ ден след експозицията. Получените данни показват, че дори при минимална доза от 0.1 LD_{50} настъпва инхибиция в еритроцитната АЦХЕ, отчетена на $1^{-ви}$ ден от отравянето, а мозъчната АЦХЕ е инактивирана до $10^{-ти}$ ден. При това разликите с контролните стойности (животни, третирани с физиологичен разтвор) са статистически значими [8]. Инхибиране не се отчита единствено при чернодробната АЦХЕ.

Отделните изследователски екипи използват различни експериментални подходи за установяване на ефектите на минимални дози нервни агенти върху редица физиологични параметри, но и винаги върху нивата на холинестеразата в организма. В един от случаите се установява, че при субхронично третиране (8 седмици) с 5 μg/kg VX, посредством осмотична помпа, е налице инхибиране на еритроцитната АЦХЕ и намаляване на телесната маса, без видими симптоми на интоксикация [9]. В сходни опити друг колектив използва още по-ниски дози VX 2.25 и 0.225 μg/kg на ден, в продължение на 4 месеца, като се оценяват редица показатели, в това число и еритроцитната АЦХЕ. Резултатите сочат, че втората доза е възможно най-ниската, която може да предизвика инхибиране на АЦХЕ и да генерира физиологични ефекти. Отново се приема категорично, че инхибирането на АЦХЕ е най-чувствителният маркер за отравяне с VX [10]. Друг изследователски екип определя, че зарин в доза 0.75 mg/kg *i.m.* на ден, в продължение на 4 дни, предизвиква ниска, но подлежаща на измерване инхибиция на серумната ХЕ. В същото време не се установяват неврофизиологични промени в опитните животни [11]. В един по-разгърнат експеримент, включващ различни дози 0.2, 0.4, 0.6 и 0.8 LD_{50} на зарин, зоман и VX, се проследяват проявата на интоксикация, смъртност и биохимични промени. Продължителността на опитите варира от 2, 4 до 13 седмици. Данните относно естеразния статус на опитните животни показват, че при онези от тях, третирани с 0.2 и 0.4 LD_{50} се отчита инхибиране на еритроцитната АЦХЕ в границите от 75% до 91%, в сравнение с контролите. Не се наблюдават отклонения в теглото, телесна температура и кръвни показатели [12].

Защо е важно да се обръща внимание на ефектите на нервните агенти, приложени в ниски дози, върху естеразния статус? Както показват резултатите от някои проучвания, които ще бъдат разгледани тук, имат пряка връзка между инхибирането на холинестеразата и модулирането на имунния отговор при отравяне с ниски дози нервни агенти. Изследвания, проведени преди доста години, ясно сочат, че АЦХЕ се открива върху плазмената мембрана на Т-лимфоцитите, докато В-лимфоцитите са естеразно негативни. Приема се, че нейното инхибиране под действие на ниски дози нервни агенти могат да доведат до прояви на имунотоксичност [13].

НЕРВНИ АГЕНТИ И ИМУНОТОКСИЧНОСТ ПРИ НИСКИ ДОЗИ

Доколкото фосфорорганичните инсектициди (ФОИ) намират широко приложение в земеделието, за тях е добре документирано, че не само във високи, но и в ниски дози, могат да доведат до отклонения в имунния отговор, по-специално неутрофилните функции, NK (natural killer) клетки, цитотоксичните Т клетки, хуморални имунни функции, намаляване броя на клетките в тимус и слезка. Тези отклонения са установени както при хора, така на модела на различни опитни животни [14-21].

Много по-частен е случаят с нервните агенти, доколкото проявите на острата интоксикация е привличала вниманието най-вече от гледна точка на овладяване на това животозастрашаващи състояние. Там наблюденията за ефектите на тези химични агенти върху имунитета се възпроизвеж-

дат най-добре на експериментални модели. Общото между ФОИ и нервните агенти е механизмът на действие инхибиране на ХЕ и свързаната с това това промяна в естеразния статус на организма.

Във ВМА са провеждани експерименти и са оценявани ефектите на зоман върху неспецифичната резистентност и клетъчен имунитет (брой на колонообразуващи клетки след заразяване на *L. monocytogenes*), а също и хуморален имунитет (брой на плакоформиращи клетки, *splenic plaque forming cells*, показател за образуване IgM антитела срещу овнешки еритроцити (*sheep red blood cells, SRBC*)). Зоман е въвеждан в доза 0.1 LD_{50} в продължение на 5 дни. Посочените параметри са проследявани в различни срокове след последната доза зоман. Получените данни не показват отклонения в неспецифичната резистентност при плъховете, третирани с токсичния агент в сравнение с контролните животни. Отчита се обаче потискане на плако-фрмиращите клетки (PFC), когато като антиген са използвани *SRBC*, което говори за модулиране на антитялообразуването под въздействие на зоман [22].

Подобни наблюдения са направени при подостра инхалаторна експозиция към ниски дози зарин (0.2-0.4 mg/m^3), които не предизвикват симптоми на интоксикация. Токсичният агент е прилаган на модела на плъхове, по 1 час в продължение на 5 до 10 дни. Получените данни сочат потискане на антитялообразуващите клетки от страна на слезката спрямо *SRBC*, без това да е съпроводено с промяна в разпределението на лимфоцитите в самия орган. В допълнение са регистрирани още супресия на Т-клетъчния отговор, включващ антитяло индуцираната Т-клетъчна пролиферация [23].

Друг изследователски екип, който изучава ефектите на нервните агенти върху имунната система, също така потвърждава техния имунотоксичен потенциал [24]. В проведените експерименти, мишки са третирани инхалаторно еднократно или три последователни дни с ниска доза зарин (0.8 µg/L), които не водят до прояви на интоксикация. Една седмица по-късно се проследяват редица параметри на клетъчния и хуморален имунитет в белия дроб на експерименталните животни. Резултатите сочат наличие на сигнификантно потискане на CD3 (Т-лимфоцити) и в същото време нарастване броя на CD19 (В-лимфоцити), дори при единична експозиция към зарин. Отчита се, също така, статистически значима инхибиция на лимфопролиферацията в слезката след стимулиране с различни митогени (конкавалин А и др.). Способността на алвеоларните и перитонеални макрофаги да фагоцитират бактериален агент (*Francisella tularensis*) също е потисната, независимо от броя на експозиция към зарин. Интересното при това проучване е изводът, че независимо от кратността на третиране със зарин се установяват значителни отклонеия в имунната система на опитните животни [25].

Същият научен екип пресъздава на модела на мишки инхалаторна интоксикация с две дози зарин: 0.5 µg/L, която е безсимптомна и 1.6 µg/L, предизвикваща умерени признаци на интоксикация. Една седмица след експозицията са проучвани следните параметри на имунния статус: CD3 клетки (Т-лимфоцити) и CD4 клетки (Т-хелпери), които са съставна част на CD8 клетки (цитотоксичните Т-клетки), CD19 клетки (В-лимфоцити) в бял дроб, кръв и слезка; лимфопролиферация в слезка след стимулация с различни митогени; фагоцитарна активност на перитонеални и алвеоларни макрофаги и NK клетки. Получените данни ясно сочат сигнификантно намаляване ($p<0.05$) на CD3 и CD4 клетки в белия дроб и нарастване броя на CD8 и CD19 клетки в кръвното русло. Лимфопролиферацията в слезката, след стимулация с конканавалин А, е статистически значимо инхибирана ($p<0.01$). Нарастване на фагоцитарната активност (срещу *Francisella tularensisc* LVS/GFP) в перитонеален лаваж е налице при животни, третирани с ниската доза зарин, докато в алвеоларния лаваж, засилване на активността се отчита при двете дози. Повече от двойно нарастване на броя на NK клетките се наблюдава след експозиция към по-високата доза от агента. Авторите заключват, че дори и при много ниски дози, зарин е в състояние да модулира имунния отговор, като дори се допуска, че този ефект може да бъде установен много по-дълго от една седмица след експозицията [25].

По принцип възможна причина за наблюдаваните отклонения в имунния отговор се приема от една страна настъпването на остра фаза на отговор, която се характеризира като инфламаторна реакция. Друга вероятна причина е имуносупресия, която е следствие на имунотоксичност от страна на химичния агент [26-27].

Друга работна хипотеза, обесняваща ефектите на антихолин-естеразните агенти върху имунната система, по-конкретно имуносупресията, се основава на директните ефекти на акумулирания ацетилхолин върху лимфоцитите. Това е така, защото имунните функции, поне частично, са под контрола на неневроналната лимфоцитна холинергична система [28-29].

В подкрепа на тази хипотеза идват изследванията, проведени с различни химични агенти, в това число зарин и VX, въведени еднократно *s.c.* в сублетални дози (0.75 LD_{50}) [30]. Активността на ацетилхолинестеразата, локализирана в плазмената мембрана на Т-лимфоцитите е определяна на 4-ти ден след експозицията. В същия срок е оценявана Т-зависимия хуморален отговор и функцията на Th1-лимфоцитите посредством тест за късен тип свръхчувствителност (delayed-type hypersensitivity). Този тест характеризира функцията на Th1-клетките и макрофагите в клетъчния имунун отговор [31]. Хуморалният имунитет е оценяван отново на 4-ти ден, изследвайки броят на антитялообразуващите клетки в слезката след имунизация с овнешки еритроцити (отразява продукцията на IgM от В-клетките в слезката с участие на Th1-лимфоцитите). Получените данни показват, че

третирането със зарин и VX предизвикват инхибиране на холинестеразната активност в Т-клетките, което директно корелилира с потискане на Т-зависимата антитяло продукция и степента на изразеност на реакцията от забавен тип. Отчита се загуба на някои функции на Т-лимфоцитите (по специално Th1), което в крайна сметка води до отслабване на Т-зависимия имунен отговор [30]. Това би могло да бъде обяснено с ексцесивната ацетилхолинова стимулация на мускариновите и никотинови резцептори, за които е доказано, че са налични в Т-лимфоцитите. В резултат на това настъпва нарушение в оптималното съотношение между cAMP и cGMP, което е съществено за тяхната пролиферация и диференциация [32].

Предходни проучвания показват, че инхибирането на естеразната активност (холинестераза и неспецифични естерази) в Т-лимфоцитите, моноцитите, интактни или активирани от лимфокини NK клетки, води до увреждане на имунологичната регулация и ефекторните имунни функции, медиирани от тези клетки. Същият автор приема, че естеразното инактивиране на имунокомпетентните клетки редуцира зависимата от холинестеразата детоксикация и поставя началото на лимфомогенезис. В допълнение отслабването на естеразната активност потиска имунната реакция към вируса на *Epstain-Bar* и човешки херпес вирус, което подпомага развитието на лимфоми [33].

Провеждани са експерименти и с летални дози нервни агенти за оценка на редица физиологични показатели, включително и на определени параметри на имунната система. В един от случаите, експерименталните животни (*Rattus norvegicus*) са отровени с 100 μg/kg зоман, доза, която причинява леталитет от порядъка на 66%, в рамките на 2 седмици. 14 дни след експозицията се изследват следните имунологични показатели: клетъчна пролиферация след стимулиране с Т-клетъчен митоген (конканавалин А и фитохемаглутинин) и с В-клетъчен митоген (липополизахарид). В допълнение се контролира и теглото на слезките и тимусите на контролните и опитни животни. Резултатите сочат, че единствените различия, които се установяват се изразяват в значителното намаляване на теглото на тимусите при плъхове, експонирани към зоман. Авторите обаче допускат, че е необходимо използването на подробни имунологични тестове за точната оценка на състоянието на имунната система [34].

Във връзка с терористичните актове със зарин в Япония (1994-1995 г.) и последиците от тях за здравето на пострадалите, предприетите медицински мерки, алгоритъм на терапия и късните ефекти от обгазяването е изнесена значителна по обем информация. Има един частен, но интересен случай, който се отнася до продукти, съпровождащи синтезата на зарин, които са открити в урината на поразени. Става дума за диетил метилфосфонат и диизопропил метилфосфонат, за които в опити *in vitro* е установено, че инхибират активността на NK клетките на човешки лимфоцити и активността на миши цитотоксични Т-лимфоцити. Данните показват още, че човешките лимфоцити са по-чувствителни към имунотоксичните ефекти на двете химични съединения [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следва да се отбележи, че нежеланите ефекти, предизвикани от експозиция към ниски дози нервни агенти, като цяло са незаслужено пренебрегвани. Към тях следва да се причислят и много по-обширната група на фосфорганичните инсектициди, чието широко приложение все още е причина за значителен брой, както остри, така и хронични интоксикации, последиците от които засягат различни органи и системи, включително и имунната. Имуномодулиращият ефект на инхибиторите на холинестеразата заслужава много по-задълбочено проучване с оглед на своевременното съхраняване на интегритета на имунната система и опазване на нейната основна функция, а именно защита на организма от биологични агенти и автоимунни заболявания.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Marrs, T. C. Toxicology of organophosphate nerve agents. In: Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment 2nd ed. Wiley, Chichester, 2007. 191-221.
2. Gupta, R. C. Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds. Academic Press, Cambridge, Massachusetts, 2006.
3. Gupta, R. C. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents 3rd ed. Academic Press, Cambridge, Massachusetts, 2020.
4. Съмналиев, И., Неджиб, А. Характеристика на химическите бойни отровни вещества и на интоксикациите с тях. ВМА, София, 2018.
5. Lallement, G., Shih, T. M., Pernot-Marino, I. et al. The role of nitric oxide in soman-induced seizures, neuropathology, and lethality. // *Pharmacol Biochem Behav*, 1996, 54, 731-737.
6. Milatovic, D., Gupta, R. C., Aschner, M. Anticholinesterase toxicity and oxidative stress. // *Scientific World Journal*, 2006, 6, 295-310.
7. Chen, J. W., Wasterlain, C. G. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. // *Lancet Neurol*, 2006, 5, 246-256.
8. Samnaliev, I., Ivanov, T., Dishovsky, Chr. Biochemical investigations in rats poisoned by lethal and non-lethal doses of nerve agent soman. // *Военна медицина Suppl*, 2007, LIX, 44 - 48.
9. Rocksen, D., Elfsmark, D., Heldestad, V. et al. An animal model to study health effects during continuous low-dose exposure to the nerve agent VX. // *Toxicology*, 2008, 250, 32-38.
10. Bloch-Shilderman, E., Rabinovitz, I., Egoz, I. et al. Determining a threshold sub-acute dose leading to minimal physiological alterations following prolonged exposure to the nerve agent VX in rats. // *Arch Toxicol*, 2018, 92, 873-892.
11. Olson, C. T., Blank, J. A., Menton, R. G. Neurologic assessment of rats following low doses of sarin, pyridostigmine, chlorpyrifos and DEET. // *Toxicologist*, 2000, 54, 265.
12. Atchison, C. R., Sheridan, R. E., Duniho, S. M. et al. Development of a Guinea pig model for low-dose, long-term exposure to organophosphorus nerve agents. // *Toxicol Mech Methods*, 2004, 14, 183-194.
13. Szelenyi, J. G., Bartha, E., Hollan, S. R. Acetylcholinesterase activity of lymphocytes: an enzyme characteristic of T-cells. // *Br J Haematol*, 1982, 50, 241-245.
14. Casale, G. P., Vennerstorm, J. L., Bavari, S. et al. Inhibition of Interleukin 2 Driven Proliferation of Mouse Ctll2 Cells, By Selected Carbamate and Organophosphate Insecticides and Congeners of Carbaryl. // *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1993, 15, 199-215.
15. Newcombe, D. S., Esa, A. H. Immunotoxicity of organophosphorus compounds. In: Newcombe, D. S., Rose, N. R., Bloom, J. C. Eds. Clinical Immunotoxicology, 1992, Raven Press, New York, 349-363.

16. Li, Q., Nagahara, N., Takahashi, H. et al. Organophosphorus pesticides markedly inhibit the activities of natural killer, cytotoxic T lymphocyte and lymphokine-activated killer: a proposed inhibiting mechanism via granzyme inhibition. // *Toxicology*, 2002, 172, 181-190;
17. Queiroz, M. L., Fernandes, M. D., Valadares, M. C. Neutrophil function in workers exposed to organophosphate and carbamate insecticides. // *Int J Immunopharmacol*, 1999, 21, 263-270.
18. Ladics, G. S., Smith, C., Heaps, K. et al. Evaluation of the humoral immune response of CD rats following a 2-week exposure to the pesticide carbaryl by the oral, dermal, or inhalation routes. // *J Toxicol Environ Health*, 1994, 42, 143-156;
19. Johnson, V. J., Rosenberg, A. M., Lee, K. et al. Increased T-lymphocyte dependent antibody production in female SJL/J mice following exposure to commercial grade malathion. // *Toxicology*, 2002, 170, 119-129;
20. Gulati, K., Ray, A. Immunotoxicity. In: Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents 1st ed. R. Gupta Ed., Academic Press, Cambridge, Massachusetts, 2009. 595-609.
21. Gulati, K., Thokchom, S. K., Ray, A. Impact of chemical warfare agents on the immune system. In: Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents 3rd ed. R. Gupta Ed., Academic Press, Cambridge, Massachusetts, 2020, 685-703.
22. Samnaliev, I., Mladenov, K., Padeshky, K. Investigation into the influence of multiple doses of a potent cholinesterase inhibitor on the host resistance and humoral mediated immunity in rats. // *Vojenske Zdr Lysty*, 1996, LXV, 143-147.
23. Kalra, R., Singh, S. P., Razani-Boroujerdi, S. er al. Subclinical doses of the nerve gas sarin impair T cell responses through the autonomic nervous system. // *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002, 184, 82-87.
24. Kassa, J., Krocova, L., Sevelova, V. et al. The influence of single or repeated low-level sarin exposure on immune functions of inbred BALB/c mice. // Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2004, 94, 139-143.
25. Kassa, J., Krocova, Z., Sevelova, L. et al. Low-level sarin-induced alteration of immune system reaction in inbred BALB/c mice. // *Toxicology*, 187, 2003, 195-203.
26. Sevaljevic, L., Marinkovic, S., Bogojevic, D. et al. Soman intoxication-induced increase changes in serum acute phase protein levels corticosterone concentration and immunosuppressive porency of the serum. // *Arch Toxicol*, 1989, 63, 406-411.
27. Sevaljevic, L., Poznanovic, G., Ivanovic-Matic, S. The acute phase response of rats to soman intoxication. // *Toxicology*, 1992, 75, 1-12.
28. Kawashima, K., Fujii, T. The lymphocytic cholinergic system and its biological function. // *Life Sci*, 2003, 72, 2101-2109.
29. Wessler, I., Kilbinger, H., Bittinger, F. et al. The non-neuronal cholinergic system in humans: expression, function and pathophysiology. // *Life Sci*, 2003, 72, 2055-2061
30. Zabrodskii, F., Germanchuk, V. G., Kirichuk, V, F. et al. Anticholinesterase mechanism as a factor of immunotoxicity of various chemical compounds. // *Bull Exp Biol Med*, 2003, 136, 176-178.
31. Roitt, I., Brostoff, J., Male, D. Immunology. Mosby Elsevier, London. 1998. Translated under the title Immunologiya. Mir, Moscow, 2000.
32. Richman, D. P., Arnason B. G. Nicotinic acetylcholine receptor: evidence for a functionally distinct receptor on human lymphocytes. // *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1979, 76, 4632-4635.
33. Newcombe, D. C. Immune surveillance, organophosphorus exposure, and lymphomagenesis. // *Lancet*, 1992, 339, 539-541.
34. Kant, G. J., Shih, T. M., Bernton, E. W. et al. Effects of soman on neuroendocrine and immune function. // *Neurotoxicol Teratol*, 1991, 13, 223-228.
35. Li, Q., Hirata, Y., Piao, S. et al. The by-products generated during sarin synthesis in the Tokyo sarin disaster induced inhibition of natural killer and cytotoxic T lymphocyte activity. // *Toxicology*, 2000, 146, 209-220.

БЕДСТВЕНАТА СИТУАЦИЯ В БЕЙРУТ – МЕДИЦИНСКИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

Дончо Дончев[1], Агнес Гълъбова[2], Димо Димов[2], Кузман Паскалев[2]

[1]Клиника по ушни, носни и гърлени болести – Военномедицинска академия, София
[2]Катедра „Медицина на бедствените ситуации“ – Военномедицинска академия, София

THE BEIRUT DISASTER – MEDICAL CHALLENGES

Doncho Donchev[1], Agnes Galabova[2], Dimo Dimov[2], Kuzman Paskalev[2]

[1]Clinic of Otorhinolaryngology – Military Medical Academy, Sofia
[2]Department of Disaster Medicine – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Природните бедствия и промишлени аварии могат да предизвикат вторични неблагоприятни явления върху инфраструктурата, материалното имущество и населението. Наличието на сериозна епидемична ситуации поставя под стрес здравната система, още повече когато е комбинирана с друг вид поразяващ фактор. Случаят в Бейрут е примерен вариант за предизвикателство – осигуряване на неотложната и болнична помощ в условия на епидемичната обстановка.

Ключови думи: *бедствие, Бейрут, взрив, коронавирус*

ABSTRACT

Natural disasters and industrial accidents may cause secondary adverse effects on infrastructure, property and population. Serious epidemics put stress on the healthcare system, especially when combined with another type of devastating event. The Beirut case is an example of a challenge – emergency aid management and hospital care during an epidemic.

Keywords: *disaster, Beirut, blast, coronavirus*

Вирусните инфекции съществуват отдавна. Светът е страдал от различни епидемични заболявания, които зараждат началото за тяхното превъзмогване чрез изучаване, а впоследствие с прилагане на средства и начини на лечение. В края на м. декември 2019 г. в гр. Ухан (Китай) се разпространява непознато до сега вирусно заболяване, впоследствие наименувано COVID-19, което от локални придобива пандемични размери. Все още SARS-COVID-19 не е достатъчно добре проучена коронавирусна инфекция, която се превърна в доминантен глобален медицински проблем.

Междувременно населението продължава до живее, но е подвластно на независещите от него природни явления, а понякога и от антропогенни неблагоприятни събития. През последните месеци се наблюдава активна сеизмична активност (Япония, Гърция, Филипините, Индонезия), тежки наводнения в Африка и Югоизточна Азия и др. Добавени към настоящата епидемиологичната обстановка, недостигът на финансови средства, храна и вода увеличава риска от допълнителни, различни по характер проблеми, включително и медицински. Внезапността на събитията е в основата на произтичащите от факта затруднения, които могат да предизвикат бедствена ситуация - недостиг на сили и средства за ликвидиране на

последствията. Общо взето при природните бедствия, човешката намеса не е пряко свързана с възникването им, докато в сферата на производството и съхраняването на опасни вещества основен е антропогенният фактор. За последните две десетилетия инцидентът в Бейрут с амониев нитрат е втори случай със същото вещество, след взрива в химически завод гр. Тулуза (Франция, 2001 г.) Разликата е, че взривеното количество във Франция е 200 т. и причинените медицински и безвъзвратни загуби са по-малко.

ВЗРИВЪТ

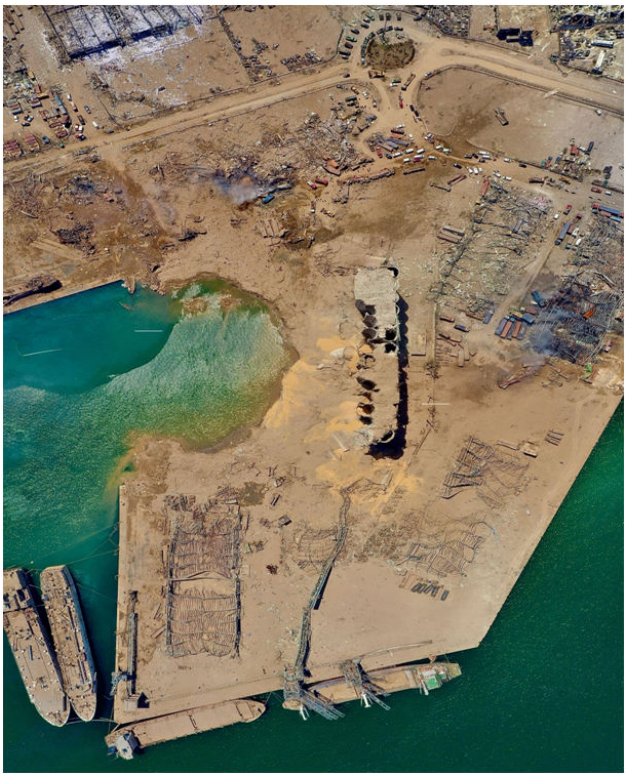
На 4ти август в гр. Бейрут се взривяват 2750 тона амониев нитрат, оставен на съхранение в пристанищен хангар (Lebanons Port of Beirut). Взривните вълни са били две. Изчисленият радиус на въздействие е 20 км, а еквивалентът му е на земетресение с 3.3 степен на магнитуда. Загинали-те са над 220 души, ранените са 6 000, над 110 са в неизвестност (сн.1-3) [6, 7].

Снимка 1. ▼ *Взривът*

(източник: https://en.as.com/en/2020/08/05/latest_news/1596620384_974353.html)

Снимка 2. ▼

(източник: https://www.nytimes.com/interactive/2020/08/04/world/middleeast/beirut-explosion-damage.html)

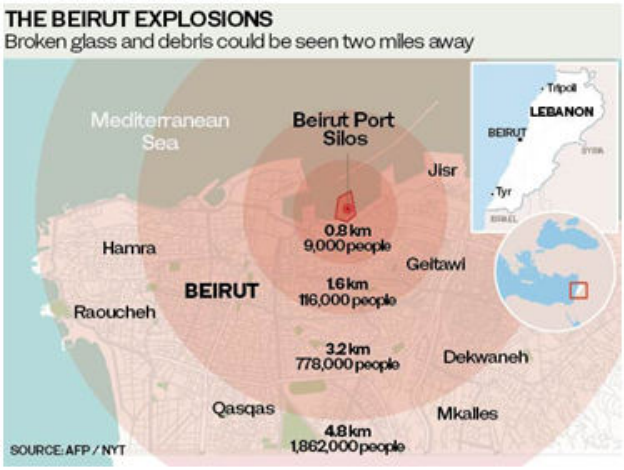


Снимка 3.

(източник: https://www.nytimes.com/interactive/2020/08/04/world/middleeast/beirut-explosion-damage.html)

Според информация от неправителствената организация ACTED голяма част от пострадалите са от ливански, сирийски и палестински произход [11]. По изчисления 300 000 души остават без подслон (80 000 от тях деца), които се нуждаят от спешна помощ и храна. По данни на UNHCR над 37 000 бежански фамилии живеят на 5 км от пристанище Бейрут. Над 70% от обитаваните от тях места са разрушени или повредени. Тези хора нямат средства за закупуване на храна, нямат достатъчно вода. Хуманитарните организации съвместно с правителството си поставят за задача да координират мероприятията по медицинското осигуряване на разсредоточените. Това включва осигуряване на достъп до медицинска помощ, както и проследяване на заболеваемостта [13]. В града са унищожени 30 сгради, 6000 къщи са необитаеми. Общо 601 сгради с историческа стойност са повредени, някои всеки момент ще се разрушат [24]. Генерираните от взрива осколки са се разпространили на над 3 км от епицентъра на взрива, обхващащо население от 778 000 души (сн. 4).

На 5ти август правителството обявява двуседмично бедствено положение [9]. Министърът на здравеопазването Хамад Хасан е помолил за международна помощ, на което редица държави и организации се отзовават веднага [11, 16]. Все още няма официално становище за причините на взрива, но предварителните доклади показват, че инцидентът не е свързан с терористичен акт, а е заради многостранно недоглеждане. През 2013 руски кораб, натоварен с амониев нитрат за Мозамбик, е направил непредвидено акостиране на пристанището в Бейрут, поради технически и финансови причини. Амониевият нитрат е разтоварен и преместен в хангар, престояващ там в продължение на 6 години. През този период правителството не уточнява какво ще се прави с материала. През юни 2020 г. се взема решение да се затвори дупка в хангара чрез заваряване, за да се предотврати евентуална кражба. Наблизо е имало кашони с фойерверки и други възпламеними вещества, които се запалват. Възниква пожар, който обхваща амониевия нитрат [17].



Снимка 4. *Отстояние и гъстота населението спрямо центъра на взрива*

(източник: https://www.arabnews.com/node/1715331/middle-east)

Ливан е държава с население над 4.5 млн. души с около 1.5 млн. приютени бежанци (сирийци и палестинци). Населението на столицата Бейрут е 2 424 425 жители (2020) [3]. Заболеваемостта в страната се характеризира преимуществено с онкологични, сърдечно-съдови и психиатрични заболявания. Рискът от възникване на воднопреносими заболявания не е малък [12]. В Бейрут има общо 31 болници [1]. Лечебните заведения са с различен капацитет, като 84% от тях са предимно частни и се намират в големите градове [20]. Също така 80% от бюджета за здравеопазване се насочва към частния сектор. Държавата продължително време е в тежка икономическа криза, която трудно ще разреши проблема с нуждаещите се от жилища и възстановяване на разрушеното [11]. Преди инцидента 75% ливанците са имали нужда от финансово подпомагане, 33% са без работа, 1 млн. души живеят под прага на бедността. Като продължение на тези проблеми, материалното осигуряване в лечебните заведения е на ниско ниво [8].

След взрива в Бейрут и чрез намесата на различни неправителствени организации се правят периодични оценки за състоянието на околната среда и нанесените щети. Сред тях са пораженията върху здравната система. Екип на СЗО и ООН съобщават резултатите от направените проучвания [18, 21].

ПОСЛЕДИЦИ ВЪРХУ ЗДРАВНАТА СИСТЕМА

Разрушени са най-малко 15 медицински обекта. Почти 40% от 55-те заведения за първична медицинска помощ са със средно до тежки повреди, само 47% от лечебните структури могат да работят на пълен оборот, 13% от здравните работници са ранени, 4 от големите болници са неизползваеми [11]. Около 60% от лечебните заведения са с недостиг на медицинско оборудване и не отговарят на нуждите на големия брой пострадали. Шест големи болници и 20 клиники са от частично до сериозно разрушени. Унищожени са 17 контейнера с медицински ресурс, сред които медицинско оборудване, ваксини, лекарства за хронични и остри състояния и 10 контейнера със средства за индивидуална защита [13]. След направената оценка се определят районите Gemmayzeh, Mar Mikhael, Ashrafiyeh и Qarantina като приоритетни. Непосредствено след взрива тежките и критичните случаи (с ранени глава и гръден кош) са били транспортирани с линейки към лечебните заведения. Хилядите по-леки случаи (в резултат на летящите осколки) са се насочили спонтанно към болници, които все още функционират. Пораженията са различни – порезни рани, обилно кървене, травми на глава, врат, счупени кости, разкъсани крайници, загуба на зрение, интоксикирани. Интензивните отделения са били препълнени с пациенти с коронавирус, а други не работят поради разрушенията. Аптеките в града са били призовани да помагат на пострадалите [16]. Първата остра нужда е била за лекарства, медицински материали за травма и хирургия. Според медици, направените за два дни разходи се равняват на един месец нормален ритъм на работа. Болниците бързо остават без медицински ресурс, включително кръвни продукти. Много пострадали (предимно леки) са или върнати, или без достъп до медицинска помощ. Заради разрушенията медицинската помощ се осъществява на улиците или на паркоместата (сн. 5) [6, 14].

Снимка 5. ▲

(източник: https://www.arabnews.com/node/1715331/middle-east)

Тежко засегнатите лечебни заведения са евакуирали пациентите към по-малки медицински центрове или на други по-отдалечени места (30 км). По данни на СЗО, поради невъзможност да се приемат, пациенти от Бейрут са били евакуирани в Южна Сайда и северната част на Триполи. Някои от тях са с нови травми от взрива [18]. На много места в града е прекъснато електричеството, а генераторите в болниците са повредени. Капацитетът на лечебните заведения е така запълнен, че е невъзможно да се мисли за коронавирусната инфекция, в случай, че епидемичната ситуацията се влоши. На 8ми август епидемиологичната обстановка в Ливан е 6000 случая със 78 починали. Преди взрива лечебните заведения са започнали да се запълват във връзка с нарастващия брой пациенти [18, 21,19]. Междувременно случаят предизвиква остро недоволство сред населението. Въпреки оставката на правителството в столицата се провеждат демонстрации. За четири дни общо 85 души са транспортирани в болници, а на 311 им е оказана медицинска помощ на място, над 105 души от силите за сигурност са били ранени.

ХУМАНИТАРНА ПОМОЩ

Представителите на хуманитарните организации продължават да оценяват щетите, като оказват помощ. Тъй като в Бейрут има достатъчно медицински специалисти, се призовават организациите да подпомогнат съществуващите лечебни заведения, отколкото да се изпращат медицински екипи и специалисти по хирургия. Взето е решение помощта да се насочи в три направления:

1) първична;
2) психологична;
3) мобилни медицински екипи.

В резултат на съобразените нужди отделът по отбрана в САЩ транспортира шест спешни медицински комплекта тип IEHK от USAID/BHA. Те са предназначени да поемат нуждите на 60 000 души в продължение на 6 месеца. Комплектите са разпределени между American University of Beirut (AUB) и Lebanese American University за животоспасяващи процедури [8]. За 24 часа СЗО окомплектова и транспортира 20 тона медицински средства за 2000 хирургични и травматологични интервенции. Франция изпраща 15 т. оборудване, 55 аварийни екипа, мобилна клиника за оказване на помощ на 500 души [13]. Международните организации на Червения кръст и Червения полумесец изпращат два самолета с медицински материали към ливанския Червен кръст и девет мобилни медицински екипа за Ливан и Бейрут. Международният медицински корпус е осигурил три мобилни медицински екипа да помогнат в психологическото осигуряване на пострадалите. Организацията Relief International, освен медицински консумативи, дарява средства за индивидуална защита в болницата Близък изток в Бейрут. За най-пострадалите квартали Ashrafieh, Gemmayzeh, Karantina, и Mar Mikhael са изпратени палатки за около 1000

домакинства, храна, вода, комплекти за лична хигиена и лични предпазни средства. Участват и във възстановяване на терена [4, 9, 11]. При създалата се обстановка, за компенсиране на загубите от взрива, СЗО поема ангажимент да подпомага министерството на здравеопазването, както и да достави средства за защита [5, 6]. Екип от International Medical Corps развръща едно от мобилните си звена за оказване на помощ в районите Bourj Hammoud и Ashrafeih Karm El Zeitoun. Окомплектовани са с общопрактикуващ лекар, педиатър и медицинска сестра. За един ден са направени над 130 консултации и са пренасочени за лечение 45 души. Организирани и осигурени са психологични и психиатрични консултации на 75 души [4]. Екип от 21 египетски хирурзи и лекари пристигат да подпомогнат лечението на пострадалите заедно с 500 кг медицинско оборудване. Развърната е египетска военно полева болница [25]. По молба на UNIFIL мироопазващите сили на Китай в Ливан са организирали екип от 9 души медицински персонал, заедно с медицински и лични предпазни средства да отпътува за Бейрут. Фондът за населението към ООН UNFPA доставя средства за защита в полуразрушения склад на министерството на здравеопазването в район Karantina (2720 кутии с хирургични маски, 2960 броя защитни шлема, 3000 кутии медицински ръкавици, 2200 престилки и др.) [6, 10]. Допълнително се разпределят лични предпазни средства на медицинските лица в центровете за първична медицинска помощ.

Иранският Червен полумесец изпраща 2000 пакета храна с тегло 9 т., заедно с лекарства, медицинско оборудване и медици. Те ще помагат за изграждането на болница в Бейрут. Изпратен е медицински екип от 22 души, който включва общопрактикуващи лекари, ортопеди, анестезиолози, хирурзи, педиатри, невролози, медицински сестри и експерти [15, 20].

Кралят на Йордания Абдуллах II изпраща военно-полева болница, която е пристигнала на 6ти август. Болницата е с възможност за хирургични интервенции и покрива нуждата от всички медицински специалности. Кралят е в готовност да окаже допълнителна помощ.

Египетския президент Абдел Фатах ал Сизи и тунизийският президент Каис Сайед са изпратили храна и медицински средства с два военни самолета. Общо 100 души ранени ще бъдат хоспитализирани в Тунис, включително и във военната болница в столицата.

Пристига помощ от Катар и Кувейт. Доставени са две полеви болници от Катар, с леглова база за 1000 души (сн. 5-7). От Кувейт са пристигнали медицински консумативи. Ирак също изпраща полева болница.

ЕС е активирал механизмите на Гражданска защита, координирайки спешното пристигане на над 100 пожарникаря (с транспортни средства, кучета и оборудване). Участват Германия, Франция, Полша, Нидерландия, Гърция и Чехия. Френският президент Макрон е първият световен лидер, посетил Бейрут след взрива, а Франция изпраща отряд от гражданска защита, лекари и няколко тона медицинско оборудване.

Русия е изпратила 5 самолета с екипи за подпомагане в премахването на развалините от експлозията, спасители, аеромобилна болница с 50 души медицински екип и мобилна лаборатория за тестуване на COVID-19, хирургични и травматологични китове, средства за защита.

Турски военен самолет е пристигнал с помощи и екипи за претърсване на терен. Отделно излита друг самолет с 21 медика, два спешни медицински екипа, три палатки, лекарства и медицинско оборудване. Предвижда се да се изпратят още лекари.

Гърция е изпратила спасителен екип, състоящ се от 12 пожарникари, кучета, два автомобила. Непрекъснато се поддържа контакт за допълнителен ресурс при нужда.

Кипър изпраща спасителен екип и медицински средства.

Снимка 6. *Болницата от Катар (източник: http://www.xinhuanet.com/english/2020-08/14/c_139291072_5.htm)*

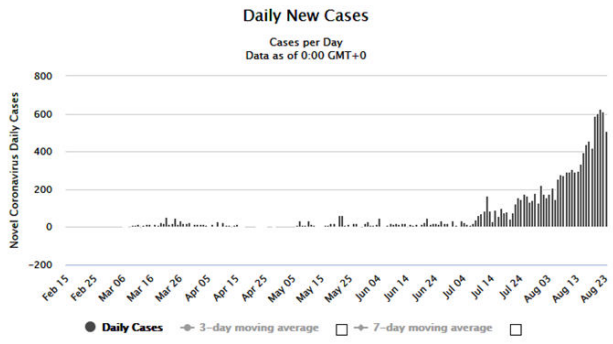
Снимка 7. *Болницата от Катар (източник: http://www.xinhuanet.com/english/2020-08/14/c_139291072_2.htm)*

ОКОЛНА СРЕДА

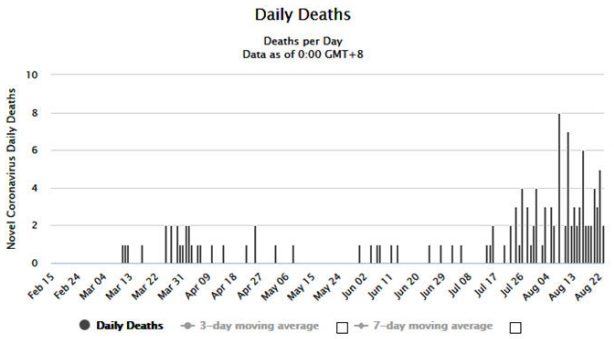
По време на високоскоростното горене във въздуха се отделят големи количества нитрозни газове, азбест, силиций. Направена е оценка за опасни отпадъци, останали в пристанището. Открити са големи количества азбест, поради което са дадени наставления на населението за предпазни мерки със замърсяването на околната среда [6, 8, 11].

УСЛОЖНЕНА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ОБСТАНОВКА – COVID-19

В Ливан пандемията от коронавирус е със специфичен характер, поради наличието на бежанци, както и пренаселеността в урбанизираните райони (87% от населението на страната). Държавата разчита изключително на внос за справяне с епидемията, защото няма местно производство на нито едно от належащите средства – маски и респиратори. В началната фаза на епидемията е определена една държавна болница, в която случаите се тестуват, карантинират и лекуват. Преди това е взет заем от Световната банка за да се осигурят средства за подпомагането ѝ [2]. Прогнозира се, че при така създалата се обстановка и икономическата криза в страната, е възможно населението да остане без нормални условия на живот за дълъг период от време. Оттук следва, че голяма част от тях ще бъдат принудени да живеят на други места, с близки или роднини без необходимите основни нужди – вода, електричество. Например, според оценките за квартал Qarantina се установява, че може да отнеме една година до възвръщането му към нормалния ритъм на битуване. В този смисъл, при така създадената ситуация, физическото дистанциране ще се окаже много трудно за неопределен период от време. Освен това съществува опасност от възникване и разпространяване на други заболявания, поради недостига на вода и хигиенни условия [18]. Бедствието, както и възникналите протести, причиняват разхлабването на мерките, което повишава риска от увеличаване на заразените [5, 6] като общо взето тенденцията е била към утежняване на обстановката преди взрива (фиг. 1 и 2).



Фигура 1. ▲ *Данни за новите случаи в Ливан (www.worldometers.info)*



Фигура 2. ▲ *Данни за починалите в Ливан (www.worldometers.info)*

СЗО поема ангажимента да работи заедно с министерството на здравеопазването като се засили надзорът на заболяванията и се осигурят мерки за контрол на болестта сред разселените. Целта на СЗО е да се избегне всякакво пренебрегване на усилията за реагиране на SARS-COVID-19, [13].

Съществуват опасения, че болниците в Бейрут нямат достатъчно интензивни легла. В момента Ливан прави опит да съвместява ускоряващото се разпространение на вируса, включително сред здравните работници. С нарастването на броя на заразените се предполага насърчаването на осъзнатостта и предприемането на превантивни мерки, защото в момента здравния сектор е в невъзможност да поеме голям брой пациенти [6, 23]. На 18ти август здравното министерство съобщава, че държавата ще се карантинира за период от две седмици, а търговията ще бъде затворена [6]. Представителят на СЗО за Ливан Ал-Шанкити е обсъдил със здравния министър евентуален план за преобразуване на някои лечебни заведения в специализирани центрове за лечение на COVID-19. А всички пристигнали медицински екипи и полеви болници от чужбина работят съвместно с местните лечебните заведения за хоспитализиране на пациентите [22].

Случаят в Бейрут е изключително показателен за комбинирането на два належащи медицински проблема, единият от когато се явява неотложен, поради характера на пораженията. От медицинска гледна точка голяма роля изиграват бързата намеса с логистичното осигуряване на хуманитарни организации и държави. Показателно е значението на мобилните медицински звена- полеви болници, медицински екипи и лаборатории за тестване на SARS-COVID-19. За предотвратяването на антропогенни бедствия от този тип съществуват редица изисквания, които в случая не са спазени. Дали инцидентът не е умишлен или е терористичен акт, неоспорим факт е, че непосредствено след случая здравната система поема най-сериозния товар за минимизиране на загубите.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. https://apps.allianzworldwidecare.com/poi/hospital-doctor-and-health-practitioner-finder?PROVTYPE=HOSPITALS&CON=Middle_East&COUNTRY=Lebanon&CITY=Beirut&choice=en
2. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768892
3. https://worldpopulationreview.com/world-cities/beirut-population
4. International Medical Corps ,Beirut Explosion Situation Report #2 August 10, 2020 SITUATION UPDATE
5. OCHA Lebanon, Lebanon:,Beirut Port Explosions Situation Report No. 3 As of 10 August 2020
6. OCHA Lebanon, Lebanon: Beirut Port Explosions Situation Report No. 4 As of 13 August 2020-
7. Project HOPE, Emergency Response, Lebanon- Beirut explosions, situation report-1, 7.08.2020, 1-7.08.20-
8. Project HOPE, Emergency Response, Lebanon- Beirut explosions, situation report-2, 14.08.2020
9. Relief international, Emergency situation report-3, 11.08.20-
10. UNFPA,Situation report 1, Beirut port explosion, 12.08.20 10
11. USAID, Fact Sheet-1, 12.08.2020
12. WHO, Lebanon, Annual health report 2019
13. WHO, DONOR ALERT: Lebanon Blast, 6th August 2020
14. www.arabnews.com/node/1715331/middle-east-
15. www.aljazeera.com
16. www.aljazeera.com/news/2020/08/large-explosion-rocks-lebanon-capital-beirut-200804153400078.html1
17. www.aljazeera.com/indepth/opinion/learned-beirut-explosion-200817115120442.html
18. www.msf.org/msf-supporting-beirut-health-services-wake-massive-blast-lebanon
19. www.npr.org/2020/08/15/902599700/corona-cancer-and-a-blast-beirut-s-hospitals-struggling-after-port-explosion?t=1597667020095
20. www.reuters.com
21. www.thelancet.com, Vol 396, August 15, 2020
22. www.xinhuanet.com/english/2020-08/20/c_139303186.htm
23. www.xinhuanet.com/english/2020-08/17/c_139295271.htm
24. www.xinhuanet.com/english/2020-08/13/c_139286010.htm
25. www.xinhuanet.com/english/2020-08/15/c_139293103.htm

ОСОБЕНОСТИ НА СЛУХА И ГЛУХОТАТА В НАЙ-РАННА ВЪЗРАСТ

Дончо Дончев

Клиника по ушни, носни и гърлени болести - Военномедицинска академия, София

CHARACTERISTICS OF HEARING AND DEAFNESS IN EARLY CHILDHOOD

Doncho Donchev

Clinic of Otorhinolaryngology - Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Слухът надхвърля чисто физиологичните сетивни процеси. Чуването, като асоциативна и когнитивна функция, трябва да се разглежда като психологическо явление. Слухът не се развива автоматично, той се научава.

Откриването на увреждане на слуха при новородените и кърмачетата е една нелека задача, дори и при наличието на съвременните високотехнологични методи, изградена добра организация за скрининг и ранна диагностика на вродена глухота. Видът и тежестта на слуховата загуба са с дълготрайни и съдбоносни последствия за развитието на детето.

Разгледани са причините за възникване на вродена и придобита глухота в най-ранна детска възраст и степените на слухова загуба. Обсъдени са и методите за диагностика и лечение на глухотата при малките деца.

Ключови думи: *вродена глухота, ранна детска възраст, слух, развитие на слуха.*

SUMMARY

Hearing is a function that goes beyond the pure physiologic sensory process of perception. Hearing as an associative and a cognitive function is a psychological phenomenon. Hearing is not automatically developed, it is to be learned.

Detection of hearing loss in infants and toddlers is a hard task even with the presence of high tech equipment and proper organization for early hearing screening and congenital deafness diagnostics. Type and severity of the hearing loss have crucial consequences on the common development of the child.

Review of the causes and stages of congenital hearing loss has been presented, along with a discussion on the diagnostic and therapeutic methods for the deafness in very young childhood.

Keywords: *congenital deafness, very young childhood, hearing, hearing development.*

ВЪВЕДЕНИЕ

Развитието на слуха обхваща всички физиологични етапи, като се започне от вътреутробното възприятие на звуци, през развитието на разбирането в кърмаческия период, за да се стигне до езикова продукция, т.е. говор.

Слухът, като явление се разпростира извън обхвата на чисто физиологичните невронни мрежи и фунциониращите в тях връзки. Процесът на чуване, като асоциативна и когнитивна функция, трябва да се разглежда и като психологическо явление, включващо процеси като съхраняване и подреждане на слухова и езикова информация, знание, мотивация, абстрактни идеи и очаквания.

ОБСЪЖДАНЕ

Слуховият импулс, породен от дадена звукова стимулация, водеща до определено слухово усещане, в началото се чува на нивото на едно просто физиологично възприятие, което се случва без разлика на смисъла на сигнала. Това чисто физиологично ниво се отнася и за способността за разграничаването (дискриминацията), различаването (селекцията) и локализирането на звуците.

В кърмаческа и ранна детска възраст, когато развитието на специфичните сетивности е във физиологичната си фаза, ЦНС е способна да развие невронна кодираща система, отнасяща се към слуха, дори когато е налице недоразвито слухово усещане (в сравнение с това на нормално чуващите, напр. вибрации). Ето защо този физиологичен етап на чуването (т.е. в кърмаческата възраст) е определящ за бъдещия успех в развитието на слуха, като психологичен процес, съответно и за придобиването на говорим език.

Когато възприеманите като слух звуци носят определено съдържание, разкриването му изисква включването на съответните процеси на висшата нервна дейност за категоризиране и подреждане на слуховата информация и разпознаване на вродени и придобити слухови модели. Това се постига чрез едно разширяващо се и усъвършенстващо се участие на ЦНС, на базата на анализ и синтез на постъпващата и налична съхранена сетивна информация. Така се изграждат сложни корови взаимовръзки, отнасящи се до усъвършенстван мисловен процес, а в крайна сметка – до постигането на развит говорен език.

Физиологичните системи за чуване и усъвършенствано слухово-говорно възприятие използват физични параметри, като честота, интензитет, време (т.е. продължителност), звук, шум и езикови, по-точно прозодични параметри, като мелодия, ритъм, промяна на формата и супрасегменталните особености (ударение, интонация и пр.). Анализът, синтезът и преобразуването в биоелектричен импулс на възприеманите звуци позволяват да се осъществи и развие когнитивната функция слух. Това означава, че слухът не се развива автоматично, той се научава!

Затова езиковото развитие на всеки един човек, независимо дали е роден с естествен нормален слух или с глухота, зависи от слуховия опит и обучение. Това е още по-важно за пациентите с вродена глухота, при които натрупването и насочването на такъв слухов опит трябва да започне и върви максимално близко с този на естествено чуващите деца. Следователно слуховата възраст на кърмачето с глухота трябва максимално да се приближи до календарната, за да се навакса по възможно най-естествен начин разликата в натрупването на слухов опит. За постигането на това е необходимо осигуряването (по възможност още в кърмаческа възраст) на физиологично възприемане на звуците чрез ранно откриване на глухотата и имплантиране на работеща кохлеарна електронна протеза.

Развитието и обучението на слух и говор във физиологичен смисъл са подобни процеси и са свързани с натрупването на индивидуален опит. Става дума за поява на усилващи или отслабващи промени в синаптичните връзки на невроните. Цялостният контрол върху организацията на дейността на ЦНС определя дали даден слухов модел, достигнал коровото представителство на слуха, ще доведе до дълготрайни промени в съответните интерневронни връзки. Това е и неврофизиологичната обосновка на индивидуалния опит и обучение. В ембрионалната фаза на живота изграждането на такива, зависещи от активността невронни връзки синхронизира отделните съставни части на ЦНС една с друга, както и с ефекторните органи и системи. В ранната детска възраст, вече под влиянието на околната среда, изграждането и активността на невронните връзки създава и усъвършенства прецизната регулация между сетивните и моторни центрове. С израстването на детето и съзряването на ЦНС тези процеси водят до способността за научаване, т.е. придобиване на опит и памет [1]. Развитието и съзряването за учене на ЦНС е един трудно разграничим във времето процес на ранната детска (а и по-късна) възраст. Специално за слуха, неонаталният период и ранната кърмаческа възраст са от жизнено важно значение за подготовката на слуховата част на ЦНС, която точно тогава трябва да премине през най-чувствителната си фаза на развитие и съзряване. Това е така, защото в първите седмици след раждането, детето, ако е родено с нормален слух, се учи да анализира звуците в зависимост от физичните им параметри, като активизира, разработва и развива необходимите за слуха части на ЦНС [2]. Значение обаче има не само времето, в което започва стимулацията на централната слухова система (ЦСС), но и параметрите на самите звуци, като слухови стимули. Липсата на стимулация с подходящи параметри е дори по-важна, тъй като води до необратима загуба функцията на предварително програмираните в ЦНС структури и невъзможност по-нататък те да бъдат изявени. Това обяснява лошите резултати при късно осъществяване на кохлеарна имплантация при пациенти с вродена глухота, след преминаване на кърмаческата и ранна детска възраст. Ембрионално формираните синаптични връзки на слуховата сетивност дегенерират и се изгубват след продължителна неупотреба. Така се стига до функционално увреждане на иначе анатомично съществуващите слухови пътища и ядра на ЦНС. Една последваща стимулация на в този случай ще трябва да въздейства на вече дегенерирали, неефективни, рефрактерни неврони на слуховата и говорната системи, които в най-добрия случай ще могат само частично да възстановят функционалността си, дори и след интензивна и продължителна слухово-говорна рехабилитация.

Слуховите нарушения могат да са резултат от органични или физиологични увреждания на всяка една част от системата на слуха – уши, слухови пътища и слухови центрове в ЦНС, но могат да са и чисто функционални разстройства на това сетивно възприятие. Необходимо е да се прави ясно разграничение между физиологичните сетивни разстройства, водещи до загуба на слуха и функционалните разстойства, които представляват проблем в процеса на обработката на информацията в ЦСС. Слуховото възприятие и обработката на информацията от слуховите пътища и в слуховите центрове е функционален нервно-психичен процес, т.е. в крайна сметка човек чува с мозъка си. Затова и фуннкционалната загуба на слух трябва да се разглежда като засягане на процесите на висшата нервна дейност в ЦНС, като анализ на информацията за време, интензитет и честотен състав на звуковите сигнали, както и бинауралното им съпоставяне.

Кохлеарната сензорна загуба на слуха обикновено е свързана с тежко увреждане или цялостна загуба на функцията на сетивните ресничести клетки в Кортиевия орган на кохлеата на вътрешното ухо. Кохлеарните увреждания в 98% от случаите са причина за загуба на слуха при децата [3]. Ретрокохлеарната глухота, която е много по-рядко срещана при децата, се дължи на увреждане на слуховия нерв или на ЦСС (която включва централните слухови пътища, подкоровите и коровите слухови центрове в мозъчния ствол и в главния мозък). Може да се каже, че ЦСС започва там, където VIII ЧМН навлиза в мозъчния ствол. При функционална глухота праговете на слуха, определяни със стандартни тестове са нормални или незначително повишени, поради което липсата на слухово възприятие остава дълго време неразпозната, докато не се изяви като невъзможност за говорно развитие. Типичен случай е слуховата невропатия, която обаче в някои случаи се повлиява благоприятно от навременна кохлеоимплантация, разбира се при своевременно разпознаване на причината за липсата на слух и говор у детето.

Степените на слуховата загуба могат да се представят по следния достъпен и разбираем за родители и пациенти начин, като се използват усреднени за говорните честоти от 500 до 4 000 Hz прагове на чуване, измерени в dB, чрез стандартни аудиологични тестове:

- Нормален слух – до 20 dB. Човек е в състояние на чува шепот от разстояние до 6 метра.
- Социално адекватен слух – до 35 dB. Пациентът чува и разбира добре говор в обичайна звукова среда, но изпитва затруднения в трудна слухова ситуация, като околен шум или групов говор, както и при разговор на чужд език.
- Тежко чуване – до 60 dB. Пациентът е с трайни слухови затруднения, непрекъснато иска да му се повтаря и говори по-високо, много от думите се възприемат непълно или погрешно, при децата бързо се развиват артикулационни смущения и дефекти. Проблемът се засилва в ситуация на групов говор. Пациентите, особено децата бързо развиват способност да подпомагат слухово-говорното си общуване със зрението, т.е. да отчитат говора по устните. В тези случаи слухопротезирането чрез слухови апарати е наложително.
- Практическа глухота – до 90 dB. Пациентът може да чува човешки глас, когато се говори много силно, но е невъзможно или в най-добрия случай е силно ограничена способността му да се разбере каквото и да е от произнасяните думи без помощта на слухови апарати или други, усилващи звука технически средства. Езиковото развитие на децата е в много голяма степен засегнато. Необходимо е слухопротезиране с мощни, многоканални слухови апарати, а при децата е съчетано със слухово-говорно обучение от сурдолози. Когато състоянието е гранично с пълната глухота или езиковото обучение не задоволява е необходима КИ.
- Глухота – над 90 dB. Възможно е да се възприемат много силни звуци и то от близко разстояние, като често се касае за смесване с вибрации. Езиковото общуване е изцяло зрително ориентирано, чрез отчитане по устните или чрез жестове и мимика, липсва говорен език. При децата е невъзможно спонтанно развитие на слух и говор. Проблемът се решава с КИ, като е необходимо насочено и продължително обучение в слух и говор от страна на сурдолози, учители и преди всичко родители.

Откриването на увреждане на слуха при новородените и кърмачетата е една нелека задача, дори и при наличието на съвременните високотехнологични методи, изградена добра организация за скрининг и ранна диагностика на вродена глухота. Програмите за скрининг на слуха на новородените са общоприети в цяла Европа, вкл. и в нашата страна. Европейските програми за универсален неонатален скрининг изискват наличието на достъпни педиатрични аудиологични услуги и подготвени детски анестезиолози [4]. Благодарение на тях става възможна и ранната диагностика на различните слухови увреждания, вкл. и на вродената глухота [5].

Честотата на глухота при новородени според СЗО и различните автори е 1-2‰ [6, 7], докато при деца на 5 г. възраст се съобщава за 3.5‰ [8]. Нарастването на сензорната глухота от кохлеарен произход поради заболявания в ранната детска възраст е 0.2-0.5‰, т.е. с 10-20% за периода от раждането до 5-годишните. Ясно е, че това нарастване на честотата на сензорната глухота се дължи както на придобиване в ранна детска възраст, така и на късно диагностициране на вродената глухота, с всички последствия върху слуховото и говорното езиково развитие, вследствие на закъснялото откриване и имплантиране на тези деца.

Неустановената в кърмаческа възраст и нелекувана вродена глухота, а и други по-леки по степен увреждания на слуха имат необратими последствия върху развитието на говорен език, и като цяло – на изграждането на личността на детето.

Качествените и количествените обективни високотехнологични методи за измерване на слуха заемат централно място в скрининга и диагностиката на глухотата при новоредени и кърмачета. С развитието на технологиите тези методи стават все по-прецизни, по-достъпни и по-лесни за изпълнение. Протоколът за ранно откриване на вродена и придобита неонатална глухота включва:

- скринингов качествен тест – измерване на отоакустичните емисии на вънчните ресничести клетки (OAE), направен колкото се може по-скоро след раждането, по възможност още в родилното отделение;
- при лош резултат – повторен качествен тест на OAE;
- последващи, количествено измерващи слуховата загуба обективни тестове – евокирани слухови потенциали (ABR – acoustic brainstem responses), BERA (brainstem evoked response audiometry);
- съответни образни изследвания – компютърна томография (КТ) и/или магнитно резонансна томография (МРТ) на главата и специфично на анатомичните дялове на ухото.

Ранната диагноза на вродената и придобита глухота при кърмачета е предпоставка и за успешно лечение, с постигане на добри резултати в слуховото и говорното развитие.

Сензорната глухота от кохлеарен произход при кърмачетата може да се категоризира като вродена и такава, която е придобита след раждането. Това разграничение е трудно да се установи, а мерките и сроковете за справяне с проблема са на прпактика едни и същи.

Категоризирането на глухотата според времето и степента на придобиването на говор (прелингвална, перилингвална и постлингвална) е по-ясно разграничимо. Сравнително неясни са критериите за отдиференциране на пери- от постлингвалната глухота. Критерий е периодът на изграден език, с основи на вторична, т.е. граматически правилна реч, каквато нямат глухите хора, обучени с разчитане по устните на говора, но ползващи жестомимичен език. Тази степен на естествено езиково развитие нормално чуващите деца достигат след четвъртата (а и до петата) година от живота си. Това е възрастта, която трябва да се приема за най-ранна граница на възникването на постлинвалната глухота.

Вродената глухота е както изолирано увреждане, така и симптом на синдроми с увреждане на други органи и системи. Рубеолата, ако инфектира плода в първия триместър на бременността, напр. може да причини както изолирано увреждане на слуха, така и глухота в комбинация с увреждание на очите и сърцето. Цитомегаловирусът е отговорен за около 5% от глухотата на заразени във феталния период деца, като при тази пренатална инфекция сензорната глухота може де е не само кохлеарен тип (т.е. поради увреждане на кохлеата на вътрешното ухо), но и ретрокохлеарна или централна, поради вирогенно засягане на ЦСС.

Перинатално придобитата сензорна кохлеарна глухота може да е причинена от родова травма - механична или хипоксична, при тежко и продължително раждане. Следродово увреждане на вътрешното ухо може да е причинено и от еритробластоза, като следствие от кръвногрупова несъвместимост на плода с майката и развиващата се в тежка форма жълтеница на новороденото (т.нар. керниктер – kernicterus) с ексцесивни стойности на билирубин, увреждащ необратимо сетивните клетки в кохлеата. Вирусна инфекция на новороденото е друга възможна причина за перинатална глухота. Такава е заушката, но както в неонаталния и в кърмаческия период, така и в по-късна детска възраст увреждането на вътрешното ухо при вирусен паротит е обикновено едностранно, респ. и сензорната глухота е едностранна. В този случай трябва да се отбележи възможната загуба на вестибуларната функция по лабиринтен тип. Двустранната сензорна глухота след заушка в неонаталния и ранния кърмачески период често е в резултат на развил се вследствие на инфекцията серозен менингит. Споменавайки менингитите, като причинител на пре- и перилингвална глухота, трябва да спомена вродените мозъчни кисти и туморите, както на слухово вестибуларния нерв, така и на ЦНС. Последните в тази възраст са изключително редки, но все пак, поради схоството във възникването и протичането на глухотата с менингитите и вродените кисти е нбеобходимо да се помни, че туморите обикновено водят до едностранна глухота, която е с прогресивно задълбочаващ се ход и е съпроводена с високочестотен субективен шум в страдащото ухо, а често има и нарушение на равновесието. При по-големите деца с изградено езиково развитие говорните дихотични тестове показват невъзможност за едновременно възприемане на две различни срички или думи, подавани по едно и също време в двете уши.

Вродената глухота често е част от състояние на комбинация от малформации и вродени увреждания на различни органи и системи, групирани в синдроми. Синдромите по правило са вродени и в много редки случаи са екзогенно придобити. Вроденото увреждане на слуха поради малформации обаче невинаги е част от синдром. Глухотата по-често може да е проява на изолирана малформация на вътрешното ухо, лабиринтна или само кохлеарна. Такива са тоталната лабиринтна аплазия на Michel, костната лабиринтна дисплазия на Mondini и аплазията на ципестия лабиринт на Scheibe. Кохлеарната имплантация е терапевтичен подход, когато вродената сензорна глухота е

изолирана проява на ендогенно кохлеарно увреждане на вътрешното ухо. Често поставян въпрос, от родителите на деца с такъв тип малформация пред лекарите, е за риска от поява на подобно увреждане при евентуално следващо дете. Няма сигурно предвиждане за риска по отношение на бъдещите братя и сестри на децата с вродена глухота, но все пак на родителите може да се даде някаква насока за семейното планиране: ако няма фамилна анамнеза за глухота, рискът е 10%, а ако фамилната анамнеза е обременена вероятността нараства на 20% (Stephanie Nance, 1980).

От екзогенните синдроми (т.е. придобити вътреутробно преди раждането) най-често срещаните се дължат на зараза от рубеола, цитомегаловирусна инфекция и луес. Вроденият синдром на рубеола се проявява с триадата от глухота, очни дефекти и сърдечни аномалии. Рубеолата е причина за 10% от случаите на вродена глухота, като в голяма част глухотата е изолирана проява, а не е проява на синдром. Синдромът на вродената цитомегаловирусна инфекция се проявява с глухота (която най-често може да е единствената проява), преждевременно раждане, микроцефалия, хориоретинит, нервномускулни и психомоторни нарушения. Вроденият сифилис се представя като триада на: едностранна или двустранна лабиринтна глухота, развиваща се късно след раждането, започваща постепенно, с вестибуларни прояви; дистрофия на зъбите (горните резци са с бъчвовидна форма, а режещият им край е с полулунна извивка); паренхиматозен кератит (специфично възпаление на роговицата, водещо до сълзотечение, фотофобия и блефароспазъм).

Особен случай на вродена глухота е слуховата невропатия, определяна също като периферно синапсно разстройство на ЦСС или като дизсинхронизация на ресничестите сетивни слухови клетки. Последното определение произлиза от схващането, че се касае за увредени или унищожени вътрешни ресничести клетки, при запазени и функциониращи външни, при което се стига до липса на синхрон между еферентния (на практика липсващ сигнал от вътрешните сетивни слухови клетки) и аферентния сигнал към външните. Така се стига до състояние, при което се получава положителен резултат с теста за ОАЕ, регистриращи функцията на външните ресничести сетивни слухови клетки. Поради липсата на синхрон между импулсите от вътрешните и към външните слуховият нерв на практика не функционира, по него не протича ефективен възбуден сигнал. По-разпространено е схващането, че се касае за увреждане на предаването на сигнала между сетивната периферна част на слуховия нерв и ЦСС. Затова и тестовете, макар и обективни, базирани на функцията на вътрешното ухо показват нормално протичаща слухова аферентация, но детето няма слух. Коварното при това състояние, особено ако не се мисли за него е, че установяването на глухотата става срвнително късно и то на базата на наблюдения и съмнения върху поведението и езиковото развитие. Независимо от теориите за причините и топиката на увреждането при слуховата невропатия, като позитивен факт се отбелязва, че кохлеарната имплантация води до добро слухово, съответно и говорно развитие. Този факт се потвърждава и от практиката в нашата клиника, където при имплантирани (макар и относително късно) две деца, за които смятаме, че се касае за слухова невропатия, при едното постигнахме добро развитие на слуха и говора [9].

Вродената или придобита перинатанално загуба на слуха от централен произход може да е изолирано страдание или да е част от синдром, свързан с други увреждания или малформации. Засегнати са централната звукоприемна система и сетивната интеграция в ЦНС. Трябва да се прави разлика между разстройство на слуховото възприятие, при което има нормално развит периферен слух и централното слухово увреждане, което го причинява.

Децата могат да страдат и от психогенна глухота – особена ситуация, при която пациентът смята, че не чува, при номално функциониращи във всичките си части система на слуха.

Самата операция за кохлеарна имплантация при кърмачетата, предприета дори и в ранна кърмаческа възраст, не носи по-голям оперативен риск и вероятност от възникване и развитие на следоперативни усложнения, отколкото когато се прави на възрастни пациенти. Две главни особености трябва да се вземат предвид при извършване на КИ в кърмаческа възраст: анатомичните особености на темпоралната кост и бъдещото отражение на растежа на черепните кости върху имплантираното устройство. Самата кохлеа е завършила растежа си в кърмаческа възраст. Заради продължаващото развитие на черепните кости, конкретно на слепоочната и теменната, отохирурзите предвидливо оставят свободно около 2.5 cm от електрода в излишък в мастоидната област, предназначени да предотвратят измъкване на вътрекохлеарното жило при растежа на детската глава. Особеност на хирургичната процедура при КИ на кърмачета е, че при оформянето на леглото за екстракохлеарната част на импланта често се налага костта изцяло да се свали до дурата или пък костен фрагмент да се оформи като свободно, „плаващо“ островче за протекция върху дурата. Иначе процедурата, като цяло е напълно сходна с тази при по-големите деца и възрастните [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определящи за лечението и работата с малките деца са типовете и степените на слуховата загуба. Видът и тежестта на слуховата загуба са с дълготрайни и съдбоносни последствия за развитието на детето. Слухът не се развива автоматично, той се научава!

Големите опасности за пациента и предизвикателства пред целия екип на КИ произтичат от

прецизността и своевременността на диагнозата *вродена* или *придобита глухота* в кърмаческата възраст, отколкото от сложността на хирургичната процедура по имплантирането и особеностите на следоперативния период [11].

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Singer W., Was kann ein Mensch wann lernen? 2002, Killius N, Kluge J, Resch L (Ed), Die Zukunft der Bildung: 78-99, Frankfurt.
2. Klinke R., Sprachanbahnung uber elektronische Ohren - so fruh wie moglich. 2001, Deutsches Arzteblatt, Jg 98, 45. A 3049-3052.
3. Lauer N., Zentral-auditive Verarbeitungsstorungen im Kindesalter. 1999, Forum Logopadie, Thieme Verlag.
4. Кържин, Е. И др.(Karjin , E. et al.,), Честота на постанестетичните възбудни реакции след пропофолова анестезия при деца в предучилищната възраст, Анестезиол Интенз Леч (Anesteziol. i intenz. Lechenie), 44, 2015, N 4, с. 15-19, 4 tabl., Sum. Bulg., Engl. 37 ref. , ISSN 1310-4284 54835.
5. Abramovitsch, S.J. et al., Early detection of hearing loss in high risk children using brainstem electrical response audiometry, J Laryngol Otol., 1987, 101:120-126.
6. Martin J., Aetiological factors relating the childhood. Deafness in the European Community. 1982, Audiology, 21:149-158.
7. Schein L.et al., The deaf population in Unated States. 1974, National Association of the Deaf.
8. Kankkunen, A., Preschool children with impaired hearing, Acta Otolaryngol., 2008, 391.
9. Дончев Д., Комплексен метод на програмиране, оценка и настройка на звуковите процесори на кохлеоимплантирани кърмачета. Дисертационен труд, 2019, ВМА София.
10. Кунев, К. и др., Хирургично лечение на глухота с кохлеарни импланти, VII Белинов симпозиум, Ноември 2006.
11. Дончев Д., Предизвикателства при работа с кохлеоимплантирани кърмачета, монография, 2020, ВМА София.

АКТУАЛНИ ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИ ПРОБЛЕМИ

СРАВНИТЕЛНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА РАДИАЦИОННОТО НАТОВАРВАНЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАСЕЛЕНИЕ В УСЛОВИЯТА НА ЕСТЕСТВЕН РАДИАЦИОНЕН ФОН И ЛИЦАТА, РАБОТЕЩИ В СРЕДА С ИЗТОЧНИЦИ НА ЙОНИЗИРАЩИ ЛЪЧЕНИЯ

Милена Христозова

Научно изследователска лаборатория по радиационна защита и радиобиология – Военномедицинска академия, София

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE RADIATION LOAD OF THE BULGARIAN POPULATION IN NATURAL RADIATION BACKGROUND CONDITIONS AND THE STAFF WORKING IN AN ENVIRONMENT WITH IONIZING RADIATION

Milena Hristozova

Scientific laboratory of radiation protection – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Естественият радиационен гама-фон представлява полето на гама-лъчите от естествените източници на радиация. Мярка за дозовото натоварване на населението е величината – годишна ефективна доза. Познаването на здравните въздействия на нискодозовата радиация е от изключително значение за осигуряване на научно обоснована основа за регулиране на радиационното облъчване в днешното общество. Голяма част от медицинските и терапевтични процедури са свързани с използването на йонизиращи лъчения. Така медицинският персонал е изложен на ниски дози радиация. Съгласно приетите стандарти по радиационна безопасност, канцерогенният риск е пропорционален на погълнатата доза. Оценката на дозовото натоварване е важно за всяка организация, чийто персонал е в среда с йонизиращи лъчения.

Ключови думи: *радиационно натоварване, естествен радиационен фон, йонизиращо лъчение*

SUMMARY

The natural radiation gamma background represents the field of gamma rays from natural radiation sources. The annual effective dose is a measure of the dose load of the population. The knowledge of the health effects of low-dose radiation is essential for providing a scientifically based regulation of radiation exposure in today's society. A great part of medical and therapeutic procedures are using of ionizing radiation. Thus, medical personnel are exposed to a low doses of radiation. According to the actual radiation safety standards, the carcinogenic risk is proportional to the absorbed dose. Dose assessment is important for any organization whose staff is exposed to ionizing radiation.

Keywords: *radiation load, natural radiation background, ionizing radiation*

ВЪВЕДЕНИЕ

Естествените радионуклиди в околната среда придружават съществуването на човека от неговата поява. Наличието на естествени радионуклиди в земната кора, както и действието на космическите източници на йонизиращи лъчения (ЙЛ), формират природния радиационен фон. Ефектът на йонизиращите лъчения върху жизнената и физиологична дейност на организмите и клетъчните структури, в зависимост от погълнатата доза, варира от генезис до апоптоза [8]. Животът е възникнал и еволюирал в условията на променящ се естествен радиационен фон. Човешката дейност е допълнителен източник, внасящ естествени и техногенни радионуклиди към околната среда и влияещ на тяхното

пространствено преразпределение. Антропогенните източници на йонизиращи лъчения формират допълнителното надфоново облъчване на населението. Най-значителен принос сред тях имат медицинските процедури – диагностични и терапевтични, използващи йонизиращо лъчение (ЙЛ) [9].

Естественият радиационен гама-фон представлява полето на гама-лъчите от естествените източници на радиация. Представлява физична характеристика на околната среда, която е специфична за всеки пункт, област, регион, поради което населението живее в условия на различно фоново натоварване. Мярка за дозовото натоварване на населението е величината годишна ефективна доза. За България средната годишна ефективна доза от естествения радиационен фон е около 2.3 mSv, като в тази стойност се отразяват вариациите му в различните части на страната (фиг.1). Когато се изследва влиянието на йонизиращата среда като част от рисковите за здравето фактори, най-голям принос за има естественият радиоактивен елемент радон (радон-222) и трябва да се има предвид спецификата на разпределението му в затворените помещения (напр. строителни материали, етаж). Съгласно действащата нормативна уредба [1], границата за годишната ефективна доза за всяко лице от населението е 1 mSv. Медицинските екипи и персоналът, работещи с ИЙЛ са подложени на професионално надфоново облъчване, което не трябва да надвишава 20 mSv за една година. Нормативно е регламентиран задължителен периодичен контрол на получените професионални дози, провеждан в акредитирана лаборатория. Епидемиологичните данни показват, че дори нискодозово лъчение може да доведе до левкемия, злокачествени заболявания на щитовидната жлеза и други видове рак [3]. Познаването на здравните въздействия на нискодозовата радиация е от изключително значение за осигуряване на научно обоснована основа за регулиране на радиационното облъчване в днешното общество. Интерес представлява сравнението на стойностите на надфоновото професионално облъчване с радиационното натоварване от естествения радиационен фон на българското население в различните части на страната, където фоновите стойности са различни. Голяма част от медицинските и терапевтични процедури са свързани с използването на йонизиращи лъчения. Така медицинският персонал е изложен на ниски дози радиация. Съгласно приетите стандарти по радиационна безопасност [4, 9], канцерогенният риск е пропорционален на погълнатата доза. Оценката на дозовото натоварване е важно за всяка организация, чийто персонал е в среда с йонизиращи лъчения.

МАТЕРИАЛИ

Във ВМА дозиметричният контрол на персонала се извършва в Научно изследователска лаборатория по радиационна защита. Носените от персонала индивидуални термолуминесцентни дозиметри се отчитат ежемесечно. Величината на естествения радиационен фон се измерва с контролен дозиметър, който всяко звено получава в началото на всеки месец заедно с нулираните индивидуални дозиметри. Използвани са термолуминесцентни дозиметри, носени на гърдите. Горната част на тялото е от голяма важност поради факта, че най-високата радиация е съсредоточена в тази област. Измерваната величина е ефективна доза Hp(10) за периода 2015-2017 г.

Разгледани са стойностите за месечните ефективни дози от външно облъчване Hp(10) от базата данни за дозиметричен контрол чрез измерване с индивидуален термолуминесцентен дозиметър, носен на гърдите. Данните за ефективните дози от външно облъчване с ЙЛ са на работещите в структурите на ВМА в София, Варна, Пловдив, Плевен, както и от военното училище във Велико Търново. За ВМА - София са избрани месечните и годишни резултати от измерванията на индивидуалните дози от звената в горния диапазон на стойностите. Данните за ефективните дози са от: Клиника по ендокринология, клиника по неврохирургия, клиника по инвазивна кардиология. Общият брой на персонала на ВМА, чиито данни са използвани, е 125 (София – 97, Плевен – 14, Пловдив – 8, за В. Търново – 2, Варна – 2)

Месечните стойности за ефективната доза на населението са събрани чрез доброволци, на които е предоставен термолуминесцентен дозиметър, носен на гърдите.

Характеристика на естествения радиационен фон е величината мощност на амбиентната еквивалентна доза на гама-лъчението H*(10). Използвани са данните от мониторинговите станции на Изпълнителната агенция по околна среда (ИАОС) [2]. За нуждите на настоящото изследване, стойности на мощността на дозата са пресметнати от μSv/h в mSv/y.

МЕТОДИ

За сравняване на характеристиките на радиационното натоварване, населението и на персонала на ВМА, работещ с ИЙЛ, в работното си време. Избрани са хора с различни професии, които не работят в среда с ИЙЛ. Използвани са по 20 доброволци от всеки град. Работи се с два комплекта дозиметри, като единият от тях се носи, докато другият е изпратен за измерване. Всеки месец дозиметрите са изпращани за измерване и нулиране в НИЛ по РЗ във ВМА, МБАЛ - София за периода януари 2017 г. - декември 2017 г. Географските райони са избрани в области, за които има данни както за естествения радиационен фон, така и за професионалното дозово натоварване – София, Варна, Пловдив, Плевен и Велико Търново – военно училище. От Военномедицинска академия в София са разгледани данните на: Клиника по ендокринология, КАИЛ, Клиника по артроскопска терапия, Клиника по гастроентерология, образна

диагностика, Клиника по инвазивна кардиология и Клиника по белодробни болести.

Пресметнати са средните стойности на сумарните годишни ефективни стойности за всеки от обектите, както и за контролните дозиметри, отчитащи фоновите стойности по места и получените данни са сравнени.

Пресметнати са и средно месечните колективни стойности на ефективната доза на персонала и на контролните дозиметри за всеки обект, за да се оценят месечните дозови натоварвания на персонала. оценена е професионалната доза на персонала, която представлява надфоновото натоварване, получено в резултат на професионалното излагане на действието на йонизиращо лъчение.

Пресметната е и процентната натовареност спрямо фоновите стойности.

Получено е разпределението на средната годишна ефективната доза по честоти в диапазона от измерени стойности.

Поради наличието на движение на персонала с годините (новоназначен персонал, напуснали, ползващи продължителен отпуск), от базата данни са селектирани стойностите за ежемесечните отчети на индивидуалните термолуминесцинтни дозиметри само за хората, които имат пълен годишен набор измервания. Използвани са и данните от контролните дозиметри на всеки обект, които показват каква е стойността на радиационния фон в помещенията. По подразбиране, конторлните дозиметри се съхраняват далече от източниците на ЙЛ в съответните помещения. Определени са средните годишни стойности на ефективната доза за всеки обект, както и за всяка от непрофесионално заетите в среда с ЙЛ групи хора.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Голяма част от медицинските и терапевтични процедури са свързани с използването на йонизиращи лъчения. Така професионалната среда за медицинския персонал е ниски дози радиация. Съгласно приетите стандарти по радиационна безопасност [4], канцерогенният риск е пропорционален на погълнатата доза. Оценката на дозовото натоварване е важно за всяка организация, чийто персонал е в среда с йонизиращи лъчения [5]. В таблица 1 са представени средните стойности на сумарната ефективна доза за една година на персонала на Военномедицинска академия в София (Клиника по ендокринология, КАИЛ, Клиника по артроскопска терапия, Клиника по гастроентерология, образна диагностика, Клиника по инвазивна кардиология и Клиника по белодробни болести), ВМА - Варна, Плевен, Пловдив и военно училище във Велико Търново. Най-високи са годишните суми на дозите за персонала от Клиника по инвазивна кардиология за 2016 г. – 11.29 mSv и за 2017 г. – 13.9 mSv.,както и в Клиника по анестезиология и интензивно лечение (КАИЛ) за 2017 г. За останалите звена тези стойности са между 2.53 mSv и 9.64 mSv. Тези дози са доста под нормативно установения праг от 20 mSv за година. В същото време, фоновите стойности са между 1.5 mSv и 2.83 mSv, което е в рамките на нормалните стойности на естествения радиационен фон за страната.

Фигура 1. ▼

Средногодишни стойности на радиационния гама-фон в България, 2015-2017 г. µSv/h (източник: ИА)

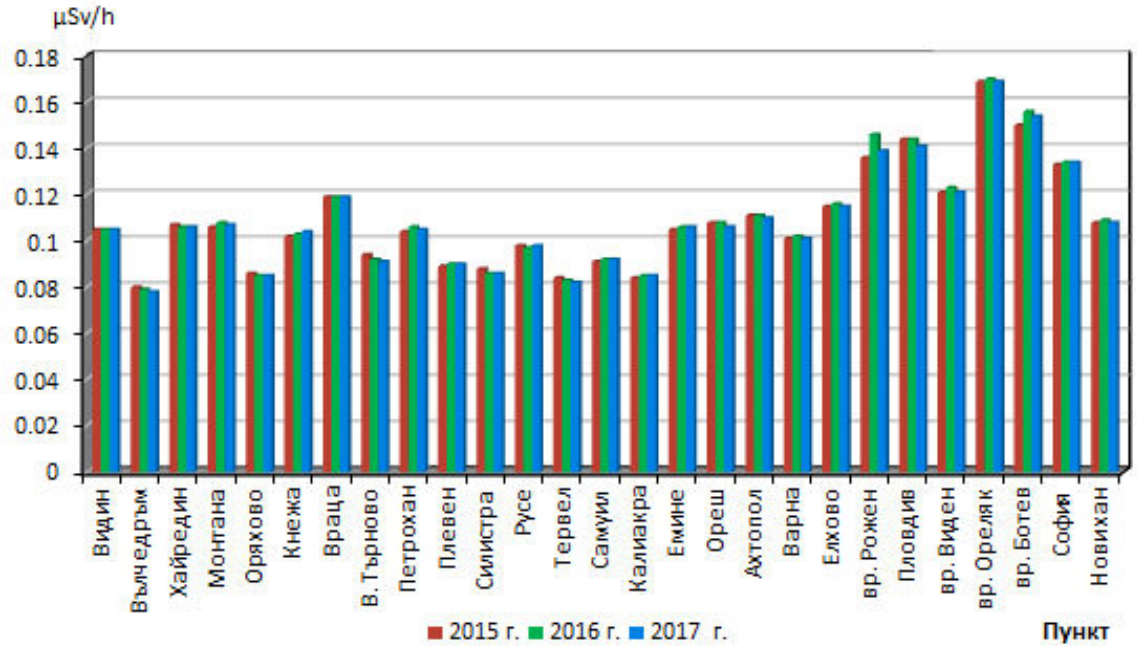
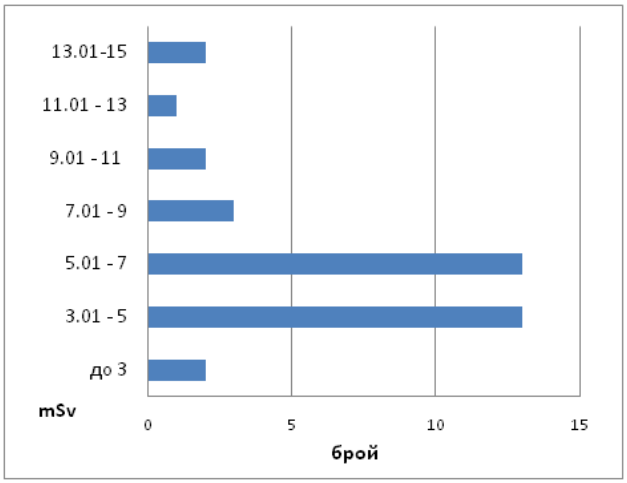


Таблица 1. *Средна годишна сумарна ефективна доза, [mSv], на персонала на ВМА и на контролните дозиметри за периода 2015- 2017г.*

година	2015		2016		2017	
обект	годишна ефективна доза [mSv]	фон *[mSv]*	годишна ефективна доза [mSv]	фон *[mSv]*	годишна ефективна доза [mSv]	фон *[mSv]*
ендокр.	4.1	2.3	6.8	2.4	9.64	2.01
КАИЛ	4.85	1.85	6.1	1.87	15.4	1.65
КАТ	3.9	1.6	6.5	1.6	10.4	1.5
гастроент.	2.53	1.9	3.9	2.1	4.9	1.8
образна	3.89	2.19	4.51	2.23	6.06	2.37
инвазивна кардиология	3.93	2.03	11.29	2.14	13.9	2.18
белодробна	3.75	1.89	5.51	2.14	5.67	2.16
Варна	6.04	1.76	6.32	1.75	6.15	1.71
Плевен	3.69	1.67	5.55	2.29	7.62	1.71
Пловдив	5.11	1.89	6.72	1.9	8.25	1.67
В. Търново	3.95	2.83	2.85	2.33	3.93	2.83



Фигура 2. *Разпределение на годишните средни ефективни дози на пресонала за периода 2015-2017 г.*

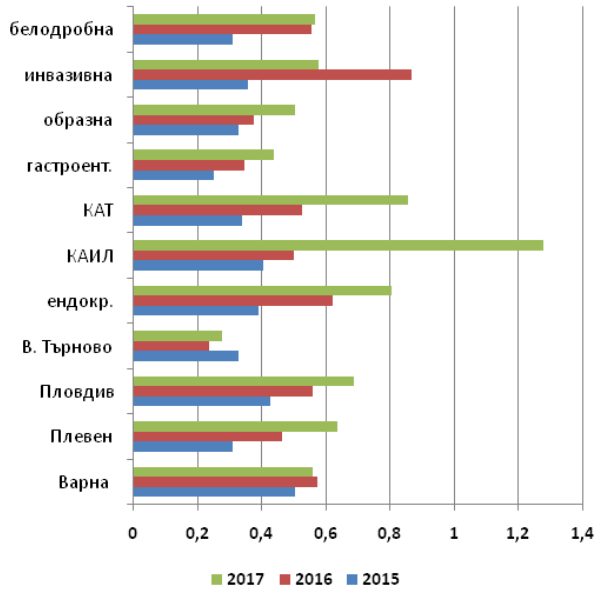
Както е видно от фигура 2, разпределението на средно годишните колективни ефективни дози при професионално натоварване е с най-голяма честота в диапазоните 3.01-5 mSv и 5.01-7 mSv. В интервала на високите дози случаите са единични.

На фигура 3 са показани средномесечните ефективни дози за отделните години от разглеждания период. Стойностите кореспондират с годишните средни стойности, като отново в същите звена – Клиника по инвазивна кардиология, КАИЛ и КАТ се наблюдават най-високи стойности – съответно 0.89 mSv, 1.28 mSv и 0.86 mSv. При ограничение от 6 mSv за месец, тези стойности са далече под максимално допустимите нива [1].

От направеното сравнение с фоновите стойности, при което се получава професионалната доза като разлика между измереното от индивидуалните дозиметри и фоновите нива, се вижда (табл. 2), че надфоновото облъчване, дължащо се на професионалното боравене с източници на йонизиращи лъчения, е много ниско. Подобни резултати са наблюдавани и в други обзорни изследвания [7]. Получените стойности на професионалните дози, осреднени за месеца, са в диапазона 0.11-1.11 mSv.

Измерените стойности на фоновите нива от контролните дозиметри са представени в таблица 3.

Те са съпоставими с резултатите от данните от мониторинговите станции на Изпълнителната агенция по околна среда (ИАОС) (фиг. 1) [2].



Фигура 3. *Средно месечни ефективни дози на персонала на ВМА по години за 2015-2017 г.*

Таблица 2. *Средна месечна ефективна и професионална доза на персонала на ВМА за периода 2015-2017 г.*

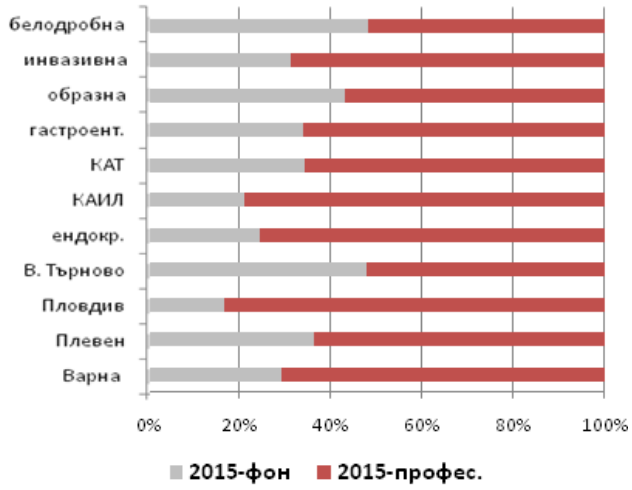
година	2015		2016		2017	
mSv / обект	ЕД*	ПД**	ЕД*	ПД**	ЕД*	ПД**
Варна	0.51	0.36	0.58	0.40	0.56	0.42
Плевен	0.31	0.20	0.46	0.28	0.64	0.46
Пловдив	0.43	0.36	0.56	0.40	0.69	0.55
В. Търново	0.33	0.17	0.24	0.11	0.28	0.15
ендокр.	0.39	0.30	0.62	0.46	0.80	0.68
КАИЛ	0.40	0.32	0.50	0.40	1.28	1.11
КАТ	0.34	0.22	0.53	0.35	0.86	0.62
гастроент.	0.25	0.17	0.35	0.26	0.44	0.32
образна	0.33	0.19	0.38	0.22	0.51	0.35
инвазивна	0.36	0.25	0.89	0.63	0.58	0.43
белодробна	0.31	0.16	0.56	0.45	0.57	0.49

**ЕД – ефективна доза*
***ПД – професио-нална доза*

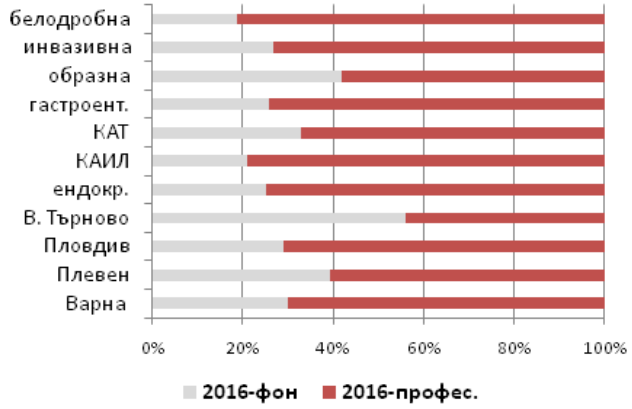
Таблица 3. *Средномесечни стойности на контролните дозиметри (mSv) за периода 2015-2017 г.*

контроли	2015	2016	2017
ендокринология	0.10	0.16	0.12
КАИЛ	0.09	0.11	0.17
КАТ	0.12	0.17	0.23
гастроентерология	0.09	0.09	0.13
образна диагностика	0.14	0.16	0.16
инвазивна кардиология	0.11	0.23	0.15
пулмология	0.15	0.10	0.10
Варна	0.15	0.17	0.14
Плевен	0.11	0.18	0.18
Пловдив	0.07	0.16	0.14
В. Търново	0.16	0.13	0.13

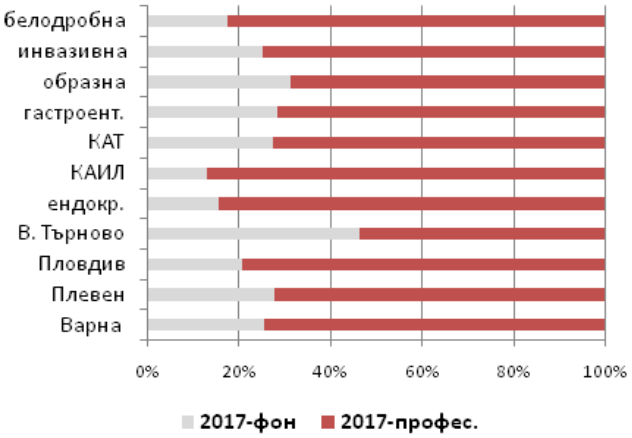
На фигури 4-6 е представено процентното съотношение на надфоновото дозово натоварване на персонала за всяка от годините на разглеждания период. Професионалната доза е между 48% и 83% от средните месечни ефективни колективни дози.



Фигура 4. Процентно съотношение на фоновите от професионалните стойности за 2015 г.



Фигура 5. Процентно съотношение на фоновите от професионалните стойности за 2015 г.



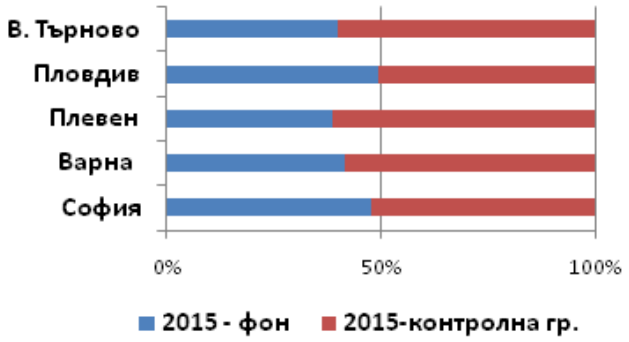
Фигура 6. Процентно съотношение на фоновите от професионалните стойности за 2015 г.

При контролните групи от доброволци, разликата между фоновите стойности и измерените с индивидуалните дозиметри средни годишни ефективни дози, е по-малка. Това е очакван и закономерен резултат. Резултатите са показани в таблица 4. Най-високи стойности на фоновите нива и на средногодишните дози са в София.

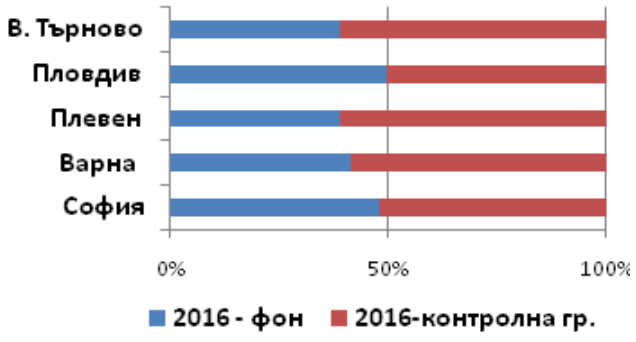
Таблица 4. Средна годишна ефективна доза на контролната група и естествения радиационен фон за периода 2015-2017 г.

година	2015		2016		2017	
mSv / обект	контролна група	фон	контролна група	фон	контролна група	фон
София	1.26	1.14	1.25	1.15	1.22	1.16
Варна	1.22	0.86	1.23	0.88	1.21	0.87
Плевен	1.19	0.75	1.2	0.76	1.21	0.77
Пловдив	1.27	1.24	1.25	1.245	1.26	1.23
В. Търново	1.18	0.79	1.19	0.76	1.19	0.75

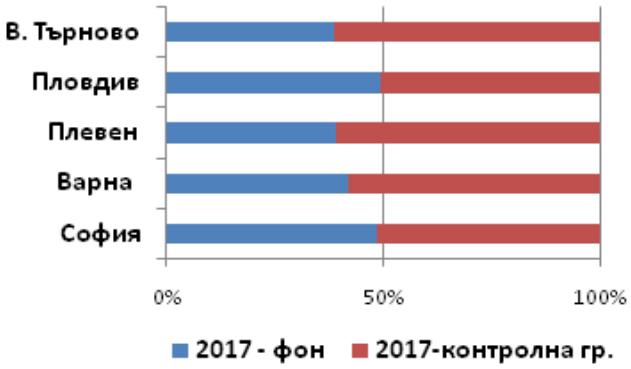
Процентното съотношение между фоновите и надфонови стойности са показани на фигури 7-9 за всяка от годините на разглеждания период. Става ясно, че антропогенният фактор, съставляващ надфоновото натоварване, е между 1% и 11%. Подобни резултати се срещат и в международни проучвания [8].



Фигура 7. Процентно съотношение на фоновите стойности от ефективните дози на населението за 2015 г.



Фигура 8. Процентно съотношение на фоновите стойности от ефективните дози на населението за 2016 г.



Фигура 9. *Процентно съотношение на фоновите стойности от ефективните дози на населението за 2017 г.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Годишните дози на персонала на ВМА са далече под нормативно установените максимални нива.

2. Сравнителното проучване между професионалното надфоново дозово натоварване и естествения радиационен фон показва, че професионалните дози са от порядъка на естествения фон.

3. Процентното съотношение между надфоновото облъчване на професионалния контингент на ВМА, българското население в различни части от страната показва, че на професионалните активности представляват средно 60% от получените дози.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Наредбата за радиационна защита, ДВ, бр.16/2018 г
2. Национален доклад за състоянието и опазването на околната среда в България - ИАОС, 2017 г.
3. Al-Lamki L. Radiation Exposure from Medical Imaging: A Wake-up Call for Oman! Sultan Qaboos. Univ Med J. 2011;11:1 4. [PubMed] [Google Scholar].
4. International basic safety standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation source International Atomic Energy Agency (IAEA) (1996) Safety Series No 115. Google Scholar.
5. M. Chales Sources and effects of ionizingradiation J. Radiol. Prot;, 21 (1) (2001), pp. 83-86. Google Scholar.
6. M.H. Nassef & A.A. Kinsara (2017) Occupational Radiation Dose for Medical Workers at a University Hospital, Journal of Taibah University for Science, 11:6, 1259- 1266, DOI: 10.1016/ j.jtusci, 2017.01.003.
7. Karppinen J., T. Parvianen, A. Servomaa, T. Komppa, Radiation risk and exposure of radiologists and patients during coronary angiography and percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), Radiat Prot.Dosim 57 (1995) 481-485.
8. Radiation, sources and effects of ionizing. United Nations Scientific Committee on the Effect Atomic Radiation (UNSCEAR), Volume I, United Nations Sales Publication, New York (2000).
9. Report 60 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1990, Publ 60, Ann ICRP 21 (1-3).

ВЛИЯНИЕ НА РАБОТНАТА СРЕДА ПРИ СЛУХОВОТО И ЕЗИКОВО ОБУЧЕНИЕ НА КОХЛЕОИМПЛАНТИРАНИ МАЛКИ ДЕЦА

Дончо Дончев

Клиника по ушни, носни и гърлени болести – Военномедицинска академия, София

IMPACT OF WORKING ENVIRONMENT CHARACTERISTICS ON HEARING AND LANGUAGE OF COCHLEOIMPLANTED YOUNG CHILDREN

Doncho Donchev

Clinic of Otorhinolaryngology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Работата по развитие на слух и говор с малки кохлеоимплантирани деца изисква определена екипировка и условия на работната среда. Поради по-големите трудности при настройването на звуковите процесори (ЗП) в най-ранна възраст на пациентите, работата изисква осигуряването на специфични условия и оборудване на звукоизолираното помещение.

Акустиката на помещението е обичайно е пренебрегван фактор при работа за езиково развитие на естествено чуващите деца, но при кохлеоимплантирани малки деца с вродена глухота, акустиката на стаята за езиково обучение е условие с ключово значение.

Акустичните фактори на средата, които оказват влияние на разбираемостта на чувания говор са: околен шум, съотношение звуков сигнал – шум, разстояние и кънтене. За да се постигне баланс на тези фактори е необходимо балансирано използване на покривни материали с различни качества, проектирани и конструирани от съответни специалисти – архитекти и акустици.

Ключови думи: *кохлеоимплантирани деца, акустика на средата, слухово-езиково развитие*

SUMMARY

Team work on hearing and speech acquisition of very young cochleoimplanted children requires specific equipment and working room preparation. Due to the difficulties in the work with deaf infants and toddlers the correct fitting of the sound processors there are specific requirements towards the arrangement of soundproof working room.

Room acoustic is usually a disregarded when working with naturally hearing children, but for the rehabilitation of congenitally deaf young kids that acoustic is a key factor.

Acoustic factors of the working environment are: surrounding noise, signal to noise ratio, distances and echo. It is necessary proper design and a balanced use of roofing materials, supported by architects and acoustic engineers.

Keywords: *cochleoimplanted young children, environmental acoustic, hearing-language development*

ВЪВЕДЕНИЕ

Предимствата на ранното откриване на вродената и придобита глухота при деца в най-ранна възраст са отдавна установени и общоприети в практиката на водещите световни центрове за кохлеарна

имплантация (КИ), но работата с толкова малки пациенти изискава, определена екипировка и условия на средата за слухово обучение.

Поради по-големите трудности при настройването на ЗП на кърмачетата, работата изисква осигуряването на специфични условия и оборудване на звукоизолираното помещение, както и приветлива, приятелска обстановка, осъществявана от екипа [1]. Необходимо е подреждането на привлекателни за детето играчки и материали в помещението, които да спомагат то да задържи вниманието си. Изисква се постигането на максимална тишина или поне значителна звукоизолация, отстраняване на външни и вътрешни за кабинета дразнители и не на последно място - постоянно присъствие на едни и същи лица от екипа, във вече познатата от предишни сесии за малкия пациент среда [2].

Условията и оборудването в помещенията, където детето се обучава на слух и говор, са важен фактор за постигането на добри резултати. Независимо колко високотехнологична е кохлеарната имплантна система (КИС), независимо колко прецизна е настройката на звуковия процесор (ЗП), неподходящата акустика на средата може да създаде трудно преодолими проблеми. Нежеланите и паразитни звуци на средата, добавени, провеждани и отразени странични шумове, наличието на звуков фон от заден план са фактори, които винаги в някаква степен съществуват в работните помещения. Екипът трябва да подготви стаята за програмиране и слухово-говорна рехабилитация (СГРХ) на кърмачетата така, че неблагоприятното влияние на околната звукова среда да бъде максимално компенсирано и намалено [3].

ОБСЪЖДАНЕ

Ефективен елемент от техническото оборудване, даващ предимство при работа с кохлеоимплантирани пациенти, са безжичните транслиращи системи (FM, Bluetooth, Infra-Red port и Wi-Fi), подходящи за индивидуално, но особено за групово обучение. Безжичната апаратура дава възможност децата с КИ да чуват чист и ясен звуков сигнал независимо от шумовете на средата в помещението и разстоянието от провеждащия обучение или тестове специалист [4]. Условие за доброто безжично предаване на звуковия сигнал е липса на препятстващи транслацията обекти в помещението. Както и КИС, безжичната предавателна система трябва ежедневно да се тества преди започване на заниманията, със съответните за производителя технически средства и указания [5]. Трябва винаги да се внимава и да се има предвид, че носени от провеждащия заниманието аксесоари на врата и гърдите, като верижки, гердани, шалове, дрехи с високи яки и пр., могат да са източници на появяващи се функционални шумове, предавани от микрофона на безжичната система [6].

Акустиката на помещението е ключов фактор. Акустичните фактори на средата, които оказват влияние на разбираемостта на чувания говор са [7] :

– околен шум;
– съотношение звуков сигнал към шум;
– разстояние;
– кънтене;
– мерки за намаляване на кънтенето.

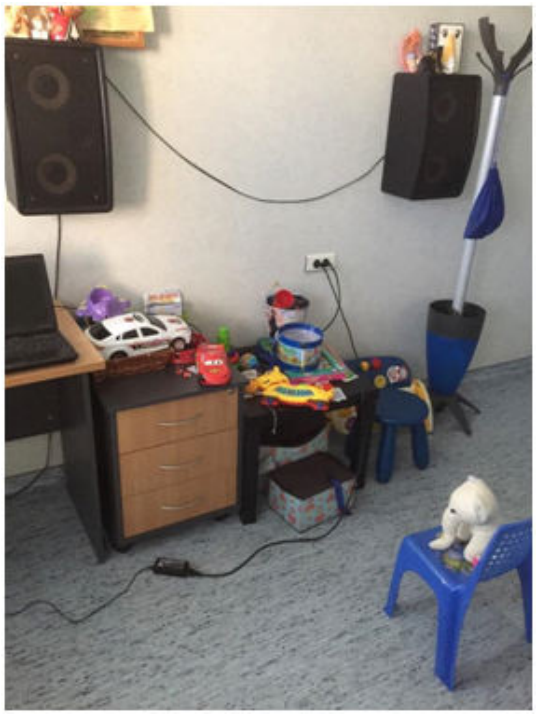
В работните помещения никога не цари абсолютна тишина. Дори когато в тях няма никой е налице паразитен фонов шум, който подмолно нарушава тишината. Препоръчителното ниво на фоновия шум е до 35 dB, но то е по-скоро само в сферата на желанията и на практика винаги бива надхвърляно. Източниците на това нежелано шумово присъствие са както вътрешни (тръбни и кабелни инсталации в самото помещение и в съседство), така и външни (уличното движение, силен вятър, дъжд, клони в близост до прозорците и пр.). В стандартно звукоизолирано работно помещение, когато децата, родителите и екипът от специалисти са вътре в него, шумът от източниците на средата в и около помещението не бива да надхвърля 45 dB, за да не се претоварват децата с КИ, особено при настройките на ЗП. За съжаление, когато се съберат няколко души в една стая паразитните шумове надхвърлят 60 dB, като в някои ситуации достигат и до 80 dB [8]. Толкова силният фонов шум на работното помещение допълнително натоварва и напряга малките кохлеоимплантирани пациенти при възприемането и реакцията на тестваните звукови и говорни сигнали.

Важно условие за успешна работа с малките деца е тестваните и отработвани гласови и други насочващи обучението звукови сигнали да се открояват ясно над околния неспецифичен шум. В класна стая с естествено чуващи ученици силата на гласа на учителя трябва да надхвърля поне с 20 dB фоновия шум – напр. ако нивото паразитните звуци е 60 dB, гласът на учителя да е поне 80 dB. Разликата между силата на полезния звуков сигнал и нивото на фоновия шум в помещението изразява съотношението звуков сигнал към шум. Това съотношение при всички работни ситуации трябва да е положително, т.е. полезният звук да надхвърля нежеланите шумове от средата. При работа с кърмачета и малки деца с КИ изискванията към този параметър нарастват, т.е. 20 dB разлика е недостатъчна. Това изисква от специалистите в екипа да произнасят много ясно, отчетливо, понякога дори неестествено и прекалено, тестваните и отработваните звукови и говорни сигнали.

Енергията, с която звукът достига до ухото на съответния слушател зависи обратно пропорционално от разстоянието между него и звуковия източник, т.е. колкото са по-отдалечени, толкова по-слабо се чува. За условията на едно затворено работно помещение може да се каже, че с всяко удвояване на разстоянието между говорещия и слушащия, интензивността на говорния звук намалява с 6 dB. Практически това може да се опише така: като се започне с 0.25 m (практически устата на говорещия е до ухото на слушащия го) и удвояването е съответно 0.5 m, 1 m, 2 m, 4 m и т.н.

Имайки предвид тази зависимост, тестовете и обучението в говорни звуци и език трябва да се провеждат в постоянни условия по отношение на силата на звука и разстоянието от източника му - тонколони или специалист от екипа. Положението може критично да се усложни, когато паразитните шумове около детето са сходни по сила или дори надхвърлят полезния говорен сигнал. Децата с глухота изискват оптимални условия по отношение на разстояние до звука и съотношение звук/шум, за да могат да възприемат, разграничат и разпознаят говорните звуци, за разлика от връстниците им с естествен нормален слух, които с лекота могат да компенсират лошо чутите или дори невъзприетите със слуха звуци от говора, поради наличния слухов, говорен и езиков опит [9].

Кънтенето в стаята винаги е неблагоприятен фактор на средата при работата с малките деца за развитие на слух и придобиване на говор. Кънтенето се получава от повтарящи се отражения на звука в затворено помещение, в резултат на което звуците се възприемат като продължително незатихващи за известен по-кратък или по-продължителен период от време. Част от звуците достигат директно до ухото, респ. микрофоните на ЗП на детето, но една голяма част от възприеманите звукови вълни са в резултат на отразяването от стените, тавана и пода на стаята и идват от различна от източника на звука посока – отзад, отгоре, отдолу или отстрани. Немалка част от директно насочените и от отразените звукови вълни се абсорбира от повърхностите в затвореното работно помещение. Периодът на кънтене се определя като време, за което звукът в затворено пространство отслабва с 60 dB (напр. от 100 dB да затихне до 40 dB). Изискванията за период на кънтене в помещения за работа с кохлеоимплантирани деца са оптимално под 0.4 s, но не повече от 0.8 s.



◄

Фигура 1.

Оборудване на помещение за аудиометрия в свободно звуково поле (СЗП). Тонколоните, свързани с калибрирания усилвател са поставени на височина 1.5 m, на разстояние 1.5 m една от друга, на стената срещу столчето на пациента, всяка една на 1.5 m от главата на детето. Стените на помещението са облепени с тапети от звукопоглъщаща материя.

При конструирането на стая с подходяща акустика [10] трябва да използва отразяването и поглъщането на звуковите вълни така, че да подобри се качеството на звука (*фиг. 1)*. Така, директно насоченият звук може да бъде усилен, ако достига до ЗП на пациента в един и същ момент с отразените звукови вълни и обратно, ако директните и отразените звуци се разминават във времето на достигане до ЗП ще се получи ехо, което ще влоши разграничаването на възприеманите чрез слух, говорни и други насочени звукови сигнали. Особеностите на акустиката в затворено помещение влияят по различен начин на говорните звуци, според честотния им състав [11]. Високочестотните беззвучни съгласни бързо се абсорбират от звукопоглъщащи повърхности, докато нискочестотните говорни звуци, като звучни съгласни и особено гласните се отразяват за по-дълъг период от време. Така се стига до усилване и ехо на гласните, докато съгласните, които са около 90% от звуковия състав на езика, се възприемат отслабени, поради поглъщането им от абсорбиращите повърхности. Крайният ефект е нарушена разбираемост на звуковия сигнал, дори и при отлични настройки на ЗП [12]. В този случай, при съчетание на тези неблагоприятни коструктивни особености на затвореното работно пространство с дълъг период на кънтене, се получава маскиране на съгласните звуци от гласните и съответно неразбираемост на езика. Стига се до един порочен кръг – специалистите от екипа и детето започват да говорят все по-силно, а отразяването на звуковите вълни нараства и поради дългия период на кънтене разбираемостта продължава да се влошава, при което се говори още по-силно [13]. В крайна сметка се получава една спирала на нарастващо усилване на звуковия сигнал, а развитието на детето страда, каквито и опити да се правят с усилване на говорния сигнал.

Мерките за противодействие на нежеланото кънтене в работната стая най-често са свързани с използване на звукопоглъщащи, меки материали за покритие на стените. Твърдите повърхности, като бетонните подове и тавани, гладко измазаните стени и прозорците, силно отразяват звуковите вълни [14]. Меките покривни материали (като мокет и окачен таван) ефективно поглъщат звуците, но в много по-голяма степен високочестотните, които са решаващи за разбираемостта на езика. От друга страна, звукопоглъщащите материали потискат фоновите звуци. За да се постигне баланс на нежеланото поглъщане на високочестотни говорни съгласни звуци, кънтене на нискочестотните гласни

и наличието на фонов шум е необходимо балансирано използване на покривни материали с различни качества, проектирани и конструирани от съответни специалисти – архитекти и акустици. В стаята за работа с кохлеоимплантирани деца е особено важно задната стена да е със звукопоглъщащо покритие, докато отразяващите материали на тавана и пода имат положителен ефект върху звуковото възприятие – напр. гласът на изправен възрастен ще достига по-добре до седящо на столче малко дете, ако се отразява и от тавана на помещението.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изграждането на езика се влияе преди всичко от способността да се възприемат говорни звуци. За развитието на слуха и говора при кохлеоимплантираните кърмачета с пре- и перилингвална глухота, обаче от голямо значение е и акустиката на работните помещения, в които се провеждат настройките, СГРХ и оценяването на резултатите. Затова на акустиката в затвореното пространство трябва винаги да се отдава голямо значение, за да се осигури максимално добра слухова среда в работното помещение. Този фактор обичайно е пренебрегван при работа за езиково развитие на естествено чуващите деца, но при кохлеоимплантирани кърмачета и малки деца с вродена глухота, акустиката на стаята за езиково обучение е условие с ключово значение. Всяко помещение има своите акустични характеристики, изявяващи се в широк спектър от ситуации. Хората с нормален слух лесно се справят в условията на постоянно променящата се акустична среда в затворени пространства. За малките пациенти със загуба на слуха неподходящата акустика в помещенията може да е сериозно препятствие. Добрата акустика на едно затворено пространство позволява добре да се чуват и различават говор, музика или друг вид звуци.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Василев С., Психосоциални интервенции в кърмаческа възраст, Сборник доклади „Интердисциплинарни логопедични практики“, 2016, 152-158, НБУ, София
2. Anderson, I. et al., Cochlear implantation in children under the age of twowhat do the outcomes show us?, Int J Ped Otorhinolaryngol, 2004, Apr, Vol 68, Iss 4, pp 425-443
3. Allum, J.D., Cochlear implant rehabilitationin children and adults, 1996, Athanaeum Press Ltd Whurr Publ.
4. Стоянова И., Лозанова С., Велева Д. и др., Мултимедиен речник с български фразеологизми в подкрепа на обучението по български език за хора с увреден слух, Сборник доклади „Интердисциплинарни логопедични практики“, 2016, 162-169, НБУ, София.
5. Wilson, B.S. et al., Global hearing health care: New findings and perspectives, The Lancet, 2017, 17(3):1073-1075.
6. Nevins, M.E. et al., Children with cochlear implants in educational settings, 1996, Singular Publ Gr, San Diego.
7. Дончев, Д., Комплексен метод на програмиране, оценка и настройка на звуковите процесори на кохлеоимплантирани кърмачета. Дисертационен труд, 2019, ВМА София.
8. Clark, G. M., Learning to hear and understand speech with the cochlear implant, Textbook of Perceptual Learning. Fahle, M. and T. Poggio, eds. Cambridge, Mass., MIT Press, 2002, 147-160.
9. Dowell, R. C. et al., Factors affecting outcomes in children with cochlear implants, Clark, G. M., ed. Cochlear implants. XVI World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Bologna, Monduzzi, 1997, 297-303.
10. Cheng, A.K. et al., Cost-utility analysis of the cochlear implant in children, Jama, 2000, 284(7), 850-856.
11. Katz, J. et al., Handbook of Clinical Audiology, 2006, 4th Ed, William&Wilkins, Baltimore.
12. Попова, Д., Аудиологични проблеми при кохлеарната имплантация при деца., Дисертационен труд, 2006.
13. Stoel-Gammon, C., Sonds and words in early language acquisition. The relationship between lexical and phonological development. In Paul. R., ed. Explaining speech - language connection. Baltimore, Paul H Brookes: 25-52, 1998.
14. Geers, A.E. Factors influencing spoken language outcomes in children following early cochlear implantation, Adv Otorhinolaryngol, 2006, 64: 50-65.

ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА РИТЪМА И МУЗИКАТА ПРИ СЛУХОВОТО И ЕЗИКОВО ОБУЧЕНИЕ НА КОХЛЕОИМПЛАНТИРАНИ МАЛКИ ДЕЦА

Дончо Дончев

Клиника по ушни, носни и гърлени болести – Военномедицинска академия, София

EFECTS OF RHYTHM AND MUSIC ON HEARING AND LANGUAGE EDUCATION OF COCHLEOIMPLANTED YOUNG CHILDREN

Doncho Donchev

Clinic of Otorhinolaryngology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Говорният език е средство с произнесени на глас, членоразделни или не звуци, да се изрази емоция, мисъл или просто да се въздейства на околните.

Заедно с членоразделните говорни звуци прозодичните черти на речта (като ударения, интонация, ритъм и мелодика) са от огромно заначение при възприемането на езика в ранна възраст, но са още по-важни за придобиването на говор чрез слух от кохлеоимплантирани кърмачета.

Слухово-говорната рехабилитация на кохлеоимплантирани малки деца, основаваща се на въздействието на ритъма и музиката е модерен подход, при който обучението се провежда по един много естествен за възприемане на звука начин, чрез посредничество на мелодия, ритъм и танц.

Ключови думи: *кохлеоимплантирани деца, слухово-говорна рехабилитация, музика и ритъм, прозодика*

SUMMARY

Spoken language is the way to express thoughts, emotions or just influence the others by the use of articulated sounds. Along with the words, the prosodic features of the speech (such as accent, stresses, intonation, melody and rhythm) are crucial for the language perception in early childhood, and they are more important for the hearing and language development of cochleoimplanted infants and toddlers.

Hearing and speech rehabilitation of very young cochleoimplanted kids, based on music and rhythm stimulation is a modern approach, by which the language education is carried out as a natural way to hear, using melodies, rhythm and dances.

Keywords: *cochleoimplanted young children, hearing and speech rehabilitation, music and rhythm, prosody*

ВЪВЕДЕНИЕ

Езикът е средство за общуване, за обмяна на информация във времето и пространството, но преди всичко в директен, в реално време контакт с други хора. Той може да бъде с говор, писмен или с жестове.

Важна предпоставка за разбирането на един говорен език е способността да се сегментира словесния поток на възприемания чрез слуха говор. Езикът, когато се говори, представлява един различно продължаващ поток от членоразделни звуци. Възприемайки ги чрез слуха, мозъкът трябва да се научи първо да различава, после да

разпознава и накрая да комбинира тези членоразделни звуци във фонеми, а тях в думи, като им придава съответно значение [1].

Успоредно със слуха се развива и говорният апарат на кърмачето, с което се подпомага и слуховото езиково развитие в тази възраст.

Модерна форма на езиково обучение на деца с глухота е чрез посредничество, основаващо се на въздействието на ритъма и музиката.

ОБСЪЖДАНЕ

Практиката с използване на музика и ритъм е от особено заначение за слухово-говорната рехабилитация (СГРХ). Това е подход, при който обучението се провежда по един много естествен за възприемане чрез слуха начин. Музиката и ритмичността засилват ефекта и на останалите обучителни програми при кохлеоимплантираните кърмачетата и малки деца [2].

Основополагащата идея на музикотерапията при глухота в ранното детство е, че ритъмът, който се долавя както в музиката, така и в речта, освен че може да бъде чут, може да бъде видян в движенията и усетен чрез потупвания по тялото [3].

Специалистите, практикуващи СГРХ чрез ритъм и музика, трябва непрекъснато да ангажират детето в слушане, като едновременно приспособят или променят всичките си действия според ритъма на музиката [4].

Чрез ритъмните и музикални методи на обучение на слух и говор в ранното детство се постига стимулиране на всички видове сетивност. Това е естествен и приятен начин за провеждане едновременно на дихателни, гласови и слухови упражнения. Звуците в музиката и ритъма имат различна по време продължителност, което изразено с движение се трансформира във видими пространствени измерения, чрез свиване или разпускане на тялото или отделни негови части. Така детето неусетно започва да прави връзка между различните сетивности и започва по естествен път да трансформира изразяването им по различен начин - чрез говор и движения. Музиката и движенията под ритъм развиват детската личност и социалните умения в тази ранна възраст [5].

Музикотерапията набляга на извършването на движения в такт, своевременно със звуковите музикални импулси.

Благодарение на музикотерапията малките деца с кохлеарни импланти (КИ) се научават да контролират дишането, както и силата, и изразителността на гласа си. Децата откриват, че слушането и говоренето могат да са приятни усещания и да се забавляват по детски на живота. Дори в ранна възраст благодарение на въздействието на музиката и ритмите кохлеоимплантираните деца започват да си изграждат собствени слухови преживявания, като се опитват да откриват и наподобяват ритъм в звуци, говор и шум, както и в истинскат музика. Чрез такова обучение малките пациенти се научават да превръщат в движение това, което чуват. Музиката и ритъма спомагат децата с КИ да се приучат да слушат другите, както и да могат да говорят така, че останалите да ги чуят и разберат, т.е. да контролират силата, произношението и отмереността на говора си, т..е. да развият прозодиката на речта си. Използването на въздействието на ударенията, интонацията и ритъма на езика са необходими за да се съсредоточат вниманието и емоциите на малкото дете върху диалога [6].

Прозодичните черти на речта, като ударения, интонация, ритъм и мелодика са от огромно заначение при възприемането на езика в ранна възраст, но са още по-важни за придобиването на говор чрез слух от кохлеоимплантирани кърмачета. Говорът трябва да е мелодичен, ритмичен, с правилни ударения, с изразителна интонация. Затова, когато се говори на такива деца трябва да се използва естествената, правилна употреба на ударенията, интонацията, ритъмът и мелодиката на езика, като на естествено, нормално чуващи деца. Не бива да се допуска изкуствено накъсване на речта, или забавяне и удължаване на произнасянето на отделни съставни части на думите. Тези изискавания са особено важни в ранното детство на кохлеоимплантираните пациенти с пре- и перилингвална глухота, но остават валидни и за следващите периоди от развитието им, свързани с предучилищаната им подготовка и всички етапи на образование [7].

Всъщност, още вътреутробно с вече наличния си слух плодът е способен да възприема, запомня и придобива опит с прозодичните качества на говора, като ритъм, интонация и ударения [8]. Новородените са в състояние да разпознаят майчиния глас сред останалите женски и мъжки гласове, могат да разпознаят и реагират на звуци и мелодии, слушани преди раждането.

Възприемането и разпознаването на прозодичните черти на езика още в най-ранна кърмаческа възраст са ключ към развитието на разграничаването (впоследствие различаването) на говорните звуци, преминаващо по-нататък в различаване и разпознаване на фонемите и така до разбиране на говоримия език. Показателни са експерименти с говор на кърмачета на различни езици, но с еднаква прозодика на изказа, при което реакцията на децата е била еднаква според интонацията, ударенията и ритъма, а не е зависела от самия словесен състав, изговарян на дори съвсем непознат за средата им език [9]. Във всички говорими езици могат да се открият общи основни черти, особено в прозодиката. Ролята на човешкия глас се явява ключова в усвояването на тези базови за езика характеристики, от което се определя жизнената важност детето да може да чува и да се научи да чува още в най-ранна възраст.

За музикотерапия са подходящи всякакви източници на музика и ритъм – с ръце (перкусия), с музикални инструменти и записи.

Използването на движения в музикалното обучение при СГРХ помага на децата да развият основни двигателни способности и умения за пространство, благодарение на усета от ритъма. Игрите на музика винаги трябва да включват и отмерени движения. Самото детско въображение е достатъчно за възникването и развитието на ритмичната двигателна активност.

Важен за развитието на слуха и говора елемент на ритъма е разпределението на звуците във времето, което се определя от темпото. Оформят се характерните за слуховото възприятие черти на говора, като бързо-бавно, дълго-кратко, забързване-забавяне [10].

Развиват се и базираните за възприятието на силата на звука усещания за започване и свършване, силно и слабо, засилване и отслабване, пауза и почивки.

Музиката и ритъмът си имат стил и това е цялостното възприятие за ритмичност. Стилът се характеризира с цялостната си дължина, композиция, структура, модулация и характер.

Ритъмът, с неговите въздействия върху детето за формиране на усет за пространство, време, сила и стил, помага то да се запознае с голямото разнообразие от слухови усещания и да ги развие. Ритъмът е свързващ елемент между музиката, движенията на тялото и говора, които преплитайки се като възприятия и практика в слуховото и езиково обучение усъвършенстват придобития слух на децата с КИ.

Ритъмът помага и на запомнянето. Простите рими, песни, ритмично подредени думи и съчетаването им с танц са много по-лесни за запаметяване, отколкото аморфно подредените в разказвателни изречения думи. Човешкото тяло чрез движение абсорбира ритъма, което улеснява съхраняването на езиковата памет [11]. Тези, основани на ритъма, езикови структури, заложени в паметта на детето, по всяко време биха могли с лекота да бъдат възстановени, като необходима за дадения момент информация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесът на придобиване на говор чрез слух след кохлеоимплантация и последващото обучение при децата с прелингвална глухота е усложнен, в сравнение с естественото развитие на речта у нормално чуващите. Рисковете при това развитие зависят от срока на предприемане на КИ, респ. включването на звуковия процесор и са свързани не само с придобиването на езикови способности, но и с неблагоприятно отражение върху емоционалността, ориентирането в обществената среда на детето, придобиването на знания и дори върху двигателното му развитие.

Затова ритъмът и музиката са методи на обучение, които трябва да се насърчават при СГРХ на кохлеоимплантираните кърмачета.

Ударението при СГРХ, обаче винаги се поставя на слуха.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Diller, G. et al., Early natural auditory-verbal education of children with profound hearing impairments in the Federal Republic of Germany: results of a 4 year study, Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2001, 60(3):219-226.
2. Clark, G. M., Learning to hear and understand speech with the cochlear implant, Textbook of Perceptual Learning. Fahle, M. and T. Poggio, eds. Cambridge, Mass., MIT Press, 2002, 147-160.
3. Pijl, S. et al., Melody recognition and musical interval perception by deaf subjects stimulated with electrical pulse trains through single cochlear implant electrodes, J Acoust Soc Am, 1995, 98:886-895.
4. Стоянова И., Лозанова С., Велева Д. и др., Мултимедиен речник с български фразеологизми в подкрепа на обучението по български език за хора с увреден слух, Сборник доклади „Интердисциплинарни логопедични практики“, 2016, 162-169, НБУ, София.
5. Василев С., Психосоциални интервенции в кърмаческа възраст, Сборник доклади „Интердисциплинарни логопедични практики“, 2016, 152-158, НБУ, София.
6. Дончев Д., Предизвикателства при работа с кохлеоимплантирани кърмачета, монография, 2020, ВМА София.
7. Tomblin, J.B. et al, A comparison of language achievement in children with cochlear implants and children using hearing aids. Journal of Speech, Language and Hearing Research 42: 497-511, 1999.
8. Gfeller, K. et al., Effects of training on timbre recognition and appraisal by postlingually deafened cochlear implant recipients, J Am Ac Audiol, 2002, 13(3):132-145.
9. Geers, A.E. Factors influencing spoken language outcomes in children following early cochlear implantation, Adv Otorhinolaryngol, 2006, 64: 50-65.
10. Papousek M. et al., Melodik und Stimmumfang beim Dialog mit Sauglingen. 1995, Geo-Wissen, 23.
11. Penteker-Wolfheimer U., Rhythmisch - musikalischer Unterricht. 2000, Diller G. (Ed), Horgerichtetheit in der Praxis:176-198, Heidelberg.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА МИОКАРДЕН ИНФАРКТ БЕЗ ОБСТРУКТИВНА КОРОНАРНА БОЛЕСТ (MINOCA)

Лилия Демиревска[1], Акиф Шабан[1], Зерегюл Шабан[1], Александър Чобанов[1], Ивайло Даскалов[1], Светослав Йовев[2]

[1]Клиника по Кардиология – Военномедицинска академия, София
[2]УМБАЛ „Света Екатерина“, София

CASE REPORT OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES (MINOCA)

Lilia Demirevska[1], Akif Shaban[1], Zeregyul Shaban[1], Alexandar Chobanov[1], Ivailo Daskalov[1], Svetoslav Iovev[2]

[1]Department of Cardiology – Military Medical Academy, Sofia
[2]Saint Ekaterina University Multiprofile Hospital for Active Treatment – MU, Sofia

РЕЗЮМЕ

Миокардният инфаркт, без обструкция на коронарните артерии (MINOCA), се разпознава все по-често във връзка с по-честото приложение на ангиография след миокарден инфаркт. За да се постави такава диагноза е много важно да се определят множеството потенциални подлежащи механизми, които може да са отговорни. Много от тях изискват различно лечение. Представяме клиничен случай на пациент с MINOCA по време на въведение в анестезия. Целта на тази статия е обсъждане на клиничните прояви и характеристики на пациентите с MINOCA.

***Ключови думи**: миокарден инфаркт, необструктивна коронарна болест*

ABSTRACT

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) is an enigma that is being increasingly recognized with the frequent use of angiography following acute myocardial Infarction. To diagnose this condition, it is important to determine the multiple potential underlying mechanisms that may be responsible. Many of them require different treatments. We report a MINOCA case during induction of anesthesia. The aim of this case report is to assess and discuss the clinical presentation and characteristics of a MINOCA patient.

***Keywords**: Myocardial Infarction, non-obstructive coronary disease*

ВЪВЕДЕНИЕ

Остър миокарден инфаркт с данни за необструктивна коронарна атеросклероза от селективна коронарна ангиография (СКАГ) се среща при 5 до 25% от всички случаи на миокарден инфаркт [1]. В англоезичната литература за този тип миокарден инфаркт е възприет терминът MINOCA (Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries). Независимо от липсата на коронарна обструкция при MINOCA се развива исхемична миокардна некроза. На фона на клинична констелация за миокарден инфаркт се наблюдават нововъзникнали исхемични ЕКГ промени и повишаване на нивото на тропонина над 99-ия персентил на референтната граница на поне една стойност. За да се постави такава диагноза обаче, трябва да има селективна коронарна ангиография (СКАГ), показваща липса на сигнификантни коронарни стенози (дефинирано като коронарна стеноза <50%) и да се изключат други причини за повишаване на тропонина като например, белодробна емболия, сепсис и др. [2-4]. Според последните препоръки трябва да бъдат изключени и състояния като Синдром на Такоцубо и миокардит [5]. Прогнозата е различна при отделните пациенти и зависи от причината за това състояние.

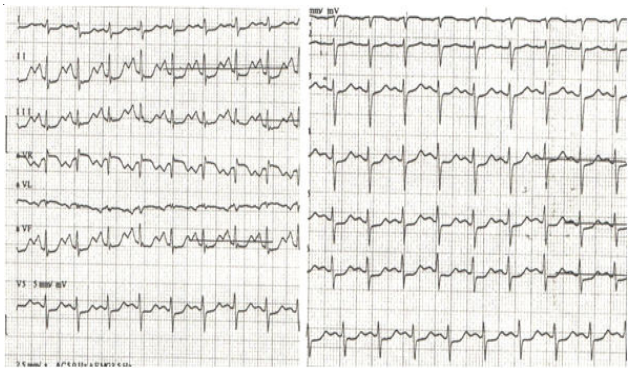
ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на жена на 71 години, при която по време на въвеждане в анестезия за извършване на неврохирургична

операция, поради фрактура на прешлен, настъпва срив на хемодинамиката със спадане на артериалното налягане до 77/65 mmHg, повишаване на сърдечната честота до 140 удара в минута, спадане на кислородната сатурация и поява на задух. Пациентката е със съпътстващи заболявания дългогодишна лекостепенна артериална хипертония без системно лечение и постоперативен хипотиреоидизъм на заместителна терапия с Levothyroxine. Няма фамилна обремененост за сърдечно-съдови заболявания, непоносимост към храни и медикаменти и вредни навици.

От физикалното изследване прави впечатление бледа и изпотена кожа, без цианоза. От аускултацията на белия дроб не се установяват патологични находки. Регистрира се ускорена ритмична сърдечна дейност, без патологични шумове и ниско артериално налягане.

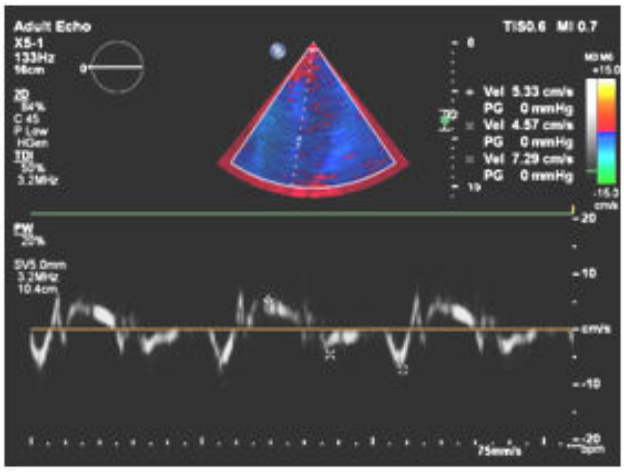
На ЕКГ се регистрира сигнификантна хоризонтална ST-депресия отвеждания II, III, aVF, V3-V6 (фиг. 1).



Фигура 1. *ЕКГ в началото: ST-депресия в долно-латералните отвеждания*

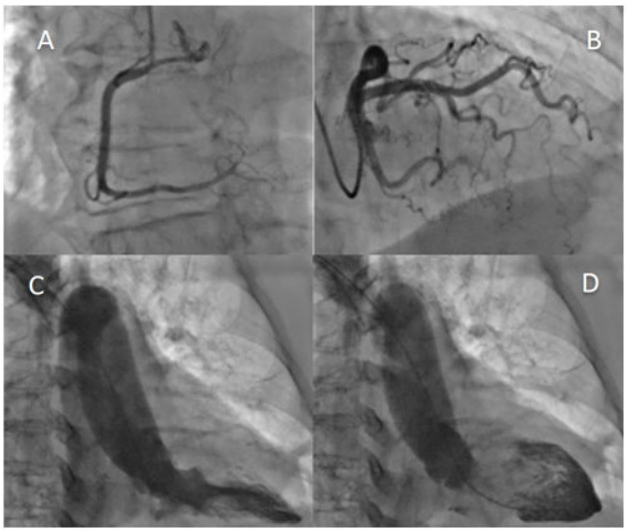
От лабораторните изследвания се установяват повишени D-димери: 5.72 (норма 0-0.5) при нормален изходен високочувствителен тропонин (hsTPI) (норма 0-0.0116). Останалите лабораторни изследвания, вкл. липиден профил, са в норма.

Извършено е ехокардиографско изследване, което установява нормални размери на сърдечните кухини, запазена систолна функция на лявата камера при нарушения в левокамерната кинетика (хипокинезия на долна стена). Визуализират се и лекостепенни дегенеративни регургитации на аортната и митралната клапа. От Tissue doppler се установяват понижени диастолни тъканни скорости (фиг. 2). Не се установяват белези за деснокамерно обременяване и пулмонална хипертония.



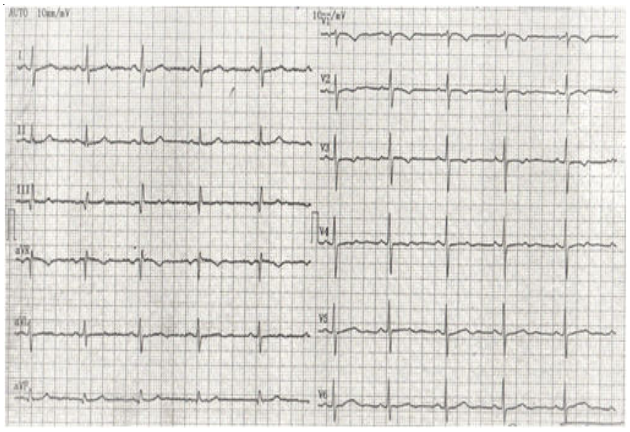
Фигура 2. *Tissue doppler: e'$_{мед}$ - 4.57 cm/s*

Поради ехокардиографските и ЕКГ промени е решено, че се касае за остър коронарен синдром без ST-елевация. Оценена е като високо рискова с GRACE score 178 точки риск от смърт в рамките на 6 месеца от хоспитализацията и е извършена СКАГ. При инвазивното изследване обаче не се установява обструктивна коронарна болест (фиг. 3).



Фигура 3. *СКАГ показва липса на стенози по коронарните съдове и нормална вентрикулография*

При проследяването по време на болничния престой настъпва нормализиране на СТ-депресията и сърдечната честота до 65 удара/минута, но се появяват отрицателни Т вълни в отвеждания V1-V3, които персистират и при изписването (фиг. 4).



Фигура 4. *ЕКГ при проследяване: синусов ритъм, отрицателни Т вълни в отвеждания V1-V3*

От лабораторните показатели обаче, се отбелязва сигнификантно повишаване на нивата на hsTPI, достигащи до 6.3262 ng/ml при Креатинфосфокиназа (СК) до 216.0 U/l (норма 15-145 U/l) и СК-МВ до 59.0 U/l (норма 1-24 U/l) и С-реактивен протеин (CRP) до 27.11 mg/l (норма 0-5 mg/l) с бързо спадане през следващите дни. Извършен е и тест за Covid-19 по метода Real-Time PCR: отрицателен. Нивата на натриуретичните пептиди също са нормални.

Тъй като основната диференциална диагноза в този случай е белодробна тромбоемболия и поради повишените D-димери се провежда и СТ-пулмоангиография, при която не се регистрират дефекти в изпълването с контрастирана кръв на двете белодробни артерии, лобарните им клонове и разклоненията им до субсегментно ниво. Тогава е поставена е диагнозата MINOCA.

Проведено е лечение с нефракциониран хепарин, последван от нискомолекулен хепарин в терапевтични дози, статин, нитрат, двойна антиагрегантна терапия. По време на болничния престой е регистрирано подобрение и стабилизиране на хемодинамиката с повишаване на стойностите на артериалното налягане в стойности над 160/90 mmHg. Персистират обаче, атипични стенокардни оплаквания, които не се повлияват от физическо натоварване и са с различна продължителност. Към терапията е добавен Amlodipin. За овладяване на болковия синдром от фрактурата на прешлена са приложени и аналгетици. Дадени са съвети за отлагане на оперативната неврохирургична интервенция.

ОБСЪЖДАНЕ

Идентифицирането на основните причини за MINOCA представлява диагностично и терапевтично предизвикателство за клиничните лекари, тъй като няма настоящи ясни насоки за поведение при тези пациенти. MINOCA може да се презентира със или без ST елевация [2]. Причините за неговото развитие може да бъдат два вида – епикардни и микроваскуларни. Към епикардните спадат коронарен вазоспазъм и руптура на ексцентрична атеросклеротична плака. Ексцентричните плаки често са с повишено съдържание на липиди, тънка фиброзна шапка и повишена склонност към руптура, която може да е последвана от преходна частична тромбоза и последваща спонтанна фибринолиза. Това се наблюдава по-често при жени с рисков профил за сърдечно-съдови заболявания. В тези случаи възможностите на СКАГ за ограничени. Към микроваскуларните причини се причисляват спазъм на микроциркулацията, коронарен емболизъм, миокардит, спонтанна коронарна дисекация, генетично обусловено състояние на хиперкоагулация [4, 6]. Коронарният артериален спазъм протича с преходна ST елевация. Около 25% от случаите на MINOCA се дължат на спазъм на микроциркулацията. В тези случаи може да се наблюдава както елевация, така и депресия на ST-сегмента. При около 1/3 от пациентите персистира стенокардна симптоматика, въпреки лечението с калциеви антагонисти или нитрати [1]. MINOCA е по-разпространен при жени и по-млади възрастни и засяга пациенти по-често със съпътстваща артериална хипертония, отколкото с дислипидемия и захарен диабет [7].

В нашия случай пациентката е с малко рискови фактори за коронарна артериална болест, които са само артериална хипертония и възраст. Наблюдаваните промени в ЕКГ са по типа на сигнификантна ST-депресия. Затова като най-вероятна причина за MINOCA е приет спазъм на микроциркулацията при изразена хипотония. Диагнозата е подкрепена от ехокардиографски установените промени в левокамерната кинетика и динамичните промени в нивата на тропонина. В условията на въведение в анестезията средното АН има тенденция да спада, поради различни фактори, в това число директни ефекти на упойката, инхибиране на симпатикусовата нервна система и загуба на барорефлексен контрол върху АН. Тези промени могат да доведат до епизоди на интраоперативна хипотония. Средно АН под 80 mmHg за повече от 10 минути се свързва със статистически значимо увеличение на общата смъртност. Дори кратките по продължителност понижавания на средното АН под 65 mmHg се свързват с повишена обща смъртност, както и с остър коронарен синдром, миокардно увреждане и инсулт [8]. В същото време има съобщения, че състоянието на прекомерен стрес по време на процедура може да предизвика прекомерно освобождаване на катехоламини, което причинява тежка и продължителна вазомоторна дисфункция [9, 10]. В нашия случай сривът в хемодинамиката, обусловен от въведението в анестезията, в комбинация с периоперативният стрес, обуславящ катехоламинов ексцес, са вероятните причини за развитието на MINOCA.

Повишаването на стойностите на тропонина не винаги означава миокардна некроза и може да бъде свързано с множество сърдечни и несърдечни причини. Това може да се наблюдава при екстремна хипотония или шок, продължителна брадикардия или тахикардия, контузия на сърцето при пейсиране или аблация, хипертонични кризи, възпаления на сърцето и др. Към несърдечните причини за повишен тропонин спадат остра или хронична бъбречна недостатъчност, белодробна емболия, инфекциозни заболявания, сепсис, остри неврологични заболявания, химиотерапия, обширни изгаряния, змийски отрови, тежки физически натоварвания и др. [4-6]. Приемаме обаче, че в нашия случай повишаването на нивата на тропонина не се дължат само на хипотонията. Потвърждение на това са регионалните нарушения в левокамерната кинетика и остатъчните промени в ЕКГ дълго след първоначалното влошаване на хемодинамиката.

В случаите на MINOCA трябва да се отхвърли и белодробен тромбемболизъм като причина за миокардна увреда [2]. Това е извършено и от нас чрез провеждането на СТ-пулмоангиография.

Необходимо е да се разграничи Takotsubo синдром, който може да се дължи на многосъдов спазъм на епикардните артерии, катехоламин индуцирано миокардно зашеметяване, спонтанна лиза на коронарен тромб или остър спазъм на микроциркулацията. Среща се основно при жена след менопауза, след физически или емоционален стрес. Но при този синдром има характерни ехокардиографски и ангиографски находки. Ехокардиографски се наблюдава хипо- до акинезия на средния или апикалния сегмент на лява камера или балониране на част от камерата. Характерна е и находката от вентрикулографията, при която се установява характерна форма на лявата камера, наподобяваща древногръцка амфора, където образуваната апикална аневризма съответства на широкото тяло на амфората, а базалната хиперкинезия оформя тясната – шийката [1].

Спонтанната коронарна дисекация е друга причина за неатеросклеротично обусловен остър коронарен синдром. Тя е по-характерна за млади жени и не винаги може да бъде диагностицирана при СКАГ. Поради това е необходимо допълнително провеждане на вътресъдов ултразвук (IVUS) или оптична кохерентна томография при [11].

Поведението при MINOCA се основава на ограничени доказателства и няма проспективни, рандомизирани и контролирани проучвания. Медикаментите (антиагреганти, статини, бета-блокери, ACE-инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери, калциеви антагонисти) трябва да бъдат разгледани въз основа на основния механизъм за MINOCA при всеки индивид. Ако има данни за атеросклероза, рисковите фактори на коронарна артериална болест трябва да се третират агресивно. Коронарният вазоспазъм се лекува най-добре с блокери на калциевите канали, а ползите от нитратите с продължително действие са по-малко ясни [4, 5]. Все пак при случаите на MINOCA се препоръча двойна антиагрегантна терапия за 12 месеца, последвана от антиагрегант за цял живот, както и статинова терапия дори и при минимални атеросклеротични промени по коронарните артерии [2].

Прогнозата при тези пациенти се различава в различните проучвания. В сравнение с пациентите с миокарден инфаркт при атеросклеротична обструктивна болест, повечето пациенти с MINOCA имат по-добра прогноза и са с по-ниска вътреболнична смъртност и големи сърдечно-съдови усложнения, но са с по-лоша прогноза в сравнение с тези без миокарден инфаркт [5, 12, 13]. Има обаче и съобщения за подобна 1-месечна и 1-годишна смъртност. Заслужава да се отбележи, че при пациенти с MINOCA липсва корелация между различните етиологии и сърдечно-съдовата смъртност и усложнения [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

MINOCA може да се дължи на различни причини, които определят поведението и прогнозата при такива пациенти. Често са необходими допълнителни изследвания за диагнозата и стратифицирането на риска, които да определят най-подходящото лечение. Въпреки липсата на коронарна обструкция, и при тези пациенти се развива миокардна некроза. Състоянието не би трябвало да бъдат подценявано и би трябвало да се лекува по сходен с миокардния инфаркт начин. Такива пациенти трябва да бъдат проследявани както при миокарден инфаркт с коронарна обструкция. Необходими са още изследвания за по-точната стратификация на риска и определяне на поведението.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Niccoli G, Scalpone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive atherosclerosis: mechanisms and managment. European Heart Journal, 2015, 36, 8, 21; 475-481.
2. Agewall S, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. European Heart Journal, 2017, 38, 3; Pages 143-153.
3. Thygesen K et al. 2018 ESC Guidelines, 4th Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation, 2018; 138:e618-e651.
4. Илиева Р, Б. Славчев, А. Гудев. Остър миокарден инфаркт при необструктивна коронарна атеросклероза. Мединфо. 2019, 9.
5. Collet JP, et al, ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, ehaa575, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575
5. Tamis-Holland JE, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, Circulation. 2019; 139:e891-e908.
7. Pacheco Claudio C, et al. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). Clin Cardiol 2018;41:185-93.
8. Wesselink EM, et al. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. Br J Anaesth, 2018; 121:706.

9. Beltrame JF, et al. On behalf of the Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina. Circ J. 2016;80:289-98.
10. Li, M., Liu, Y. & Wang, H. Diagnosis and prognosis of myocardial infarction in a patient without obstructive coronary artery disease during bronchoscopy: a case study and literature review. BMC Cardiovasc Disord, 20, 185 (2020). https://doi.org/10.1186/s12872-020-01458-5.
11. Adlam D, et al. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. European Heart Journal, 2018 39, 36, 3353-3368.
12. Smilowitz NR, et al. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION registry-GWTG (acute coronary treatment and intervention outcomes network registry-get with the guidelines). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e003443.
13. Pasupathy S, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. Circulation, 2015; 131:861-70.
14. Safdar B, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. J Am Heart Assoc. 2018; 7:e009174.

МЯСТОТО НА СКЛЕРОТЕРАПИЯТА В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПОСТОПЕРАТИВНАТА ЛИМФОРЕЯ (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ)

Милан Цеков[1], Светозар Марангозов[1], М. Мирева[2], Стратина Стратиева[3], Татяна Вълова[4]

[1]Клиника „Съдова хирургия" – Военномедицинска академия, София
[2]Медицински колеж „Йорданка Филаретова" – Медицински университет-София
[3]Клиника „Нервни Болести – Военномедицинска академия, София
[4]Клиника "Кардиология" – Военномедицинска академия, София

THE PLACE OF SCLEROTHERAPY IN THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE LYMPHATIC LEAKAGE (CLINICAL CASE)

Milan Tsekov[1], Svetozar Marangozov[1], M. Mireva[2], Stratina Stratieva[3], Tatiana Valova[4]

[1]Clinic of vascular Surgery – Military Medical Academy, Soa
[2]Medical College "Jordanka Filaretova" – Medicine University-Sofia
[3]Clinic of Neurological Disease – Military Medical Academy, Soa
[4]Clinic of cardiology – Military Medical Academy, Soa

РЕЗЮМЕ

Цел: Целта на настоящата статия е да се представи метод за лечение на постоперативната лимфорея след използване на ингвинален съдов достъп.

Материали и методи: Представяме клиничен случай на пациентка на 69 години постъпила в клиниката по съдова хирургия на ВМА с оплаквания от болка и чувство на стягане в подбедрената мускулатура на левия долен крайник при изминаване на около 80-90 м. На седмият следоперативен ден се появи обилна лимфорея от двата бедрени достъпа. Направиха се два курса на склеротерапия по протежение на фистулните ходове с Фибровеин и компресивни превръзки.

Заключение: следоперативната лимфорея, макар и рядко срещана, остава едно от основните усложнения при бедрен достъп. Склеротерапията се явява един от методите за решаване на този проблем.

Ключови думи: *постоперативна лимфорея, постоперативни усложнения, лимфна дисекция.*

SUMMARY

Objective: The purpose of this article is to present a method for the treatment of postoperative lymphatic leakage after the use of inguinal vascular access.

Material and method: We present a clinical case of 69 years old patient with pain in lower extremities muscles after walking of 80-90 m. On the 7-th postoperative day an abundant lymphatic leakage appeared from both surgical approaches: Two courses of sclerotherapy were made along the fistulas with Fibrovein and compressive bandages.

Conclusion: even rare, postoperative lymphatic leakage remains one of the basically complications in the groin arterial accesses. The sclerotherapy is one of the ways to resolve this problem.

Keywords: *postoperative lymphatic leakage, postoperative complications, lymphatic dissection*

ВЪВЕДЕНИЕ

Лимфната система е част от съдовата система, допълваща сърдечносъдовата система. Изградена е от лимфни капиляри, които започват началото си от междуклетъчното пространство. Помалките съдове имат стени изградени от ендотелни клетки, докато по-големите имат и гладкомускулни влакна и клапи. Лимфните съдове са изпълнени с лимфа. Лимфата представлява течност съдържаща мазнини, белтъци, фибриноген и лимфоцити. За едно денонощие се образува

около 2-2.5 l лимфа. Тя изпълнява следните функции:

- Транспортна – пренася хранителните вещества, които са всмукани от стените на червата.
- Защитна функция.
- Хомеостатична функция – отвежда излишната течност в междуклетъчното пространство.

Ингвиналната област е богата на лимфни съдове и възли. Постоперативната лимфорея при ингвинален достъп е сравнително рядко (около 1.5-2% от случаите), но неприятно усложнение, водещо до дискомфорт за пациента и хипопротеинемия [1, 2]. Въпросът за лечението остава отворен и в световната практика няма единен консенсус за нейното лечение [3, 4].

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Представяме клиничен случай на пациентката С. Р. Г. на 69 години, постъпила в клиниката по съдова хирургия на ВМА с оплаквания от болка и чувство на стягане в подбедрената мускулатура на левия долен крайник при изминаване на около 80-90 м.

П.З. АХ, лупус, на постоянна кортикостероидна терапия.

М.З. Хистеректомия с аднксектомия по повод Ca uteri и състояние след лъчетерапия.

Статус: задоволително общо състояние. Долни крайници – без отоци и без обемни разлики. Пулс на артерия феморалис комунис вдясно; липсва на артерия феморалис комунис вляво и дистално двустранно.

На 15.06.20 г. се направи аортоартериография на абдоминалната аорта и артериите на двата долни крайника и се установи следното: к.м. изпълни абдоминалната аорта и магистралните илиачни артерии, като лявата външна илиачна артерия се представи с грацилен лумен и последваща тромбоза на лявата обща феморална артерия. Посредством колатерали се визуализират дълбоката и повърхностна бедрени артерии от ниво бифуркация на лява обща феморална артерия дистално. След лявата поплитеална артерия се контрастират магистралните артерии на лявата подбедрица с грацилен лумен на лявата задна тибиална артерия.

От дясно се диагностицира стеноза на нивото над бифуркациятана дясната обща бедрена артерия, като по хода на дясното бедро се визуализират повърхностната и дълбока бедрена артерии. След дясната поплитеална артерия се визуализират задната тибиална и фибуларна артерии. След проведената Аорто-артериография се взе решение за оперативно лечение:

На 18.06.2020 г. под интубационна анестезия, посредством два бедрени достъпа се извърши планираната оперативна интевенция: ТЕА на Артерия илияка екстерна декстра и феморо-фемурален дясно-ляв кросовър байпас, поради изразената след проведената лъчетерапия ретроперитонеална фиброза.

Постоперативен статус: на 7-ми следоперативен ден се появи обилна лимфорея от двата бедрени достъпа (фиг. 1).

Фигура 1. *Постоперативна лимфорея*

Лечение: Направиха се два курса на склеротерапия по протежение на фистулните ходове с Фибровеин и компресивни превръзки през три дни (фиг. 2, 3). На 7-мия ден след склеротерапията няма данни за лимфоцеле и лимфорея от оперативните рани (фиг. 4). Фистулите бяха оставени да заздравяват вторично, като на третия следоперативен месец са почти напълно затворени, без данни за лимфоцеле и лимфорея (фиг. 5).

Фигура 2. *Приготвяне на пяна за склеротерапия*

Фигура 3. Инжектиране на склерозиращият агент по хода на фистулата

Фигура 4. Седем дневен резултат след два курса на склеротерапия и компресивни превръзки

Фигура 5. Резултата на третия месец след проведеното лечение

ИЗВОДИ

1. Следоперативната лимфорея, макар и рядко срещана, остава едно от основните усложнения при бедрен достъп.

2. Особено рискови са пациентите, оперирани по повод на ретроперитонеални карциноми и след лъчетерапия.

3. В световната практика няма единен консенсус за нейното лечение.

4. Склеротерапията се явява един от методите за решаване на този проблем.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Yarema I., O. Fatuev, N. Kozlov, A. Tagirova, I. Vagabova, A. Hasan, R. Simanin, G. korolyuk, V. Safronova: Postoperative lymphatic Leakage in Oncosurgical Patients; General Reumatologi/ 2019,15; 2, 13-20.
2. Unno N, Yamamoto N, Suzuki M, Tanaka H, Mano Y, Sano M, Saito T, Sugisawa R, Konno H. Intraoperative lymph mapping with preoperative vein mapping to prevent postoperative lymphorrhea following paramalleolar bypass surgery in patients with critical limb ischemia. Surgery today. 2014;44:436-442.
3. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bogani G, Robba C, Serati M, Bolis P. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. Annals of surgical oncology. 2012;19:259-267.
4. Lausten GS, Engell HC. Postoperative complications in abdominal vascular surgery. Acta chirurgica Scandinavica. 1984;150:457-461.
5. Kortes N, Radeleff B, Sommer CM, Bellemann N, Ott K, Richter GM, et al. Therapeutic lymphangiography and CT-guided sclerotherapy for the treatment of refractory lymphatic leakage. J Vasc Interv Radiol. 2014;25:127-132.
6. Ngan H, Fok M, Wong J. The role of lymphography in chylothorax following thoracic surgery. Br J Radiol. 1988;61:1032-1036.
7. Matsumoto T, Yamagami T, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Masunami T, et al. The effectiveness of lymphangiography as a treatment method for various chyle leakages. Br J Radiol. 2009;82:286-290.
8. Rajebi MR, Chaudry G, Padua HM, Dillon B, Yilmaz S, Arnold RW, et al. Intranodal lymphangiography: feasibility and preliminary experience in children. J Vasc Interv Radiol. 2011;22:1300-1305.

НЕВРОБОРЕЛИОЗА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Диляра Маринова[1], Стратина Стратиева[2], Георги Попов[1]

[1]Катедра „Инфекциозни болести“ – Военномедицинска академия, София
[2]Клиника „Нервни болести“ – Военномедицинска академия, София

NEUROBORRELIOSIS – CASE REPORT

Dilyara Marinova[1], Stratina Stratieva[2], Georgi Popov[1]

[1]Department of Infectious Diseases – Military Medical Academy, Sofia
[2]Department of Neurology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Лаймската невроборелиоза е едно от най-тежките усложнения на кърлежово-преносимото заболяване Лаймска болест. Клиничната картина на болестта и нейните усложнения зависят от множество фактори, включително и стадия на заболяването. Когато е засегната нервната система, болестта се проявява като невроборелиоза, която според литературните данни е до 15% от пациентите с Лаймска болест. Най-честата изява на невроборелиозата е полирадикулоневритът и/или т.нар синдром на Бануарт (болезнен менингополирадикулоневрит); множествен мононеврит със или без участието на черепно-мозъчни нерви, както и самостоятелното засягане на VII ЧМН. В настоящата статия обсъждаме комплициран случай на невроборелиоза с изява множествен мононеврит с участието на лицевия нерв при млада жена, диагностицирана и лекувана в Катедра „Инфекциозни болести” към ВМА - София.

***Ключови думи**: Невроборелиоза, лаймска болест, полирадукулоневрит, ЛНБ*

SUMMARY

Lyme neuroborreliosis is one of the most severe complications of the tick-borne zoonosis – Lyme disease. Clinical symptoms and complications of the disease depend on many factors and the stage of the illness. If there is involvement of the nervous system – we all this – neuroborreliosis, which, according to the literature can be a manifestation in up to 15% of all Lyme disease cases. The most common presentation of LNB are polyradicolopathies and/or the so called Banwarth syndrome (painful meningopolyradiculoneuritis). Also we can observe mononeuritis multiplex with or without the involvement of the cranial nerves, most commonly the VIIth cranial nerve. Here we report a complicated case of LNB of a young woman presenting with mononeuritis multiplex with the involvement of the facial nerve, who was diagnosed and treated at the Infectious Diseases Department at the Military Hospital - Sofia.

***Keywords**: Neuroborreliosis, lyme disease, poliradiculoneuritis, LNB*

ВЪВЕДЕНИЕ

Лаймската болест е кърлежово-преносима зооноза и е най-честото векторно заболяване в Северното полукълбо, в това число и България. За европейския регион основният пренасящият вектор е кърлежът от рода Ixodes ricinus, а причинителят – спирохети от рода Borrelia sensu latu [2]. Клиничната картина на лаймската болест е изключително разнообразна, но съществува патогномоничен белег – т.нар. Еритема мигранс (EM), която ако бъде

забелязана – е достатъчна за поставяне на диагноза. Възможно е да бъдат засегнати различни органи и системи – кожата, стави, сърце и нервната система [9]. Неврологичните прояви на Лаймската болест се обозначават с колективния термин – лаймска невроборелиоза (ЛНБ) [2, 16]. Невроборелиозата се среща в 10-15% от пациентите с Лаймска болест в Европа и САЩ и се дефинира като инфекция на нервната система, причинена от видовете B. burgdorferi s.s, B. afzelii, B. garinii и др. [7]. Принципната клинична феноменология, възникваща при невроборелиозата може да се обобщи с триадата: менингит (менингорадикулит, менингоенцефалит), неврит на ЧМН и радикулоневрит (множествен мононеврит, полирадикулоневрит), които могат да възникват поотделно или в различни комбинации [14]. Лимфоцитен менингорадикулит, описан още като синдром на Bannwarth, е най-честата проява на невроборелиозата в Европа [1, 10].

Диагнозата на Лаймската болест и в частност на ЛНБ (особено при липса на патогномонични белези и епидемиологични данни) не е лесна. Според последния немски гайдлайн – S3 за невроборелиоза, дефинираме ЛНБ като вероятна, възможна и сигурна. За сигурна ЛНБ е нужно да има интратекална синтеза на антитела от клас IgM и/или IgG със или без възпалителен синдром в ликвора, а за вероятна ЛНБ можем да приемем само възпалителен синдром в ликвора в комбинация с клинична суспекция и епидемиологична анамнеза за ЛБ [2, 13].

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Представяне на клиничен случай

В тази статия представяме клиничен случай на сигурна ЛНБ, диагностициран и лекуван в Катедра „Инфекциозни болести” (КИБ) на ВМА - София.

Пациентът – жена на 41 г., без придружаващи заболявания и без утежнена фамилна анамнеза, постъпила в КИБ през м. декември 2019 г. с оплаквания от силна болка в дясното рамо с ограничени движения на същото. От анамнезата става ясно, че настоящите оплаквания са в прогресия от няколко месеца. Пациентката няма спомен за ухапване от кърлеж, но живее в ендемичен регион. През лятото на 2019 г. съобщава за еритемен обрив на десния крак, силно напомнящ за ЕМ по описанието на болната. Впоследствие се появила силна болка по хода на седалищния нерв на същия крак. Месец след това се появили болка във врата и двустранна периферна парализа на лицевия нерв, които лекувала в неврологично отделение с частичен ефект. При направените амбулаторно образни изследвания на целия гръбначен стълб са отхвърлени анатомични и органични лезии като евентуална причина за оплакванията.

По време на прегледа в КИБ се установиха наличие на болков и астено-адинамични синдроми. От неврологичния статус при приемането се установиха: тежкостепенна увреда на левия лицев нерв с периферна парализа едностранно; полиневритен синдром за долни крайници с двустранна коленна и ахилова арефлексия; без отклонения в координационните проби и сетивността, без фокална и общомозъчна симтоматика. Без отклонения в останалия неврологичен статус. Отбеляза се липса на токсико-инфекциозен и обривен синдроми.

По време на престоя: от кръвната картина, хемостазата, урината и биохимичните изследвания не се установиха съществени отклонения. Серологичното изследване на серум за ЛБ по ELISA беше силно положително (IgM+, IgG++, като IgG>>IgM). Направи се и потвърдителен имуноблот тест за ЛБ с резултати IgM(+) за 2 банда: OspC; p39 и IgG(+) за 3 VisE банда. Изследваха се и евентуални коинфекции, както и други вируси, способни да причинят подобни оплаквания (микоплазма пневмоние, хламидия пневмоние, Ку-треска, сифилис (негативни), Варицела зостер вирус, херпес симплекс 1 и 2 – негативни за активна инфекция.) Поради силно изразената неврологична симптоматика и наличие на анти-борелийни антитела в серума, се взе решение за извършване на лумбална пункция. От изследвания ликвор се установиха лека плеоцитоза и протеинорахия (левкоцити: $44x10^6$/l; общ белтък: 0.752 g/l) и силно завишени стойности на анти-борелийни IgG антитела в гръбначномозъчната течност (IgG: 39.44). Постави се диагноза лаймска невроборелиоза и се започна етиологично и патогенетично лечение с двойна интравенозна антибиотична комбинация с Цефтриаксон 2x2.0 гр. и Метронидазол по 500 мг за 10 дни болнично лечение, като се продължи антибиотичната схема през устата в домашни условия до приключване на 3-седмичен курс на лечение. Освен етиологичното лечение се проведе и симтоматична терапия за периферно-нервната пареза и болковия синдром.

В хода на престоя се овладя болковият синдром и се възвърна движението в рамото. Парезата на лицевия нерв се повлия слабо.

На контролен преглед след 2.5 месеца се отбеляза значително подобрение на неврологичната симтоматика с лека лицева асиметрия и липса на болки по тялото или поява на нови такива. Пациентката се оплака от леко изразена хронична умора. От контролните изследвания – без отклонения в параклиниката, като антителата за ЛБ в серум бяха значително спаднали до една трета от изходните нива.

ОБСЪЖДАНЕ

Лаймската невроборелиоза може да има изключително разнообразна клинична картина. Поради тази причина, често може да остане неразпозната. Най-честите изяви на ЛНБ в Европа – синдром на Бануарт, пареза на лицев нерв, множествен мононеврит, със или без главоболие, дифузни

болки и други – би следвало да събуждат суспекция за болестта. Описани са множество други форми на изява на ЛНБ, което подчертава важността на епидемиологичната анамнеза [1, 2, 10, 11, 13, 19]. Според определението на EFNS, класифицираме ЛНБ като ранна – ако има неврологични симптоми (от периферната нервна система или от ЦНС) по-малко от 6 месеца и като късна (хронична) – ако симптомите са повече от 6 месеца [2].

Диагнозата лаймска невроборелиоза се основава на анамнезата, клиничната картина, серологичните изследвания и анализа на гръбначно-мозъчната течност. Сигурна диагноза ЛНБ се поставя, когато има данни за ликворен синдром (плеоцитоза, протеинорахия – в лека до тежка степен), както и интратекална синтеза на специфични антиборелийни антитела [2, 4, 5, 8, 10]. При навременно поставена диагноза, повечето от пациентите с невроборелиоза имат благоприятен изход след целенасочено и продължително лечение с антибиотици. Малък е процентът на тези пациенти, при които се наблюдават остатъчни симптоми за дълго време след лечението [1].

Обсъжданият клиничен случай попада в категорията сигурна остра невроборелиоза със засягане на VII черепномозъчен и други периферни нерви. Началото обикновено е подостро с прогресиращ ход. Оплакванията са флуктуиращи и ако не се започне лечение, са с тенденция за влошаване, тъй като имунната система сама не може да се справи с инфекцията [2, 15]. Трябва да се обърне внимание и на факта, че пациентката няма спомен от ухапване от кърлеж. Липсата на спомен от ухапване се наблюдава при много от пациентите. обсъждани в различни проучвания за ЛНБ, което води до извода, че това не е изключващ критерий за невроборелиоза, а напротив [1, 3, 6, 11]. По време на появата на неврологичните симптоми, обикновено липсват кожните прояви, но е по-вероятно пациентът да си спомня за лезии. наподобяващи Еритема Мигранс. Често неврологичната симптоматика е разхвърляна и понякога може да заблуди специалиста. В този случай на помощ идват образните изследвания (ЯМР, скенер), с които лесно може да се отхвърли органична причина за оплакванията.

Лаймската невроборелиоза е заболяване с нарастващо значение за страната и Европа поради изключително разнообразната и недотам специфична клинична картина. Познаването на ЛНБ от широк кръг специалисти би довело до ранното разпознаване на инфекцията и последващото й успешно лечение. както и предотвратяване на усложненията.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Попов Г, Б. М. (2019). Лаймска невроборелиоза - клинико-епидемиологичен анализ. Военна медицина, 2, 52-57.
2. Попов Г, д-р. (2020). ЛАЙМСКА НЕВРОБОРЕЛИОЗА. Монография, София: Военномедицинска Академия, 238, ISBN 978-619-7196-60-3.
3. Backman K, S. B. (2018). Occurrence of erythema migrans in children with Lyme neuroborreliosis and the association with clinical characteristics and outcome - a prospective cohort study. BMC Pediatr., 18(1):189. doi:10.1186/s12887-018-1163-2
4. Djukic M, S.-S. C. (2012). Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosi. J Neuro, ; 259: 630 - 6.
5. Galev A, G. K. (20016). Evaluation of liquor findings in nine adult patients with Lyme neuroborreliosis. Probl Infect Parasit Dis, 33(1), 20.
6. Hansen K, L. A. (1992). The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985 - 1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody productio. Brain , 115: 399 - 423.
7. JJ, H. (2018). Diagnosis and management of Lyme neuroborreliosis. Expert Rev Anti Infect Ther., 16(1), 511. doi:10.1080/14787210.2018.1417836
8. Koedel U, F. V. (2015). Lyme neuroborreliosisepidemiology, diagnosis and management. Rev Neurol, 446-456.
9. Koedel, U., Fingerle, V., & Pfister, H.-W. (2015). Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. Nature Reviews. Neurology, 11 (8): 446-456. doi:10.1038/nrneurol.2015.121
10. Mygland A, L. U. (2010). EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol., 17(1):8-e4. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x
11. Oschmann P, D. W. (1998). Stages and syndromes of neuroborreliosis. J Neuro, 245: 262 - 72.
12. Philipp Schwenkenbecher, R. P.-W. (2018). Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. BMC Infect Dis. doi:10.1186/s12879-016-2112.
13. Rauer S, K. S. (2108). Clinical practice guideline: Lyme neuroborrelios. Dtsch Arztebl Int. doi: 10.3238/arztebl.2018.075
14. Reik L, S. A. (1979). Neurologic abnormalities. Medicine., 281-294.
15. Rupprecht TA, K. U. (2008). The pathogenesis of lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. Mol Med., 14(3-4):205-212. doi:10.2119/2007-00091.Rupprecht
16. Salman Khan, c. a. (2019). Neuroborreliosis with Unusual Presentation: A Case Report. Cureus. doi:10.7759/cureus.5758
17. Sebastian Rauer, P. D.-P.-I. (2018). Lyme Neuroborreliosis. Dtsch Arztebl Int. doi:10.3238/arztebl.2018.0751
18. Sebastian Rauer, S. K.-I.-P. (2020). Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. Ger Med Sci. doi:10.3205/000279
19. Teodoro T, O. R. (2019). Atypical Lyme Neuroborreliosis, Guillain-Barrй Syndrome or Conversion Disorder: Differential Diagnosis of Unusual Neurological Presentations. Case Rep Neurol., 11(1):142-147. doi:10.1159/000499901

ЮВЕНИЛЕН НАЗОФАРИНГЕАЛЕН АНГИОФИБРОМ ЕНДОСКОПСКО ЛЕЧЕНИЕ

Христо Златанов, А.Коркова

Клиника по ушни, носни и гърлени болести – Военномедицинска академия, София

JUVENILE NASOPHARYNGEAL ANGIOFIBROMA ENDOSCOPIC TREATMENT

Hristo Zlatanov, A.Korkova

Clinic of Otorhinolaryngology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Ювенилният назофарингеален ангиофибром е бенигнено образувание, засягащо подрастващи момчета на възраст между 7 и 19 г., характеризиращо се с относително бавен, но често експанзивен растеж. Обичайно манифестира с поява на епистаксиси, предшествани от затруднено дишане, по-често едностранно. Лечението е оперативно и развитието на ендоскопската хирургия осигурява големи възможности за миниинвазивно отстраняване на формацията, дори и в случаите на големи тумори, обхващащи околните синуси, fossa pterygopalatina, fossa infratemporalis и такива, навлизащи интракраниално. Предоперативната емболизация играе ключова роля, особено при големи тумори с инвазивен растеж.

Целта на статията е да представим нашия опит за периода от 5 години с 6 случая на пациенти с ювенилен ангиофибром, които са лекувани с ендоскопски достъп. Подходът ни е описан подробно, представяйки конкретен случай момче на 17 г., лекувано ендоскопски с извършена трансартериална емболизация предоперативно.

Ювенилният ангиофибром представлява предизвикателство за хирурга, поради богатото му кръвоснабдяване и експанзивния растеж, които създават предпоставка за усложнения. Богатият опит в областта на ендоскопската хирургия на черепната база има ключова роля за успешното му лечение.

Ключови думи: *Ювенилен ангиофибром, ендоскопски достъп, предоперативна емболизация*

SUMMARY

The Juvenile Angiofibroma is a benign tumor that affects adolescent males aged 7 to 19 years old. The tumor is characterized with relatively slow but very often expansive growth. It usually manifests with epistaxis and impaired nasal breathing that is more common on the one side. The treatment is surgical and the development of endoscopic surgery provides with the possibility of a miniinvasive removal of the tumor. This is possible even in cases with a large tumor that extends to the paranasal sinuses, fossa pterygopalatina, fossa infratemporalis and tumors with intracranial growth. Preoperative embolization has a key role, especially in cases of large tumors with invasive growth.

The aim of this article is to present our experience in the span of 5 years with 6 cases of patients with juvenile angiofibroma, who underwent endoscopic treatment. Our approach is thoroughly explained in a concrete case of a 17-year-old boy, treated with an endoscopic surgery and transarterial embolization preoperatively.

The Juvenile angiofibroma is a challenge to the surgeon due to its extreme vascularity and expansive growth, which carries a risk of complications. Rich experience in endoscopic surgery of the skull base plays a key role in successful treatment.

Keywords: *Juvenile Angiofibroma, endoscopic approach, preoperative embolization*

ВЪВЕДЕНИЕ

Ювенилният назофарингеален ангиофибром е бенигнено образувание на черепната база с висока степен на васкуларизация. Честотата му е под 0.5% от туморите на главата и шията, но крие висок риск от интракраниално разпространение и животозастрашаващ епистаксис. Засяга най-често момчета между 7 и 19-годишна възраст, рядко се среща над 25-годишна възраст. Характеризира се с инвазивен растеж в назофаринкса, околоносните кухини, fossa infratemporalis и fossa pterygopalatina. По-големите тумори могат да обхванат орбитата и sinus cavernosus.

Клиничните симптоми са прогресиращо затруднено носно дишане, най-често едностранно, а при пълна обструкция на епифаринкса – двустранно, хъркане нощем. Обикновено преди поставяне на диагнозата са налице неколкократни епистаксиси. Поради обструкция на Евстахиевата тръба от туморния процес, най-често е налице проводно намаление на слуха на ухото от същата страна. Възможна е поява на гноевидна секреция от носа от страната на обструкцията и лицева болка, поради затрудненията дренаж на синусите. При напреднали процеси настъпват орбитални усложнения с проптоза и оток на лицето, по-рядко се наблюдава офталмоплегия. Туморът нараства бавно и обичайно от началото на симптомите до поставянето на диагнозата минават месеци, дори години.

Обективно при първия контакт с пациента се установява rhinolalia clausa. На предна риноскопия се наблюдава наличие на задържан секрет в общия носов ход от страната на обструкцията, който може да бъде безцветен или гноевиден. При туморни процеси с експанзивен растеж е възможно визуализиране на формацията в общия носов ход. За диагностицирането, както и впоследствие за оперативния план е важно извършването на Компютърна томография (КТ) и Магнитно-резонансна томография (МРТ). КТ изследването с контраст дава информация за ангажирането на костните структури от туморния процес. МРТ-образите показват по-добре инвазията на тумора интракраниално, орбитално и към кавернозния синус. Характерното разпространение на ювенилния ангиофибром насочва при отдиференцитрането му от други тумори в детска възраст: шваном, менингиом, хемангиом, хемангиоперицитом, сарком. Поставянето на диагнозата се извършва на базата на клиничните симптоми, данните от физикалното изследване и образните изследвания. Биопсията е ненужна и носи висок риск от трудноконтролируемо кървене.

Лечението е оперативно. На базата на образните изследвания може да се направи оценка за разпространението на процеса и съответно да се избере подходяща оперативна техника.

На таблица 1 е представена класификацията на ювенилния ангиофибром на Radkowski et al, характеризираща разпространението на процеса.

Таблица 1. *Класификация на ювенилния ангиофибром на Radkowski et al*

СТАДИЙ	ОПИСАНИЕ
IA	Ограничен до носна кухина и областта на назофаринкса
IB	Разпространение към един или повече синуси
IIA	Минимално разпространение към fossa pterygopalatina
IIB	Ангажиране на fossa pterygopalatina без ерозия на орбитата
IIC	Разпространение във fossa infratemporalis без ангажиране на бузата или lamina pterygoidea
IIIA	Ерозия на черепната база (средна черепна ямка или proc. pterygoidei)
IIIB	Ерозия на черепната база с интракраниално разпространение с или без ангажиране на sinus cavernosus

Отстраняването на тумора може да се извърши с отворен достъп и ендоскопски – трансназално. Към лъчелечение се прибягва при големи лезии, най-често резидуални, след оперативна намеса. Също така, в случаите при които лезията, обхваща важни невроваскуларни структури и при съществуването на голям риск при оперативно отстраняване на тумора. Поради високият риск от нарушения в растежа и развитието, при провеждане на лъчелечение, се приема, че това е метод на последен избор при иноперабилни тумори.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на статията е представяне на нашия опит при лечението на ювенилен назофарингеален ангиофибром. Фокусът е върху приложението на ендоскопско лечение с предоперативна трансартериална емболизация. Този комбиниран подход се предпочита, особено в случаите на тумори с големи размери, разпространяващи се към околоносните кухини, fossa pterygopalatina, fossa infratemporalis и интракраниално. Описван е в детайли диагностичният процес, оперативното лечение и резултатите от него в конкретен случай на 17 г. пациент с назофарингеален ювенилен ангиофибром.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Нашият опит за период от 5 години е с общо 6 случая на ювенилен ангиофибром. При три от случаите е направена предоперативна трансартериална емболизация. При останалите три случая, поради по-малките размери на тумора и ограничение на процеса в носната кухина, не е извършена емболизация. Интраоперативната кръвозагуба средно при всичките случаи е приблизително 150-200 мл. Не се установяват случаи на рецидив до момента.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

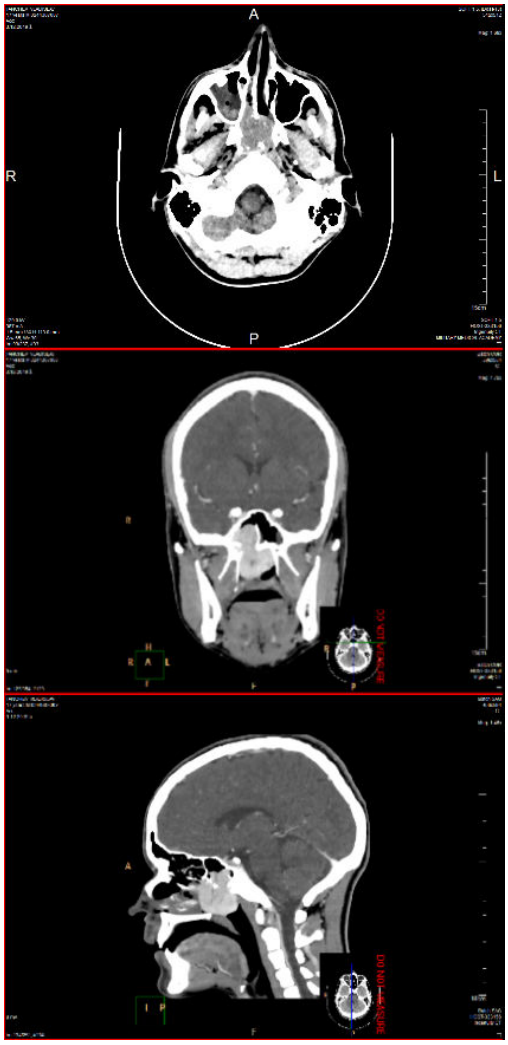
Клиничен случай:

Мъж на 17 г. с анамнестични данни за затруднено носно дишане, по-изразено вдясно, бистра секреция от носа, на моменти гноевидна и периодична поява на кървене от дясна ноздра. Оплакванията са съпътствани от заглъхване на дясно ухо и датират от около 2 години с постепенна прогресия.

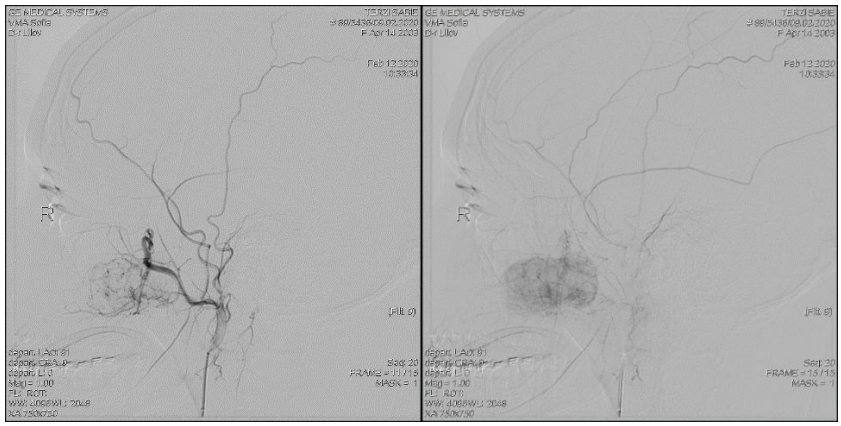
Обективно на предна риноскопия се наблюдава оточна назална мукоза с наличие на бистри секрети в общите носни ходове. След адреналинизация при оглед с ендоскоп вдясно в дълбочина се вижда налобена формация с розов цвят и гладка повърхност, напълно обтурираща десния носов ход. Извършена е КТ с контраст. Установява се ангажиране на назофаринкса от нехомогенна мекотъканна формация с размери 34/25/40 мм. Същата изпълва дясната половина на сфеноидалния синус и се проследява до дисталните участъци на назалните конхи. Описаната формация повишава интензивно и неоднородно плътността си след контрастно усилване (фиг. 1).

Общоприето е ювенилният ангиофибром, който обхваща само носната кухина или се разпространява към fossa pterygopalatine, или околните синуси, да бъде отстранен ендоскопски. Има две важни стъпки, които позволяват дори и по-големи тумори да бъдат отстранени ендоскопски. Първата стъпка е извършване на трансартериална емболизация на тумора в рамките на 24 часа преди операцията с цел намаляване васкуларизацията му. Ако емболизацията е направена по-рано, ще се развият значително количество колатерални съдове и има риск от възстановяване на васкуларитета на тумора и съответно обилно кървене интраоперативно. Втората стъпка е съвместната работа на двама хирурзи, което позволява вторият хирург да държи високодебитна аспирация в оперативното поле при значително кървене и да притегля тумора с цел улесняване на резекцията му [2].

В описания клиничен случай се извърши селективна артериография на външната дясна каротидна артерия 24 часа преди планираната оперативна интервенция. Визуализира се патологична съдова мрежа, представена от преплетени с неравен лумен артериални съдове, свързани с a.palatina descendens и нейните клонове. Тя е локализирана в описана с други образни методи ТУ формация. По време на паренхимната фаза, описаната находка поема значително контрастната материя и е с нехомогено контрастиране. Направена е емболизация с PTA 700 (Фиг. 2).



Фигура 1. *Компютърна томография на околоносни кухини в трите проекции с контраст*



Фигура 2.

Артериография на a.carotis externa dextra

След адреналdocumentация на носната кухина и инфилтрация на латералната носна стена с Лидокаин 2% и Адреналин 1: 80 000 се направи голяма средномеатална антростомия с отстраняване на задната фонтанела и сфено-етмоидектомия за осигуряване на достъп над горния край на тумора в сфеноидалния синус. С фрир аспиратор интраназалната част на тумора се мобилизира. Туморът е залепен за септума и задната хоана, което често се наблюдава при ювенилните ангиофиброми и постепенно се мобилизира, и назофарингеалната му част. След като е извършена мобилизацията, туморът се отделя на мястото на навлизането му във foramen sphenopalatinum. След това вниманието се насочва към разпространението на тумора към fossa pterygopalatina. Друга зона, която често е агажирана при дисекция на ювенилния ангиофибром, е canalis Vidianus. Формацията може да обхваща канала и да лизира пода на сфеноидалния синус. Счита се, че непълната оценка на canalis Vidianus при резекция на тумора е основната причина за рецидив. Малки части от тумора, разположени в канала, често могат да бъдат пропуснати и по-късно да имат прогресивен растеж. Извършва се щателна хемостаза и предна тампонада в дясната половина на носната кухина. При проследяване 6 месеца след оперативната интервенция, се установява проходимост на общия носов ход вдясно. Визуализира се широко направената антростомия. В носната кухина се откриват оскъдно количество воднисти секрети и крусти. Няма данни за рецидив.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ювенилният назофарингеален ангиофибром е предизвикателство за хирурга, поради високия риск от кървене, честото ангажиране на важни невроваскуларни структури и младата възраст на пациентите. Провеждането на качествени образни изследвания е важно за ориентиране по отношение на разпространението на тумора и планиране на хирургичната намеса. Развитието на ендоскопската хирургия позволява постигане на миниинвазивна резекция на тумора и по-бързо възстановяване на пациента. Доброто познаване на анатомията и хирургичният опит в ендоскопската хирургия на черепната база са крайно необходими за добрите следоперативни резултати. Предоперативната емболизация има ключово значение за успеха на операцията.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Juvenile Angiofibroma Scott Browns Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery 7th edition Vol. 2 2008: 2437-2443.
2. Peter-John Wormald Endoscopic Removal of Tumors Involving the Maxillary Sinus, Pterygopalatine Fossa, and Infratemporal Fossa. Endoscopic sinus surgery, 2018: 216-244.
3. Stanley Baba Amutta, Mohammed Abdullahi , Daniel Aliyu , Kufre Robert Iseh , Sufiyanu Umar Yabo, Joshua Chukwuemeka Okoro, Kabiru Abdullahi and Umar Mohammed Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: Management Challenges in a Tertiary Health Institution in Sokoto, Northwestern Nigeria. Asian Journal of Case Reports in Surgery 2019; 2(3): 1-8.
4. Jashika Adil Shroff Makhasana, Meena A Kulkarni, Suhas Vaze, and Adil Sarosh Shroff Juvenile nasopharyngeal angiofibroma J Oral Maxillofac Pathol. 2016 May-Aug; 20(2): 330.
5. Yi Z, Fang Z, Lin G, Lin C, Xiao W, Li Z, et al. Nasopharyngeal angiofibroma: A concise classification system and appropriate treatment options. Am J Otolaryngol. 2013;34:133-41.
6. Bremer JW, Neel HB, 3rd, DeSanto LW, Jones GC. Angiofibroma: Treatment trends in 150 patients during 40 years. Laryngoscope. 1986;96:1321-9.
7. Fisch U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. Laryngoscope. 1983;93:36-44.
8. Rekonnen S, Hagstrom J, Vuola J, Niemela M, Porras M, Kivivuori SM, Leivo I, Makitie AA. The changing surgical management of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011;268:599-607. doi: 10.1007/s00405-010-1383-z.
9. Huang RY, Damrose EJ, Blackwell KE, Cohen AN, Calcaterra TC. Extranasopharyngeal angiofibroma. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2000;56:59-64.
10. Mojtaba Mohammadi Ardehali, Shirin Irani*, Mohammadreza Firouzifar A Unique Intraluminal growth of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: A Case Report BioMedicine 2020 Vol.10.
11. Lloyd G, Howard D, Phelps P, Cheeseman A, Diver J. Juvenile angiofibroma: Modern imaging and its influence on the surgical treatment of juvenile angiofibroma. J Laryngol Otol. 1999;113:43-4.
12. Szymanska A, Szymanski M, Czekajska-Chehab E, Szczerbo-Trojanowska M. Two types of lateral extension in juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Diagnostic and therapeutic management. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272:159-66.
13. Tyagi I, Syal R, Goyal A. Staging and surgical approaches in large juvenile angiofibromastudy of 95 cases. Int J Ped Otorhinolaryngol. 2006;70:1619-1627.
14. Nicolai P, Schreiber A, Bolzoni Villaret A. Juvenile angiofibroma evolution of management. Int J Pediatr. 2012;2012:412545. doi: 10.1155/2012/412545.
15. Carrau RL, Snyderman CH, Kassam AB, Jungreis CA. Endoscopic and endoscopic-assisted surgery for juvenile angiofibroma. Laryngoscope 2001;111:483-487.
16. Radkowski D, McGill T, Healy GB, Ohlms L, Jones DT. Angiofibroma: changes in staging and treatment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122:122-129.
17. Roger G, Tran Ba Huy P, Froehlich P, et al. Exclusively endoscopic removal of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: trends and limits. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:928-935.
18. Dohar JE, Duvall AJ III. Spontaneous regression of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101:469-471.
19. Andrews JC, Fisch U, Valavanis A, Aepli U, Makek MS (1989) The surgical management of extensive nasopharyngeal angiofibroma with the infratemporal fossa approach. Laryngoscope 99:429-437.
20. Margalit N, Wasserzug O, De-Row A, Abergel A, Fliss DM, Gil Z (2009) Surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension. J Neurosurg Pediatr 4:113-117.

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ПРОМЕНИ ВЪВ ФУНКЦИОНАЛНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ДИШАНЕТО НА ВОДОЛАЗИ

Петра Димитрова, Селен Мурад, Денис Исмаилов

Военномедицинска академия – София
Ицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна
Висше военноморско училище „Никола Вапцаров" – Варна

CHANGES IN PULMONARY FUNCTION TEST IN DIVERS

Petra Dimitrova, Selen Murad, Denis Ismailov

1Military Medical Academy – Sofia
Medical University "Prof. Dr Paraskev Stoyanov" – Varna,
Naval Academy "Nicola Vaptsarov" – Varna

РЕЗЮМЕ

Водолазната дейност е свързана с влиянието на множество рискови фактори, които въздействат в значителна степен върху дихателната система на водолазите. Целта е да се направи лонгитудинално изследване на промените в дихателните показатели на военни водолази с различна водолазна натовареност.

Материал и методи: Сравнени са данните от направените спирометрии (функционално изследване на дишането – ФИД) на 116 военни водолази, непушачи с близки физиологични характеристики, които са разделени в три групи. В първа група (n=40) и трета група (n=30) са дълбоководни водолази. Във втора група (n=46) са водолази, работещи на малки дълбочини с по-малко общо водолазни часове. На водолазите от първа и втора група ФИД е проведен сега и преди 5 години, а на трета група сега и преди 3 години.

Резултати: Най-съществени разлики между първоначалното и настоящо изследване откриваме в FEV_1 (и при трите групи $p<0.0001$); PEF ($1^{-ва}$ и $2^{-ра}$ група $p<0.0001$; за $3^{-та}$ $p=0.0025$); MEF_{50} и MEF_{25} ($1^{-ва}$ и $2^{-ра}$ група $p<0.0001$; за $3^{-та}$ $p=0.0035$ и $p=0.0005$), като тежестта на разликите в различните показатели на ФИД е най-силно изразена при водолазите от $1^{-ва}$ група. При сравняване на данните на Фид между трите групи помежду си, в настоящия момент не се откриха сигнификантни разлики.

Заключение: Може да се предполага, че увреждането на дихателните пътища има акумулативен ефект и зависи от продължителността на водолазния стаж и броя на водолазните спускания. Подълбоките и многобройни спускания увреждат в по-висока степен малките дихателни пътища, което би могло да предизвика хронична обструктивна белодробна болест в по-голяма вероятност при водолазите дълбоководници.

Ключови думи: *спирометрия при водолази, хронична обструктивна белодробна болест*

SUMMARY

Objective: Diving is related to the influence of many risk factors, which have a significant impact on the respiratory system of divers. The aim is to perform a longitudinal study of changes in the respiratory function of military divers with different diving load.

Material and methods: The spirometry (Pulmonary Function Test – PFT) of 116 military divers, non-smokers with similar physiological characteristics, which divided into three groups are compared. The first group (n = 40) and the third group (n = 30) are deep-sea divers. In the second group (n = 46) are divers operating at shallow depths with less total diving hours. The divers of the first and second group of PFTs were conducted now and 5 years ago, and of the third group now and 3 years ago.

Results: The most significant differences between the initial and the present study were found in FEV_1 (in all three group p <0.0001); PEF (1st and 2nd group p<0.0001; for 3rd p = 0.0025); MEF_{50} and MEF_{25} (1st and 2nd group p <0.0001; for 3rd p = 0.0035 and p=0.0005), with the significance of differences in different PFT indices being most pronounced in divers of group 1. When comparing the PFT data between the three groups at this time, no significant differences were found.

Conclusion: It may be suggested that airway damage has an accumulating effect and depends on the length of the diving experience and the number of dives. The deeper and more numerous dives damage, to a greater extent, the small airways, which could cause chronic obstructive pulmonary disease more likely to deep-sea divers.

Keywords: *spirometry of divers, chronic obstructive pulmonary disease*

УВОД

Водолазната дейност е свързана с влиянието на множество рискови фактори, които въздействат в значителна степен върху всички системи на водолазите. Редица външни фактори, като температурата на околната среда и водата [6], физическите натоварвания [3, 7], хранителният режим преди водолазното спускане [9] влияят на декомпресионния стрес, предизвикан от едно водолазно спускане. От значение за безопасността на спускането са и редица вътрешни фактори, като възрастта на водолаза, теглото и количеството на мастната тъкан [12], състоянието на водно-електролитния баланс [1], психологическото състояние и нивото на стрес на водолаза [2] и др.

От всички системи на тялото, когато човек е под вода, най-голяма тежест пада върху дихателната система и от тази гледна точка функционалното изследване на дишането (ФИД) на водолазите може да ни даде ценна информация за последствията от това въздействие. Предишно проучване на професионални водолази [15] и едно проучване на водолази любители [16] показват значително намаляване на форсирания витален капацитет (FVC) с течение на времето, което е свързано с въздействието на водолазните спускания. В друго изследване на промишлени водолази се съобщава за намаляване на експираторните дебити, комбинирано с нисък белодробен капацитет след продължителни дълбочинни спускания, и че това би могло да оказва неблагоприятни дългосрочни ефекти върху дихателната функция [14]. Alewi et al. изследват 120 военни водолази и стойностите от ФИД на всички са по-ниски в сравнение с контролната група от неводолази, с изключение на форсираното експираторно време (FET), което е значително по-високо при водолазите, отколкото при неводолазите [4].

Може да се каже, че резултатите от различните проучвания, посветени на последствията от провеждането на регулярни водолазни спускания, са противоречиви. Изследваните въздействия се определят от незначителни [11] до съществени [5]. Публикуваните проучвания като цяло, имат малък брой изследвани лица и данните са сравнително недостатъчни, така че за извършването на по-достоверна оценка е необходимо да се проведат повече изследвания на влиянието на водолазната дейност върху дихателната функция на водолаза.

ЦЕЛ

Целта на това проучване е да се направи лонгитудинално изследване на промените в дихателните показатели на военни водолази с различна водолазна натовареност.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За материал на изследването служат данните от направените спирометрии (ФИД) на 116 военни водолази. Подбрани са само лица непушачи с близки физиологични характеристики, които са представени в таблица 1.

Водолазите са разделени на три групи. В първа група (n=40) и трета група (n=30) са дълбоководни водолази, извършващи водолазни спускания до 60 метра с използване на въздух за дихателна смес. Във втора група (n=46) са водолази, които извършват спускания на малки дълбочини (до 20

Таблица 1. ▼ *Сравняване на физиологичните характеристики на трите групи водолази*

групи	ръст cm	възраст сега години	тегло сега kg	тегло преди* kg	BMI сега kg/m^2	BMI преди* kg/m^2
I гр. (n=40)	177.825 ±6.4286	39.217 ± 4.5896	84.175 ± 8.3324	82.450 ± 8.8054	26.60 ± 1.930	26.04 ± 2.000
II гр. (n=46)	177,478 ±6.1236	39.137 ± 4.6742	82.4130 ± 10.2514	81.086 ± 10.6704	26.120 ± 2.4900	25.680 ± 2.4800
III гр. (n=30)	177.30 ±4.3719	37.106 ± 5.9359	81.266 ± 6.7565	80.633 ± 6.0939	25.880 ± 2.3100	25.680 ± 2.1000

** за I и II група изследването е преди 5 години, за III група – преди 3 години; BMI – индекс на телесната маса. Резултатите са представени със средни стойности и стандартно отклонение (means ± SD).*

метра) също на въздух. Въпреки, че общият брой на извършените часове под вода са с лек превес за първа група, няма сигнификантна разлика между водолазните часове на първа и втора група. На водолазите от първа и втора група ФИД е проведен сега и преди 5 години, а на тези от трета група сега и преди 3 години.

Дихателната функция се оценява чрез спирометрия (апарат Cosmed-Pony FX, Италия) според препоръките на американската гръдна и европейската белодробна асоциация (ATS/ERS, 2005) [8]. Анализирани са следните показатели:

- форсиран витален капацитет (Forced vital capacity – FVC);
- ФЕО1 (Forced expiratory volume in 1 second – FEV1);
- върхов експираторен дебит (Peak expiratory flow – PEF);
- форсиран експираторен дебит (Forced expiratory flow – FEF), известен също и като: среден експираторен дебит (MEF) при 25%, 50% и 75% от FVC;
- форсиран експираторен дебит между 25-75% (Forced expiratory flow between 25-75% (FEF_{25-75} или MEF_{25-75});
- индекс на Тифно (FEV1/FVC ratio);
- индекс FEF25-75/ FVC.

Статистическият анализ се извършва с помощта на софтуерен пакет IBM SPSS Statistics Version 25. За характеризиране на групите се използват средните стойности (means) и стандартното отклонение (± SD) в случай на параметрично разпределение на показателите. Разликите се считат за статистически значими при p<0.05.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от изследваните показателите на спирометриите при сегашното и първоначалното измерване на трите групи водолази са показани в таблица 2.

Използвахме paired t-test, за да сравним всеки един от показателите на ФИД за всяка изследвана група в двата различни периода във времето (преди и сега). Също така се изследваха и различията между показателите преди и сега, като се изчисли и коефициентът на корелация на Пиърсън – r (свързаност между групите).

За търсене на разлики между настоящите данни на отделните три групи резултатите се обработиха статистически по метода ANOVA. Чрез paired t-test се съпоставиха резултатите от параметрите на ФИД на 1-ва група с тези на 2-ра и на 3-та, както на 2-ра група с тези на 3-та. И при двата метода не се откриха сигнификантни разлики на сегашните данни от ФИД между трите групи.

ОБСЪЖДАНЕ

Като се направи анализ на получените резултати може да се отбележи, че най-съществени разлики между първоначалното и настоящо изследване на показателите от ФИД откриваме в FEV_1 (и при трите групи p<0.0001); PEF (1-ва и 2-ра група p<0.0001; за 3-та p=0.0025); MEF_{50} и MEF_{25} (1-ва и 2-ра група p<0.0001; за 3-та p=0.0035 и p=0.0005) и при форсирания витален капацитет (FVC) на дълбоководните водолази (1-ва и 3-та група, p<0.0001), като тежестта на разликите в различните показатели на ФИД е най-силно изразена при водолазите от 1-ва

групи водолази		FVC	FEV_1	FEV_1/ FVC	PEF	MEF_{50}	MIF_{50}	MEF_{25}	FIV_1
5 години (n = 40)	преди† means ±SD	5.805 ±0.9851	4.874 ±0.7931	83.962 ±5.7004	11.839 ±2.0390	6.510 ±1.8036	5.566 ±2.4640	2.835 ±0.9749	4.187 ±1.1034
	сега†† means ±SD	5.285 ±0.7877	4.285 ±0.6743	80.719 ±4.7998	10.035 ±1.3228	5.049 ±1.3531	4.060 ±1.8250	1.893 ±0.6960	3.928 ±1.0655
	t (df=39)	6.719	8.983	3.600	6.910	8.322	4.977	7.508	1.654
	p-value	<0.0001 ****	<0.0001 ****	0.0009 ***	<0.0001 ****	<0.0001 ****	<0.0001 ****	<0.0001 ****	0.1062 NS
	r	0.8712 ****	0.8374 ****	0.4216 **	0.5895 ****	0.7891 ****	0.6383 ****	0.5926 ****	0.5833 ****
5 години контрола (n = 46)	преди† means ±SD	5.752 ±0.7247	4.741 ±0.6891	81.669 ±6.0889	11.116 ±1.9851	6.211 ±1.7897	4.978 ±1.7370	2.616 ±0.9264	3.9555 ±1.1720
	сега†† means ±SD	5.196 ±0.7253	4.285 ±0.6187	82.454 ±5.4262	9.763 ±1.6281	5.309 ±1.4783	4.255 ±1.9442	2.105 ±0.6270	3.911 ±1.1966
	t (df=39)	0.9409	8.271	1.043	6.287	5.689	2.234	4.797	0.2455
	p-value	0.3518 NS	<0.0001 ****	0.3023 NS	<0.0001 ****	<0.0001 ****	0.0305 *	<0.0001 ****	0.8072 NS
	r	-0.2139 NS	0.8413 ****	0.6126 ****	0.6901 ****	0.8000 ****	0.2926 *	0.6277 ****	0.4754 ***
3 години (n = 30)	преди† means ±SD	5.790 ±0.9467	4.827 ±0.8065	83.093 ±6.0957	11.654 ±3.5722	6.317 ±1.9162	5.433 ±1.8509	2.746 ±0.971	4.421 ±1.0396
	сега†† means ±SD	5.262 ±0.8708	4.326 ±0.7690	81.998 ±6.5839	9.508 ±2.5456	5.454 ±1.9949	4.921 ±1.9322	2.166 ±0.7804	4.147 ±0.9620
	t (df=39)	5.344	5.582	1.171	3.307	3.188	2.699	3.930	3.414
	p-value	<0.0001 ****	<0.0001 ****	0.2512 NS	0.0025 **	0.0034 **	0.0115 *	0.0005 ***	0.0019 **
	r	0.8264 ****	0.8058 ****	0.6758 ****	0.3632 *	0.7129 ****	0.8498 ****	0.5935 ***	0.9066 ****

◄

Таблица 2.

Резултати от ФИД на трите групи водолази

† – резултати преди 5 или 3 години;
†† – резултати сега;
SD – стандартно отклонение;
t – степен на свобода;
df – количество на степен на свобода;

Разликите са статистически сигнификантни при стойности на p<0.05; NS – несигнификантна; r – коефициент на корелация.

група. При сравняване на данните на ФИД между трите групи помежду си в настоящия момент не се откриха сигнификантни разлики.

Водолазните спускания се характеризират с редица фактори, които имат неблагоприятно въздействие върху дихателната система. Тези фактори са способни да причинят многобройни нарушения във физиологията на дишането и включват множество физически и химични ефекти. По-високото налягане на околната среда по време на водолазното спускане, по-голямата плътност на дихателната смес, хипероксията и декомпресионният стрес са сред най-важни увреждащи фактори [12].

В различни проучвания се показва, че продължителното провеждане на водолазни спускания може да предизвика промени в дихателната функция. Skogstad и сътр. предполагат, че водолазната дейност допринася за намаляване на белодробната функция [13]. Анализът на литературните данни показва, че при професионалните водолази може да се отчетат определени промени във външното дишане, които водят до увеличаване на статичните белодробни обеми и умерено намаляване на форсираните експираторни обеми [5, 10]. Хипероксията, декомпресионните газови мехурчета, хипотермията, които съпътстват водолазните спускания, са в състояние да инициират увреждане на дихателните пътища и белодробния паренхим. Увеличаването на чувствителността на бронхите към бронхоконстриктивни фактори по време на водолазното спускане, както и бързата скорост на понижаване на FEV_1 и FEF_{25-75} при водолазите, показано при динамично наблюдение [13], потвърждават тези констатации.

Последните изследвания сочат, че FEF_{25-75} или FEF_{25-50} може да бъдат по-чувствителни параметри от FEV_1 при откриване на обструктивна болест на малките дихателни пътища. Nikola Shopov (2019) открива незначително увеличение на форсирания витален капацитет, без пропорционално увеличаване на показателите за скорост ($MEF_{25,\ 50,\ 75}$ и FEF_{25-75}), като при това изследване сравнението е между група водолази и група от неводолази [10].

Подобни са и нашите резултати, но в нашите данни е видно, че има съществено намаление на скоростните показатели (MEF_{50} и MEF_{25}). Това намаление е по-силно изразено при водолазите от 1-ва група, при които има по-продължителен период между изследванията (5 години) сравнено с 3-та група (3 години) и по-значително въздействие на вредните фактори в сравнение с водолазите от 2-ра група. Докато в гореспоменатото изследване [10] се открива относително увеличение на FVC при водолазите спрямо неводолази, когато сравняваме само групи на водолази, ние отчитаме намаляване на FVC във всички групи при сегашното измерване спрямо данните от предходното им изследване. Тук трябва да се вземе предвид ефектът на остаряването на водолазите, който трябва да се отчита при оценката на дихателната им функция, както и по-продължителната водолазна кариера, която се отразява чрез намаляване на FVC. От нашите изследвания може да се направи предположение, че водолазните спускания са способни да провокират някои структурни промени в белите дробове, както в интерстициалната тъкан, така и в малките бронхи, което се отразява и в показанията от спирометрията. Също така по-продължителната водолазна практика, както и извършването на по-ексцесивни водолазни дейности, на по-голяма дълбочина, рефлектира върху степента на тези промени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Може да се предполага, че увреждането на дихателните пътища има акумулативен ефект и зависи от продължителността на водолазния стаж и броя на водолазните спускания. По-дълбоките и многобройни спускания увреждат в по-висока степен малките дихателни пътища, което би могло да предизвика хронична обструктивна белодробна болест в по-голяма вероятност при водолазите дълбоководници.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Шопов Н., И. Вължаров, К. Георгиев. Влияние на дехидратацията върху декомпресионния стрес при водолази. Авиационна, морска и космическа медицина, 2013; 3(1): 20-25.
2. Шопов Н., И. Вължаров, Т. Димитров. Влияние на повишеното околно налягане върху психологическото състояние при водолази. Авиационна, морска и космическа медицина, 2013; 3(1): 48-51.
3. Шопов Н., Л. Алексиев, Х. Бозов, К. Георгиев. Аеробните усилия като превантивен фактор на декомпресионния стрес при водолази. Авиационна, морска и космическа медицина, 2014; 4(2): 54-57.
4. Alewi N, Al-Asadi J, Habib O. The effects of diving on pulmonary function. The Medical Journal of Basrah University, 2006; 24, № 1&2: 55-59.
5. Crosbie WA , Reed JW , Clarke MC. Functional characteristics of the large lungs found in commercial divers. Journal of Applied Physiology, 1979; 46 (4): 639-645. doi.org/10.1152/jappl.1979.46.4.639.
6. Germonpрй P, Balestra C. Preconditioning to Reduce Decompression Stress in Scuba Divers. Aerosp Med Hum Perform, 2017; 88(2): 114-120. PMID: 28095955, DOI: 10.3357/AMHP.4642.2017.
7. Madden D, Thom SR, Dujic Z. Exercise before and after SCUBA diving and the role of cellular microparticles in decompression stress. Med Hypotheses. 2016; 86: 80-84. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.12.006. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26804603.
8. Miller MR, Hankinson J , Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. European Respiratory Journal, 2005, 26: 319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
9. Nikola Shopov et al. Changes in the Oxidative Stress of Divers Following a Diet Without Fruits and Vegetables, International Journal of Current Advanced Research, 2018; 7(5): 12880-12883. DOI: http://dx.doi.org/10.24327/ijcar.2018.12883.2281.
10. Nikola Shopov. Study of the changes in respiratory function in self-contained underwater breathing apparatus divers. International Maritime Health, 2019, 70(1): 61-64. DOI: 10.5603/IMH.2019.0009, PMID: 30931519.
11. Sames C, Gorman DF, Mitchell SJ, Gamble G. The long-term effects of compressed gas diving on lung function in New Zealand occupational divers: a retrospective analysis. Diving Hyperb Med, 2009; 39(3): 133-137.
12. Shopov N., Vazharov I. Factors influencing of the decompression risk upon divers. International Journal of Latest Research in Science and Technology, 2017; 6(3): 27-29.
13. Skogstad M., E. Thorsen, T. Haldorsen, H. Kjuus. Lung function over six years among professional divers. Occupational and Environmental Medicine, 2002, 59 (9): 629-633. DOI: http://

dx.doi.org/10.1136/oem.59.9.629
14. Tetzlaff K, et al. Expiratory flow limitation in compressed air divers and oxygen divers. Eur Respir J, 1998;12(4): 895-899. DOI: 10.1183/09031936.98.12040895.
15. Watt SJ. Effect of commercial diving on ventilatory function. Br J Ind Med, 1985; 42: 59-62.
16. Wilson A. Prevalence and characteristics of lung function changes in recreational scuba divers. Prim Care Respir J, 2011; 20: 59-63. https://doi.org/10.4104/pcrj.2010.00063.

ТРИИЗМЕРНА МАТРИЦА ЗА 1% ДОПУСТИМ МЕДИЦИНСКИ РИСК ОТ ЗАГУБА НА РАБОТОСПОСОБНОСТ ПО ВРЕМЕ НА ПОЛЕТ В АВИОМЕДИЦИНСКОТО ОСВИДЕТЕЛСТВАНЕ НА ЛЕТАТЕЛНАТА ГОДНОСТ НА АВИАЦИОННИТЕ ЕКИПАЖИ

Любомир Алексиев[1], Ружа Николова[2]

[1]Катедра Авиационна и морска медицина – Военномедицинска академия, София
[2]Факултет Обществено здраве – Медицински университет София

THREE-DIMENSIONAL MATRIX FOR 1% ALLOWABLE MEDICAL RISK OF INCAPACITY IN FLIGHT IN THE AERO-MEDICAL CERTIFICATE OF AVIATION CREWS

Lubomir Alexiev[1], Rouja Nikolova[2]

[1]Department Aviation and Maritime Medicine – MMA Sofia
[2]Faculty of Public Health Medical University – Sofia

РЕЗЮМЕ

Напредъкът в авиационната и медицинска наука доведе до съществени промени в разбиранията и практиката в авиационната безопасност. Създават се системи за оценка на приемливия риск от 1% загуба на работоспособност по отношение медицинската годност на екипажите, включващи комплексна оценка, базирана на ниво здраве, вид летателна работа, очаквани въздействия и последици върху системата на безопасност в авиацията

Ключови думи: *триизмерна матрица, медицинска риск, летателна годност*

SUMMARY

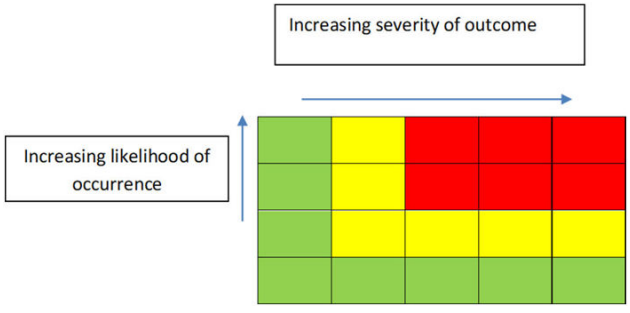
Advances in aviation and medical science have led to significant changes in understandings and practices in aviation safety. Systems for assessment of the acceptable risk of 1% disability in terms of medical fitness of crews are established, including a comprehensive assessment based on the level of health, type of flight work, expected impacts and consequences on the aviation safety system.

Keywords: *three-dimensional matrix, medical risk, flight risk*

Само за няколко десетки години станахме свидетели на такива съществени промени в развитието на технологиите в авиационната индустрия и медицина, които промениха разбиранията, а дори и несъзнателните усещания на професионалистите в авиационната дейност за това, кое е безопасно и допустимо в експлоатацията на въздухоплавателните средства.

Разработват се нови теории и дори нови клонове на науката, занимаващи се с оценка и управление на риска и предотвратяване на нежелани ефекти при прилагането на нови фундаментални постижения на науката. Международна организация за стандартизация издаде „Ръководство ISO/IEC 73" – „Управление на риска"

Риск = вероятност х последствие



Фигура 1.
Оценка на риск от събитие и последствия.

Възприемайки основните виждания за оценка на риска, въздействия и последици в авиомедицинската оценка на здравето се подхожда в няколко последователни стъпки, даващи научно обосновани и базирани на данни форми за вземане на решения.

– Програма за управление на риска – определяне приемливо ниво на риск.
– Оценка на рисковете – сравняване с определено приемливо ниво.
– Анализиране на риска – преценка вероятността и последствията на медицинско събитие.
– Промяна на рисковете и преоценка.
– Идентифициране на рисковете – заболявания (здравни инциденти).

Оценката на здравето на авиационния персонал за придобиване на право за упражняване на професия няма аналог по своята обхват и строгост в сравнение с други професии. Тя е обект на регулиране и стандартизиране от страна на най-висши организации каквато е ООН, международни организации и такива на национално ниво в държави, притежаващи огромни авиационни сили като EASA, FFA, GB CAA и др. и се стигне до авиационни власти във всяка една страна, развиваща авиационна дейност в гражданското общество. По отношение на военновъздушните сили всяка страна развива свое законодателство и регулации, но се забелязва силното влияние на международно приетите изисквания и закони за гражданско въздухоплаване, както и изграждането на общи регулации за страните, участващи във военни съюзи и организации.

Такава активност беше предприета от Агенцията на НАТО за „Научни изследвания и технологии“ в областта на оценка на риска при сърдечно съдови заболявания на военен авиационен персонал. Проведено бе мащабно проучване на заболеваемостта от сърдечно съдови заболявания от работна група, включваща водещи кардиолози от страните на Алианса, авиомедицински специалисти, представители на международни авиомедицински организации като ASMA, IASM, UASMA, RTA-NATO (RTG HFM- 251), EASA, FFA, GB CAA, ICAO, NASA и др.

Основната цел на проучването бе съвременна оценка на медицината в областта на сърдечно съдовите заболявания и вече придобилата признание система за оценка на риска при освидетелстване на летателната годност на пилоти от гражданска авиация – еднопроцентовия риск за внезапна загуба на работоспособност по време на реален полет по причина сърдечно съдов инцидент (инфаркт на миокарда), състояние което може да доведе до катастрофа със загуба на човешки живот и разрушаване на въздухоплавателното средство.

Идеята за изработване на математически доказан модел за оценка на риска при авиомедицинското освидетелстване на летателен състав се базира на модел за приемлив риск, разработен на база на инженерното допускане за авиационен инцидент от техническа неизправност на летателната техника.

За основа на допусканията е приетия през осемдесетте години на миналия век модел, приемащ приемливата вероятност за катастрофа по механични (технически) причини – една на 10 милиона летателни часа.

Внезапната загуба на работоспособност по време на полет, водеща до катастрофа, по причини на здравето е разработена на вероятността за получаване на инфаркт на миокарда от пилотиращия. Изхожда се от продължителни наблюдения и проучвания за възникване на здравен проблем по време на полет по отношение на острота, тежест, продължителност и изход, които ясно сочат, че именно това състояние е най-честата причина за внезапна загуба на работоспособност по време на полет. Смъртните злополуки с пасажери поради миокарден инфаркт в пътническите самолети могат да бъдат сравнени директно с честотата на коронарния инфаркт при пилотите.

Базирайки се на статистически данни за риска от развитие на миокарден инфаркт в западния свят (Фрамингамско проучване и QRISC) за нисък се приема 1% годишен риск за популация между 60 и 65 год., или $1x10^6$ часа годишен риск при постигане на съответни биохимични, физиологични показатели (включително физически натоварвания), диетичен режим, отказ от тютюнопушене и др.)

Приема се, че една година има 8760 часа или приблизително 10^4. Само един на 100 пилота може да има инцидент годишно, което прави $1x10^6$ часа.

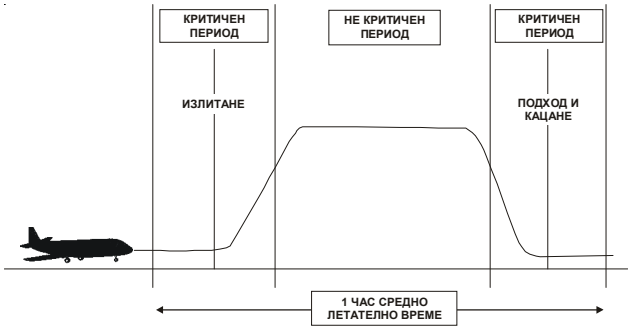
Авиомедицинските специалисти приемат допустимия риск за коронарен инцидент при пилоти от гражданска авиация да е един на 1000 милиона часа – $1x10^9$ летателни часа.

За изработването на 1% (едно процентовото правило годишно) за риск от коронарен инцидент при пилот се приемат няколко допускания.

Средната продължителност на полетите в гражданска авиация е около 60 минути. Критичните моменти са излитане и кацане – около 6 мин. или 10% от полетното време (фиг. 2). При симулирани полети е установено, че при работа на двупилотно управление, в 99% от критичните ситуации, вторият пилот успява да преодолее критичната ситуация, без последици за безопасността на полета.

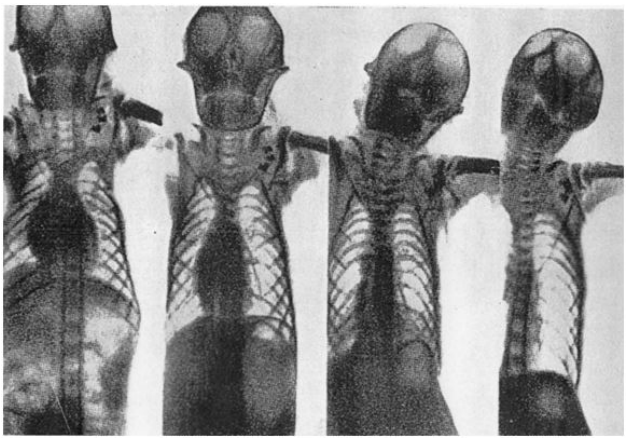
Само 10% от времето на полет е критично (около 6 мин. при средна продължителност на полета 60 мин.) т.е. вероятността се повишава на $1x10^7$.

Двойното управление на самолета дава възможност за възстановяване на полета при 99 на 100 от ситуациите и означава, че рискът от един инцидент се повишава от един на 1000 милиона часа – $1x10^9$.



Фигура 2. *Критични времеви периоди при полет*

Допустимият риск за внезапна загуба на работоспособност не повече от 1% годишно е приет от повечето авиомедицински организации, но е повече от ясно, че той е неприложим еднозначно по отношение на различни дейности и приложения на авиацията.



Фигура 3. *Rц изображение за промени в силуета на сърдечната сянка при +1Gz, +2Gz, +3Gz и +4Gz радиално ускорение.*

Пример са военните мисии и управление на бойни авиационни системи, характеризиращи се с единично управление, работа над враждебна територия и пряк сблъсък с противник, въздействие на физически (фиг. 3), психични фактори и др.

Тези виждания доведоха до продължаване на разработките за допустимия медицински риск в авиацията в различните и аспекти, като вниманието се насочи към характера на изпълняваните задачи, типа авиация, ролята на екипажа при управлението на въздухоплавателното средство, необходимост от спешни медицински дейности и лечебни мероприятия.

Важна страна на оценките за риска са вероятностите за случващо се събитие и величината на последствията от събитието.

Първоначално беше изработена матрица, при която водеща роля на факторите, изложени в редове и колони се отнасяше за отношението – увеличаване на вероятността от медицински инцидент, тежестта на проявите и изграждане на представа за величината от риска. Най-често се представя във вид на матрица 4х4 с цветна визуализация, където в зелено са представени случаите с нисък праг на вероятност за случка и протичащи с ниска степен на тежест на проявата на страданието. В червено са представени случаи с висока вероятност да се проявят и с най-тежка степен на изява. В жълто са представени вероятности с умерена степен на проява.

Интерес представлява разбирането за величината на риска от медицинско събитие, защото това качество има определящ характер за общата концепция за еднопроцентовия риск. Специалисти от Канада разработиха класификация на медицинските събития по отношение на вероятността на проява на медицинско събитие, отражението му върху дейността на членовете на екипажа и необходимостта от медицински мерки, вследствие медицинското събитие. Най-леката форма е вероятно проявление на медицинско състояние, което може да повлияе здравето на отделния член на екипажа, но няма да повлияе неговата работоспособност и ще има нужда от периодичен медицински контрол и наблюдение. Четвъртата форма е свързана с остра и тежка проява на болестно състояние, застрашаващо живота, водещо до загуба на работоспособност и необходимост от спешна медицинска намеса.

Новото в разбирането за оценката на риска в разработката на авиационните кардиолози е включването на трета изключително важна страна, а именно ролята на екипажа при изпълнение на летателната задача и съществената разлика при отговорността и физическа и психоемоционална натовареност на членовете на екипажа при изпълнение на военни мисии на изтребителна авиация, нискополетни задачи, атакуващи хеликоптери, мисии за търсене и спасяване и др. високорискови дейности.

Тук 1% правило търпи промени и приемливият риск се редуцира, като може въобще да не бъде приеман или да бъде по-малък от 0.5% риск за една година.

Разработени са три класа летателен персонал по отношение на ролята в летателния процес:

1. пилоти и втори пилоти;
2. навигатори, бордни инженери и ръководители въздушно движение;
3. кабинен състав и др. кабинен персонал.

Тези класове обаче не са напълно адекватни по отношение на задачите във военната и специализирана авиация, поради което специалисти от Канадските ВВС разработиха по-подробна класификация на летателния персонал по отношение на възможност за загуба на работоспособност и приемлив риск:

1. Пилоти – изтребители, пилоти на тактически хеликоптери, морска авиация, търсене и спасяване, инструктори за първоначално обучение, ръководители на въздушно движение.

2. Пилоти на транспортни самолети, инструктори на подготвени пилоти.

3. Авиационни специалисти – бордни инженери и техници, парамедици, оператори на безпилотни летателни системи.

4. Авиолекари, авиомедицински сестри и бордни техници, стюардеси и др.

Същността на математическите и статистически обосновани модели за приемлив риск на възможност за остра загуба на работоспособност от авиационен персонал по време на полет е приемането, че заболеваемостта в общата популация може да бъде приравнена като рискова проява и при този персонал. Тук трябва да се отбележи и фактът, че авиационните специалисти са обект на особено висока медицинска оценка на здравето първоначално и впоследствие периодично, което само по себе си намалява риска от здравен инцидент при упражняване на професията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авиомедицинската оценка на здравословното състояние на летателните екипажи е важен фактор за авиационната безопасност и ефективност. Съществен недостатък на тази оценка е липсата на количествена измеримост на състоянието на здравето и често предизвиква сериозни спорове, дори стълкновения между авиомедицинските експерти (оценители) на здравето и годността за изпълнение на служебните задължения и разбиранията и емоциите на оценяваните - авиационните екипажи.

Определянето на риска от внезапна загуба на работоспособност по време на полет поради заболяване, чрез матрици на база 1% риск от внезапна загуба на работоспособност дава до известна степен количествена оценка на състоянието на здравето, която би способствала за

Фигура 4. *Рискови матрици, включващи категория летателен състав (ролята в екипажа) и различни класове приемлив риск за всяка категория летателен състав*

	КЛАС 1 МЕДИЦИНСКО СЪБИТИЕ	**КЛАС 2 МЕДИЦИНСКО СЪБИТИЕ**	**КЛАС 3 МЕДИЦИНСКО СЪБИТИЕ**	**КЛАС 4 МЕДИЦИНСКО СЪБИТИЕ**
	Минимално влияние върху мисията	Може да окаже влияние върху изпълнението на задачата или компромис с ефективността	Вероятно е да доведе до опасност за безопасността на полета или компромис	Вероятно е да доведе до критично събитие за безопасността
	Може да доведе до вредно въздействие върху здравето на човек от екипажа, но с минимален ефект върху работата	Екипажът може да изпълнява задълженията си с малък до среден компромис с изпълнението	Основно намаляване на изпълнението	Обща остра неработоспособност (може да включва внезапна смърт)
	Изисква рутинно периодично медицинско наблюдение	Изисква медицинско внимание	Може да изисква незабавно медицинско внимание	Изисква незабавна специализирана медицинска помощ
ПИЛОТИ, ВТОРИ ПИЛОТИ				
Вероятност ?2%/год.				
Възможност 1-2%/год.				
Малко вероятност 0.5-1%/год.				
Много малка вероятност ?0.5% год.				
ЩУРМАНИ, БОРДНИ ИНЖЕНЕРИ, БОРДНИ СПЕЦИАЛИСТИ				
Вероятност ?2%/год.				
Възможноност 1-2%/год.				
Малка вероятност 0.5-1%/год.				
Много малка вероятност ?0.5% год.				
БОРДНИ ДОМАКИНИ, ЛОДМАСТЕРИ				
Вероятност ?2%/год.				
Възможност 1-2%/год.				
Малка вероятност 0.5-1%/год.				
Много малка вероятносг ?0.5% год.				

крайната оценка на годността в качествен и възможно най-прозрачен начин за вземане на решение от лекарите, ангажирани с оценка на здравето на авиаторите.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ernsting·s. Aviation and Space Medicine. Fifth Edition. CRC Press
2. DeJohn CA, Wolbrink AM, Larcher JG. *In-flight medical incapacitation and impairment of U.S. airline pilots: 1993 to 1998*. Washington, DC: Federal Aviation Administration, Office of Aerospace Medicine, 2004. Tech Rep No DOT/FAA/AM-04/16.
3. DeHart RL, Davis RL. *Fundamentals of Aerospace Medicine*. 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:isbn-10:0781728983.
4. Gary Gray. Assessing Cardiovascular Aeromedical Risk Beyond the 1% Rule. NATO Aviation Cardiology Working Group (RTG HFM-251).
5. Gray G, Davenport ED, Bron D, *et al*. The challenge of asymptomatic coronary artery disease in aircrew; detecting vulnerable plaque before the accident. *Heart* 2018. TBD.
6. Davenport ED, Gray G, Rienks R, *et al*. The management of established coronary artery disease in aircrew without myocardial infarction or revascularization. *Heart* 2018. TBD.
7. Davenport ED, Gray G, Syburra T, *et al*. The management of established coronary artery disease in aircrew with previous myocardial infarction or revascularization. *Heart* 2018. TBD.

АНАЛИЗ НА ОТНОСИТЕЛНАТА ТЕЖЕСТ НА ОПЕРАТИВНИТЕ ИНТЕРВЕНЦИИ И ОПЕРАТИВНАТА АКТИВНОСТ НА ХИРУРГИЧНИТЕ КЛИНИКИ В МБАЛ - СОФИЯ НА ВМА ПРЕЗ 2019 ГОДИНА

Александър Александров, Иван Попиванов, Вирсавия Васева, Иванка Алексиева

Катедра "Военна медицина" – Военномедицинска академия, София

ANALYSIS OF THE RELATIVE SEVERITY OF THE SURGICAL INTERVENTIONS AND THE OPERATING ACTIVITY OF THE SURGICAL DEPARTMENTS IN MILITARY MEDICAL ACADEMY - SOFIA IN 2019

Alexandar Alexandrov, Ivan Popivanov, Virsavia Vaseva, Ivanka Alexieva

Departament of Military Medicine – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Оценката на дейността на МБАЛ - София на ВМА през 2019 година по отношение на тежестта на заболяванията на лекуваните болни има отношение както към натоварването на медицинския персонал при изпълнение на задълженията му, така и към направените разходи за лечението на тези пациенти. Обслужването на пациентите по системата на клиничните пътеки дава възможност за лечение само по отношение на определена нозологична единица. При наличие на множество заболявания това представлява трудност при лечение по определена клинична пътека, защото допълнителните разходи са за сметка основно на болницата. Натоварването на хирургичните клиники се определя и от оперативната им активност, която се измерва с относителния дял на оперираните в хирургичните клиники от общия брой на приетите в тях пациенти.

Ключови думи: *относителна тежест на заболяванията, много големи оперативни интервенции, големи оперативни интервенции, средни оперативни интервенции, малки оперативни интервенции, пациенти приети по спешност, оперативни интервенции направени по спешност, натоварване на медицинския персонал, разходи за лечението*

SUMMERY

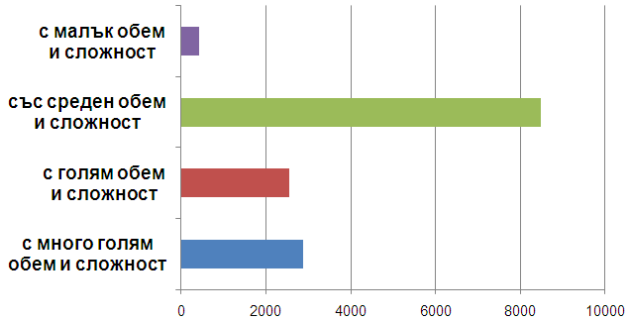
The evaluation of the activity of Multiprofile hospital for active treatment - Sofia from Military Medical Academy in 2019 in reference to the severity of the diseases of the treated patients is related to both the workload of the medical staff and the costs incurred for the treatment of these patients. The care of patients according to the system of clinical pathways allows treatment only in relation to a specified nosological form. In treatment of a particular clinical pathway, this presents a difficulty in the presence of multiple diseases, because the additional costs are borne mainly by the hospital. The workload of surgical clinics is also determined by their operative activity, which is measured by the percentage of those operated in surgical clinics to the total number of patients admitted to them.

Keywords: *relative severity of diseases, large surgical operations, big surgical operations, medium surgical operations, small surgical operations, emergency patients, emergency operations, workload of medical staff, expenditures for treatment.*

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Анализирани са данните за извършените хирургични интервенции през 2019 година по отношение на обема и сложността им. Това, което представлява допълнително натоварване на медицинския

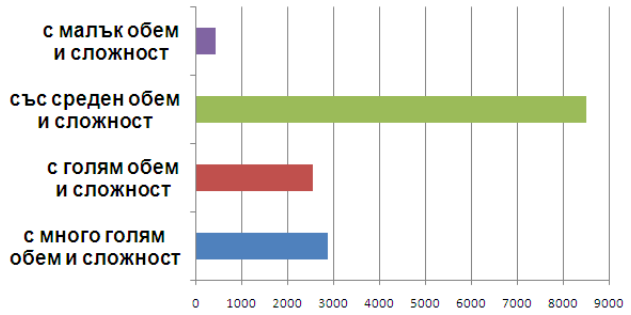
персонал при обслужване на пациентите е начина, по който те постъпват в лечебното заведение. От голямо значение е дали те са приети планирано или постъпват по спешност. Особено значение има това по отношение на спешните хирургични интервенции, които изискват поддържане на персонал, в състояние да се включи в оперативните екипи своевременно.



Фигура 1. *Относителна тежест на хирургичните интервенции за 2019 г.*

При сравнение на показателите за 2018 година се наблюдава нарастване на относителния дял на операциите с много голям обем и сложност (фиг. 1).

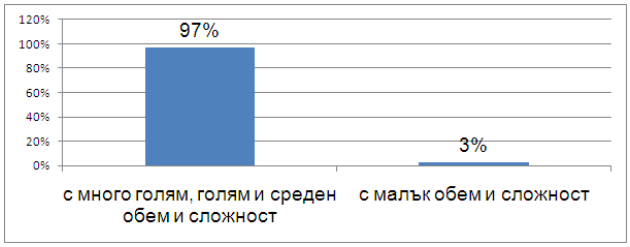
Съществени различия по отношение на относителната тежест за 2019 и 2018 година на осъществените оперативни интервенции от хирургичните звена на болницата се наблюдават, което е отчетено на фигури 2 и 3.



Фигура 2. *Относителна тежест на хирургичните интервенции в % за 2019 г. за хирургичните звена на болницата*

Фигура 3. *Относителна тежест на хирургичните интервенции представени в две групи за хирургичните звена на болницата за 2019 г.*

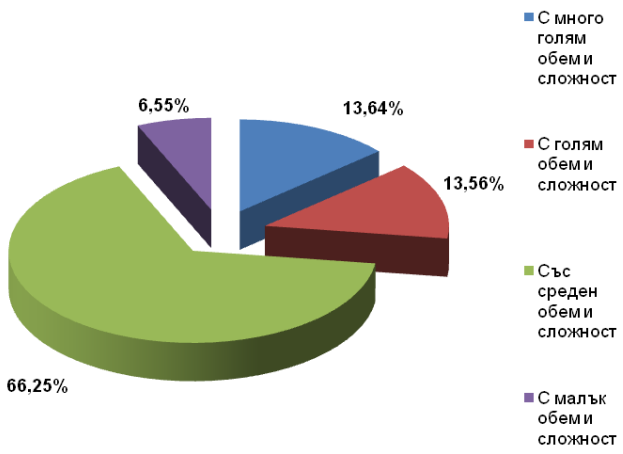
Тези оперативни интервенции са извършени от **хирургичните звена** на МБАЛ - София на ВМА. Като прибавим към тях и оперативната дейност на **нехирургичните звена**, общият брой на хирургичните интервенции нараства на 22 200 като структурата на оперативните интервенции по тежест се променя, тъй като в нехирургичните звена на болницата по принцип се извършват полеки оперативни интервенции (предимно оперативни интервенции със среден обем и сложност). Така общата структура на оперативните интервенции от цялостната хирургическа дейност добива следния вид (фиг 4).



Фигура 4. *Структура на извършените оперативни интервенции в МБАЛ-София на ВМА за 2019 г. по обем и сложност*

Видно е от фигура 4, че обобщената относителна тежест на оперативните интервенции е много висока като много големите, големи и средни оперативни интервенции съставляват около 93.5% от общия брой оперативни интервенции, а малките оперативни интервенции са малко над 6.5% като показателите само за хирургичните звена на болницата, както вече бе отчетено, са с още по-голям превес на много големите, големи и средни оперативни интервенции.

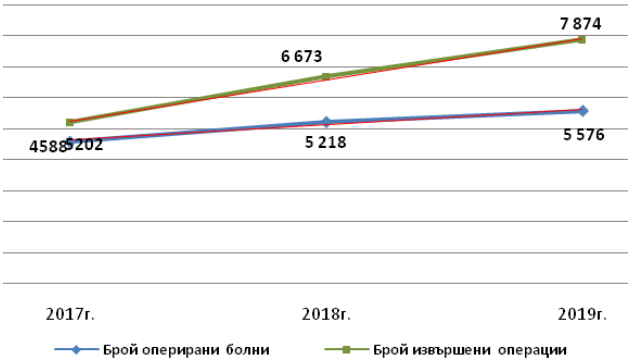
Оперативните интервенции от нехирургичните звена бележи непрекъснат ръст през последните три години (фиг. 5).



Фигура 5. *Оперирани болни и извършени операции в нехирургичните звена на МБАЛ-София на ВМА, 2017-2019 г.*

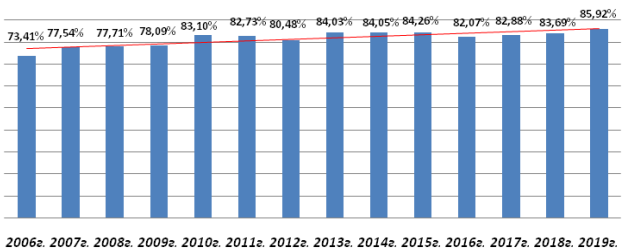
Около 70% от хирургическата дейност на нехирургичните звена се осъществява от клиниката „Гастроентерология”.

На фигура 6 е показана оперативната активност на хирургичните клиники, което представлява относителния дял на оперираните от общия брой на постъпилите за лечение в хирургичните клиники. На фигурата оперативната активност е дадена за един продължителен период от време, което дава възможност да се проследи как се променят показателите с времето. Оперативната активност е от съществено значение да бъде наблюдавана и отчитана, тъй като тя дава сведения за натовареността на клиниките по отношение на специфичната им дейност – осъществяване на оперативни интервенции.



Фигура 6. *Оперативна активност в хирургичните звена на МБАЛ-София на ВМА, 2006-2019 г.*

Постъпването на пациента в хирургична клиника не означава задължително операция, а на първо място изясняване на здравословния проблем и взимане на решение за най-рационалното и точно лечение. Оперативната активност се изследва не само общо за болницата, а и като компонент на дейността на всяка отделна клиника (фиг. 7). По-високият или по-ниският процент на оперативна активност следва да се разглеждат като особеност в дейността на всяка клиника като в някой хирургични клиники терапевтичното поведение не може да бъде определено с точност преди постъпването на пациента и уточняването на неговия здравословен проблем след редица изследвания.



Фигура 7. *Оперативна активност на хирургичните клиники в % за 2019 г.*

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

От голямо значение за дейността на болницата каква е тежестта на осъществените хирургични оперативни интервенции. Това дава отражение както на усилията, които персонала влага за лечение на пациентите, така и на направените разходи за тяхното лечение. За тежестта на заболяванията и състоянията се съди по обема на оперативните интервенции, на тези болни на които е осъществена оперативна интервенция, а също така и на относителната сложност на оперативната интервенция. Поради тази причина изучаването на тежестта на заболяванията е от голямо значение за анализ на дейността на всяко едно лечебно заведение. Лекуването на тежко болни като се отчита само водещата диагноза по клиничната пътека не отразява по никакъв начин нито усилията на медицинския персонал за лечението на болния, нито направените реални разходи. Независимо от тези реални разходи на болницата се заплаща само сумата, която е фиксирана в цената на клиничната пътека.

При сравнение на показателите за 2018 година се наблюдава нарастване на относителния дял на операциите с много голям обем и сложност от 13% на 20%, на операциите с голям обем и сложност от 13% на 17.70%, като в същото време намалява относителния дял на средните оперативни интервенции от 63% на 59.30%. Особено отчетливо е намалението на малките оперативни интервенции като относителният им дял пада от 11% на 3%. Както е видно относителната тежест на оперативните интервенции е нараснала много, като увеличението е отчетливо при големите и много големите оперативни интервенции и рязко спадане на малките оперативни интервенции.

От извършените през 2018 година 14 326 оперативни интервенции от **хирургичните звена** на болницата 2 866 са с много голям обем и сложност (13%), малко по-малко – 2 544 са с голям обем и сложност (13%), 8494 са със среден обем и сложност (63%) и 422 са с малък обем и сложност (11%).

От фигура 3 става видно, че само 3% от всички осъществени през годината оперативни интервенции са малки оперативни интервенции докато година по-рано са били 11%. Останалите оперативни интервенции (средни, големи и много големи) са увеличили относителната си тежест от 89% през 2018 година на 97% за 2019 година.

Видно е от фигура 4, че обобщената относителна тежест на оперативните интервенции е много висока като много големите, големи и средни оперативни интервенции съставляват около 93.5% от общия брой оперативни интервенции, а малките оперативни интервенции са малко над 6.5% като показателите само за хирургичните звена на болницата, както вече бе отчетено, са с още по-голям превес на много големите, големи и средни оперативни интервенции.

Отчитането на **оперативната активност** не е самоцел, а нейното нарастване говори за подобряване на диагностичните възможности на отделните хирургични клиники и качеството на тяхната работа като в клиниките постъпват само пациенти, за които е установено с много голяма доза вероятност, че оперативната интервенция следва да се осъществи.

Като цяло оперативната активност за болницата се е повишила постепенно през годините, като нарастването за периода на изследване показан на графиката е с около 10-12 % (от 73-74% до близо 86 %).

В сравнение с предшестващата 2018 година оперативната активност е нараснала с близо 1% като достига средно за МБАЛ-София на ВМА до 83.69%. За отделните клиники в зависимост от естеството на работата тя се колебае много: от 48.46% за клиника „Съдова хирургия" до 98.66% за клиника „Артроскопска травматология". Очевидно тези различия се дължат на по-детайлните допълнителни изследвания в клинична обстановка и взимане на окончателното решение за подхода за лечение на конкретния пациент, както и в особеностите в работата на отделните хирургични клиники като показанията за хирургично лечение за някои хирургични клиники в по-голяма степен се решават след като пациента бъде приет за лечение и не могат да бъдат ясни предварително.

В сравнение с 2018 година оперативната активност е нараснала по-значително в клиника „УНГ" – от 57.76% на 72.16%. Останалите клиники запазват оперативната активност характерна за предходната година като тя остава от същия порядък. По-ниска е оперативната активност съобразно характера на работата и уточняване на диагнозата и лечебния план в клиниките „Съдова хирургия", „Ендоурология" и „Чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология", където тя е от порядъка на 50-55%.

ИЗВОДИ

1. Отчитането на тежестта на заболяванията има отношение към положените усилия от страна на медицинския персонал и направените разходи.

2. Клиничните пътеки не дават адекватна възможност да се прецизира дейността в това отношение.

3. В МБАЛ - София на ВМА оперативната работа съставлява значителна част от дейността на болницата като се лекуват болни, изискващи предимно големи и сложни оперативни интервенции.

4. Оперативната активност на отделните клиники нараства ежегодно, което води и на непрекъснато нарастване на извършените в болницата оперативни интервенции всяка година, което утвърждава МБАЛ - София на ВМА като водещо лечебно заведение за оказване на медицинска помощ от хирургичния профил.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Борисов В., Мениджмънт на качеството в здравеопазването, Здравен мениджмънт, Филвест, 2004, 243-258.
2. Борисов В., К. Цачев, Г. Комитов, С. Генев, Управление на болничните ресурси, Скайпринт, 2011.
3. Василев В., А. Петков, А. Александров, Сравнителен анализ на методиките за ценообразуване на здравни продукти, използвани в България, Социална медицина, 1,1999.
4. Ганова - Йоловска М., Клиничните пътеки - реалности и последствия, Социална медицина, 3, 2003.
5. Ганова - Йоловска М., Клинични пътеки - същност, изработване, цели, Социална медицина, 2, 2003.
6. Ганова - Йоловска М. - Оценка и изводи за влиянието на диагностично - свързаните групи върху разходите за медицинска помощ и качеството на лечение, Социална медицина, 61 - 63,бр. 2-3, 2010.
7. Димитров И., И. Баташки, Д. Шопов, Д. Танева, Р. Стефанов, Модел за управление на качеството на болничното обслужване, Здравна политика и мениджмънт, 4, 2009.
8. Димова А., Бизнес - план на болница, Социална медицина, 1, 2000.
9. Димова А., М. Попов, Метод за организационна диагностика на болницата и нейното управление II, Социална медицина, 4, 2002.
10. А. Александров, И. Попиванов, И. Алексиева, Анализ за състоянието на качеството на болничаната помощ на МБАЛ - София на ВМА за 2019 година.
11. Маринова А., Доклад - анализ за диагностичната и лечебна дейност в МБАЛ - София през 2019 година.
12. Петрова З., А. Стоянов, Методика за изготвяне на сборна оценка на качеството на лечебните заведения, Здравен мениджмънт, 3, 2004.
13. Попов М., А.Димова, Метод за организационна диагностика на болницата и нейното управление I, Социална медицина, 3, 2002.
14. Спиридонов С., Управление на болничното заведение в условията на недофинансираност, Здравна политика и мениджмънт, 6, 2011.
15. Carman J., Keys for successful implementation of quality management in hospitals: Health Care Management Review, 1 ,1996, 48-60.
16. Disken S., M. Dixon, S. Halpern, Shocket G., Model of Clinical 283. Griffith J., The Well - Managed Community Hospital, Michigan, 1987.
17. Management, London, Institute of Health Services Management, 1990.
18. Grillenberger H., Statistik fuer Krankenhausmanager, Universitatslehrgang fuer Krankenhausmanagement, Wirtschaftsuniversitat Wien, 1992.
19. Harrison D., Health promoting Hospitals, Preston, 1994.
20. Harrison D., Making Hospitals better, Preston,1994.
21. Hauke E., Rechnungwesen in Krankenhaus, Wirtschaftsuniversitat, Wien, 1992.

ПРАКТИЧЕСКИ НАСОКИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЛИНИЯ НА РИСКОВ ТОЛЕРАНС ПРИ СЪПЪТСТВАЩИТЕ ДЕЙНОСТИ В ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ В БЪЛГАРИЯ

Надя Гилина[1], Антон Праматаров[2]

[1]Университет за национално и световно стопанство – София, Бизнес Факултет, гл. ас.
[2]Отдел учебна и научно-изследователска дейност, гл. експерт – Военномедицинска академия, София
[2]Университет за национално и световно стопанство – София, Бизнес Факултет (докторант)

PRACTICAL GUIDELINES FOR DETERMINING THE LINE OF RISK TOLERANCE FOR ACCOMPANYING ACTIVITIES IN MEDICAL INSTITUTIONS IN BULGARIA

Dr Nadia Gilina[1], Anton Pramatarov[2]

[1]University of National and World Economy – Sofia, Business Faculty, Asst. Prof.
[2]Education, Science and Research Department – Military Medical Academy, Sofia
[2]University of National and World Economy – Sofia, Business Faculty, (PhD student)

РЕЗЮМЕ

Здравеопазването в всяка една държава не се просто „медицинска помощ" или „предоставяне на здравно обслужване". Здравеопазването на практика представлява една сложна и широка система от дейности и институции . В основата си, това е поддържането на устойчива мрежа от лечебни заведения. На преден план излиза въпроса за спомагателните дейности във всяко едно от тях,без които основната им дейност – лечението и предоставянето на медицински услуги е невъзможно. Отивайки и по далече, може да кажем, че главната качествена характеристика на дейностите и услугите по фасилити мениджмънта тук не е само устойчивостта, а и възникващите заплахи и рискове, т.е. сигурността. Сигурността се разглежда в контекста на превантивен потенциал при различните дейности и предлагани услуги при фасилитиране на лечебните заведения, чрез който се осигурява неутрализиране на заплахите и възможните опасности при специфичния и уникален „рисков профил". В настоящата разработка се предлага рамка за повишаване на нивото на сигурност, чрез подхода "линия на рисков толеранс".

Ключови думи: *лечебни заведения, фасилити мениджмънт, рисков толеранс, JEL: I10; R00; H11*

SUMMARY

Healthcare in any country is not just "medical care" or "health care delivery". Healthcare in practice is a complex and broad system of activities and institutions. Basically, this is the maintenance of a sustainable network of medical institutions. The issue of ancillary activities in each of them comes to the fore, without which their main activity – treatment and provision of medical services is impossible. Going further, we can say that the main qualitative characteristic of the activities and services of facility management here is not only sustainability, but also the emerging threats and risks, ie. security. Security is considered in the context of preventive potential in the various activities and services offered in the facilitation of medical institutions, which ensures the neutralization of threats and possible dangers in the specific and unique "risk profile". The current development proposes a framework for increasing the level of security through the "risk tolerance line" approach.

Keywords: *medical institutions, facility management, risk tolerance, JEL: I10; R00; H11*

УВОД

Една от най-важните стратегии на всяка национална политика е тази свързана с гарантирането на гражданите здравно благополучие и включва „справедлива, устойчива и осигуряваща високо качество здравна система"[1]. В основата, на което стои мрежата от лечебни заведения за болнична и извънболнична помощ, както и въпроса за тяхното устойчиво управление. Според чл.1, ал. 1 от Закона за лечебните заведения "лечебни заведения са организационно обособени структури на функционален принцип, в които лекари или лекари по дентална медицина самостоятелно или с помощта на други медицински и немедицински специалисти осъществяват дейността си". За извършване на тези дейности, от една страна, е нужно адекватно и високо ниво на сградно обезпечение, а от друга страна осигуряването на благоприятни условия, технически компетенции, удобства, специфична инфраструктура на организация на отделните дейности и среда на обитаване, т.е. фасилити мениджмънт. Отивайки и по далече, може да кажем, че главната качествена характеристика на дейностите и услугите по фасилити мениджмънта тук не е устойчивостта, а възникващите заплахи и рискове, т.е. сигурността.

Целта на настоящата разработка е да се изгради методологическа рамка за повишаване на нивото на сигурност при управлението на сградния фонд на лечебни заведения и свързаните с това дейности и предоставяни услуги. За постигане на целта авторите приемат, че основните дейности и услуги на фасилити мениджмънта в здравните заведения, могат да се идентифицират като рискови събития и да се установи линия на рисков толеранс, на база експертната оценка на три от основните заинтересовани групи участващи в системата на здравеопазване – **пациенти** (ползватели на здравни услуги; **медицински персонал** (осъществяващи здравната услуга) и **административен персонал** (посредник). Тезата на авторите е, че линията на рисков толеранс може да послужи за база при повишаването на сигурността, намаляването на неопределеността, в т.ч. и приемането на адекватни антикризисни програми, планове и мерки в областта на фасилити мениджмънта на лечебни заведения. Т.е. сигурността се разглежда в контекста на превантивен потенциал при предлагането на различните дейности по фасилитиране на лечебните заведения, чрез който се осигурява неутрализиране на заплахите и възможните опасности при външни и вътрешни за тях сили. А това ще определи специфичния и уникален „рисков профил" при фасилити дейностите и ще дефинира приоритетите въз основа на характерните и специфични нужди.

ОБЕКТ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Здравното обслужване в Република България се извършва от лечебни заведения, регламентирани в Закона за лечебните заведения. Обект на изследване в настоящата разработка представлява Многопрофилна болнична база за активно лечение (МБАЛ) По смисъла на действащото законодателство в Република България, МБАЛ представлява единен лечебен и учебно-научен комплекс със задача да извършва многообразна диагностика, диагностично-лечебна дейност, в който лекари или лекари по дентална медицина самостоятелно или с помощта на други медицински и немедицински специалисти осъществяват диагностика, лечение и рехабилитация на болни, наблюдение на бременни жени и оказване на родилна помощ; наблюдение на хронично болни и застрашени от заболяване лица, профилактика на болести и ранно откриване на заболявания, мерки за укрепване и опазване на здравето, трансплантация на органи, тъкани и клетки.[2] В лечебните заведения може да се извършва обучение на студенти и следдипломно обучение на медицински специалисти.

МБАЛ следва (или би следвало) да разполага с модерна материално-техническа база, изградена и подържана в съответствие с всички действащи в страната хигиенно-санитарни, противопожарни, охранителни и технически изисквания и да покрива всички специфични стандарти за лечебно заведение за болнична помощ, гарантиращи качествени и адекватни здравни грижи.

За да се гарантира оптимално добро функциониране на сградата и прилежащата към нея инфраструктура, все повече многопрофилни болнични бази за активно лечение в страната обръщат поглед и отчасти въвеждат и използват теорията, субекта и обекта на фасилити мениджмънта (ФМ).

ТЕОРЕТИЧНИ ПРЕДПОСТАВКИ

Определението прието от Българската фасилити мениджмънт асоциация (БГФМА) и залегнало в Европейски стандарт EN 15221-1 ФМ е: ***„Интегриране на процеси в дадена организация с цел поддържане и развиване на договорени услуги, които подпомагат и подобряват ефективността на основната дейност на организацията"***. ФМ обхваща всички дейности по поддръжката и управлението на непроизводствените активи на всяка една компания – почистване, безопасност, сградни инсталации, BMS системи, CAFM системи, телекомуникации, ОВК, енергийна ефективност, паркинг системи, пожарна безопасност и др. ФМ е този, който се грижи за осигуряването на комфортна среда на живущите или работещите в дадената сграда[3].

[1] *Available: https://www.mh.government.bg/bg/politiki/strategii-i-kontseptsii/strategii/nacionalna-zdravna-strategiya-2020/ [Accessed 01 October 2019]*

[2] *Закон за лечебните заведения, доп. ДВ, бр. 47 от 6 Юни 2014 г.*

[3] *Available:https://www.bgfma.bg/ [Accessed 22 October 2019]*

Във ФМ фокусът, центърът на внимание са управлението и ефективното използване на всички активи в сградата. **Сградата е ядрото** на фасилити мениджмънта (Пелов, 2015, стр. 10)**.** В нея протичат основният и поддържащите работни процеси в организацията. Чрез координиране на тези активи и услуги, използвайки мениджърски умения за управление на многото промени в средата на организацията, ФМ влияе върху способността й да отговаря на всички изисквания. Това се прави с цел да се минимизират разходите и качеството на активите и услугите.

Отчитайки особеностите на предоставяните услуги и извършваните дейности в многопрофилна болнична база за активно лечение могат са се формулират и основните ФМ дейности и услуги. Те са представени в таблица 1:

Таблица 1. *Класификация на дейностите и услугите по ФМ в МБАЛ*

ДЕЙНОСТИ ПО ФМ	УСЛУГИ ПО ФМ
Външни съоръжения;	Сигурност и охрана;
Поддръжка на сградния фонд;	Леглова база;
Наем за ползвани сгради;	Услуги по осигуряване и поддръжка на информационни-комуникационни технологии (ИКТ);
Техническа поддръжка;	Услуги по стерилизация на инструменти;
Енергоснабдяване;	Управление на автомобилен парк и паркинги;
Водоснабдяване;	Логистика;
Топлофикационни услуги;	Транспорт за пациентите;
Почистване и поддръжка на хигиена;	Кетъринг;
Климатизация / услуги по охлаждане;	Перални услуги;
Доставка на консумативи и материали;	Печатни услуги;
Поддръжка на медицинско оборудване;	Телефонни услуги;
Управление на отпадъци;	Пощенски услуги;
Борба с вредители*.	Поддръжка на офиси.

**Дезинсекция (унищожаване на насекоми), дератизация (унищожаване на вредни гризачи) и дезакаразация (унищожаване на кърлежи и други акари). (Гълъбов, М., Финансовият анализ в контролинга на фасилти и пропърти фирмите, УИ „Стопанство", С., 2010 г., с. 11.)*

Приемайки, че дейностите и услугите по ФМ на МБАЛ е нелинеен динамичен процес, може да се проектира и необходимата сигурност. Като по този начин те получават рефлексаторни и нерефлексаторни свойства[4]. Първите са ефективни при типови дейности и ситуации, за които процеса може да се програмира предварително, т.е. те реагират по определен начин при рутинни въздействия. Вторите – при усложнена, нетривиална обстановка, когато са включени особени, специфични процедури. По този начин на анализ ще подлежат не следствията на опасните изменения на състоянието им, а причините за появяването на въздействия, застрашаващи тяхното състояние и ниво на качество. Едно от задължителните условия за съществуването им ще са локалните и пасивните мерки за защита, чиято ефективност зависи от една страна от познаването на особеностите, специфичните изисквания и характеристики, а от друга от възможностите да се предвидят основните опасности и заплахи. Успоредно с това, за да се достигне до желаното равнище на сигурност, е необходимо да се предвидят мерки и дейности по предотвратяването на заплахата в опасност, опасността в криза, а кризата в катастрофа (събитие, предизвикващо отхвърляне на реда или от системата). А това налага необходимостта от определяне на специфичен и уникален „рисков профил" и дефинирането на приоритети въз основа на конкретните нужди и възприятия на заинтересованите лица.

ПРЕДЛАГАНА МЕТОДОЛОГИЯ

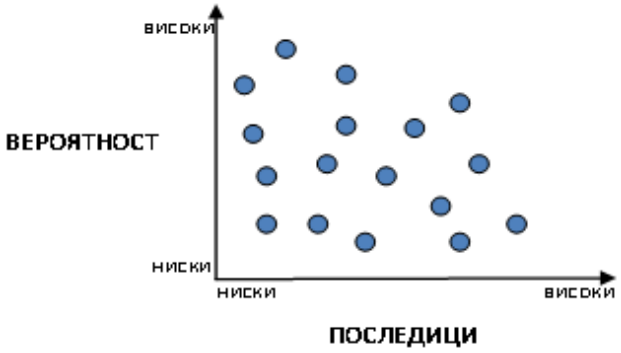
За изследване на сигурността на дейностите и услугите по ФМ на МБАЛ предлагаме подхода "Линия на рисков толеранс". Трите основни заинтересовани лица – пациенти, медицински и административен персонал имат различен толеранс към риска. Равнището на рисков толеранс се определя от това, доколко при взаимодействието им с процесите по ФМ е налице склонност за поемане на риск и кои рискове могат да бъдат приети, и кои – не. Едновременно с това рисковият толеранс играе решаваща роля при вземането на решения[5].

За да определи кои рискове изискват реакции и кои не се налага качествен анализ на риска или да се определи вероятността и въздействието на идентифицираните рискове. Вероятността от риск е вероятността да възникне рискът. Това е оценка, която не е предназначена да предостави точна стойност. Вместо това тя приема формата на различни нива, като високи, средни и ниски. Не само, че е важно да се определи вероятността от рискове, но е важно да се определи и тяхното въздействие. Въздействието върху риска е ефектът върху даден процес, ако възникне риск, по области като продължителност, конфликти или график. Подобно на вероятността, на въздействието се дава оценка, а не точна стойност. Също като вероятността, въздействието обикновено се определя като високо, средно и ниско.

Рисковете могат да бъдат илюстрирани графично, показващи вероятността и въздействието. Това дава ясна представа за това кои рискове са с висока и ниска вероятности, с високи и ниски въздействия или някъде между тях.

[4]По Янакиев, Я., 2002Синергетичната сигурност на индустриалните предприятия в условията на преход // Синергетичната парадигма на националната сигурност, София: Университетско издателство "Стопанство", стр. 168-198

[5]По Георгиев, И., Ц. Цветков, 2011. Управление на проектния риск. София: Университетско издателство "Стопанство", с. 71 - 72



Фигура 1. *Рисков толеранс*

След като е направена качествена оценка на риска, може да се определи рисковият толеранс. Това показва колко приемливи за организацията са различните нива на риск. Рисков толеранс с високи нива означава значителен риск, докато нисък рисков толеранс показва малък риск. Рисковият толеранс варира в зависимост от големината на организацията и условията, в които се извършва дейността.

Допустимите отклонения за риска също варират, но съществуват някои общи подходи. Повечето индивиди ще проявят малко безпокойство и ще търпят рискове, които са с ниска вероятност да се сбъднат и са със слабо въздействие. На противоположния край на спектъра има рискове, които имат висока вероятност да се сбъднат и са с голямо въздействие. Тези рискове са причина за безпокойство и обикновено не се толерират. Всички рискове между тези два крайни варианта трябва да бъдат взети под внимание. Това дава възможност рисковият толеранс да бъде добавен като линия към графиката.

Фигура 2. *Линия на рисков толеранс*

Линията на рисков толеранс показва разликата между рисковете, които могат да бъдат приети, или за които са планирани подходящи действия, в организацията, и рисковете, които се считат за достатъчно сериозни, за да изискват препращане към следващото по-високо ниво на управление[6]. Използвайки графиката, рисковете, които попадат под линията на рисков толеранс, са възприети рискове. А рисковете, намиращи се над линията на рисков толеранс, са неприемливи за организацията и се нуждаят от допълнителни мерки, ресурси и/или правила, т.е. конкретни противодействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинирането на адекватна теория с подходящи качествени измерители е предпоставка за изграждане на правилата и механизми, които в най-голяма степен влияят върху дейността по ФМ в такива специфични организации като МБАЛ, а особено – при вземането на решения за понижаване на рисковете и респективно повишаване на сигурността им. Това би позволило да се конструира система от механизми за контрол и антикризисни планове, изградени с цел поддържане на сигурността, професионално внедрени, даващи възможност за ефективно протичане на дейностите и услугите по ФМ в лечебните заведения. Като втори етап от изследователската ни работата е идентификацията на рисковите събития и построяване на линиите на рисков толеранс на база на експертната оценка на заинтересованите страни.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Георгиев, И., Ц. Цветков, 2011. Управление на проектния риск. София: Университетско издателство “Стопанство”, с. 71-72 (Georgiev, I., Ts. Tsvetkov, 2011. Upravlenie na proektnia risk. Sofia: Universitetsko izdatelstvo “Stopanstvo”, s. 71-72);
2. Гълъбов, М., 2010. Финансовият анализ в контролинга на фасилти и пропърти фирмите, София: Университетско издателство “Стопанство”, с. 11 (Galabov, M., 2010. Finansoviyat analiz v kontrolinga na fasilti i proparti firmite, Sofia: Universitetsko izdatelstvo “Stopanstvo”, s. 11);
3. Васева, В., Мутафчийски В., Попов, Р., Насева, Е., Янчев, Г., Петров, Н. (2014). Болничната информационна система като инструмент за контрол на разходите за лекарствата. Военна медицина, бр. 3-4/2014, стр. 70-74.
4. Александров, А.; Петков, А.; Григоров, Н.; Васева, В.; Анализ на стационарната дейност на МБАЛ-София (ВМА) за 2017 година. // Военна медицина, София, 2018, №1, 62-67
5. Александров, А.; Петков, А.; Васева, В.; Григоров, Н.; Алексиева, И.; Анализ на вътреболничните инфекции във ВМА-София за периода 2006-2017 година. // Военна медицина, София, 2018, №3, 46-49
6. Пелов, Т., 2015. Фасилити мениджмънт/Управление на сграден фонд, Цофия:
7. Издателски комплекс - УНСС, стр. 10 (Pelov, T., 2015. Fasiliti menidzhmant/Upravlenie na sgraden fond, Tsofia: Izdatelski kompleks - UNSS, str. 10);
8. Янакиев, Я., 2002. Синергетичната сигурност на индустриалните предприятия в условията на преход // Синергетичната парадигма на националната сигурност, София: Университетско издателство “Стопанство”, стр. 168-198 (Yanakiev, Ya., 2002. Sinergetichnata sigurnost na industrialnite predpriyatia v usloviyata

[6] *Available: https://www.qgcio.qld.gov.au/publications/qgcio-glossary/risk-tolerance-line-definition [Accessed 16 May 2019]*

na prehod // Sinergetichnata paradigma na natsionalnata sigurnost, Sofia: Universitetsko izdatelstvo “Stopanstvo”, str. 168-198);
9. Available: https://www.mh.government.bg/bg/politiki/strategii-i-kontseptsii/strategii/nacionalna-zdravna-strategiya-2020/ [Accessed 01 October 2019]
10. Available:https://www.bgfma.bg/ [Accessed 22 October 2019]
11. Available:https://www.qgcio.qld.gov.au/publications/qgcio-glossary/risk-tolerance-line-definition [Accessed 16 May 2019]
12. Закон за лечебните заведения, доп. ДВ, бр. 47 от 6 Юни 2014 г.
13. Европейски стандарт EN 15221-1, Подпомагане на управлението. Част 1: Термини и определения. Български институт за стандартизация, 2006 г.

ЮБИЛЕИ

О. З. СТАРШИ ЛЕЙТЕНАНТ ПРОФ. НИКОЛА ВЛАДОВ, Д.М.Н. НА 60 ГОДИНИ!

Проф. д-р Никола Владов, д.м.н. е роден през 1960 г. в гр. Ловеч През 1987 г. завършва медицина в Медицински университет – София. През 1993 г. придобива специалност хирургия, като по същото време работи в I-ва хирургична клиника на УМБАЛСМ „Пирогов" и специализира при професор Y. Chapuis в хирургичната клиника на Cochin Hospital, Париж.

Постепенно хирургията, която е една от най-дръзките области в медицината, става негова съдба. След изключително полезна специализация в Париж по жлъчно-чернодробна, панкреатична, лапароскопска и колоректална хирургия, проф. Никола Владов набира огромен опит в хирургичната клиника на Районната болница в град Бежа, Тунис.

Завръщайки се в България, оглавява Хирургично отделение в Районна болница гр. Панагюрище и началник на I-ва хирургична клиника на МБАЛ – Пазарджик, като специализира в хирургичната клиника на Cochin Hospital, Париж при професор D. Houssin и в хирургичната клиника на Saint Antoine Hospital, Париж при професор R. Parks.

През 2002 г. защитава дисертация на тема „Хирургично лечение на ехинококови кисти отворени в жлъчните пътища" за придобиване на научна и образователна степен „Доктор по медицина".

В периода 2003-2009 г. е началник на Клиника по жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия във ВМА – София, като през 2005 г. е избран за доцент към клиниката. През 2006 г. специализира „Чернодробна трансплантация" в хирургичната клиника на Cochin Hospital, Париж при професор O. Soubrane и „Лапароскопска колопроктология" в Hospital of Monfalcone, Италия при професор J. Pinjata.

От 2007 г. е ръководител на Програмата за чернодробни трансплантации на ВМА, а от 2009 г. е ръководител на Клиниката по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология на ВМА.

През 2009 г. защитава дисертация на тема „Рак на панкреаса – мултидисциплинарен подход и възможности за хирургично лечение" за придобиване на научната степен „Доктор на медицинските науки".

През 2010 г. специализира лапароскопска чернодробна хирургия в Elan Court Training Centre в Париж, а през 2011 г. е избран за национален консултант по трансплантология. От април 2019 г. е главен координатор към експертния съвет по медицинската дейност „Трансплантология" към Министерство на здравеопазването.

През месец януари 2013 г. е избран за почетен член на Френската академия по хирургия. Притежава сертификат за почетно членство от румънската Асоциация по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология. Член е на редица научни дружества и издателски бордове в България и чужбина.

Проф. Никола Владов е припознат от своите колеги като един от доайените в българската хирургия. Безспорен е неговият принос в развитие на Трансплантационната програма в Република България и в частност във ВМА. Той извършва първата лапароскопска резекция на черен дроб и първата лапароскопска резекция на панкреас в България (2006 г.), през 2009 г. – първата трансплантация на черен дроб от жив донор от възрастен на възрастен, а през 2013 г. и първата ретрансплантация.

Благодарение на въведените от него иновации екипите на ВМА затвърждават международния си престиж и заемат водещо място в Източна Европа по лапароскопска чернодробна хирургия. Ръководената от проф. Владов Клиника по чернодробно-панкреатична и трансплантационна хирургия е част от единствения по рода си в региона и базиран във ВМА Международен референтен център, в рамките на който се провеждат обучения не само на български, но и на чуждестранни хирурзи.

Проф. Никола Владов е носител на множество отличия, свързани с високите му професионални достижения като част от екипа на ВМА.

За значим принос в развитието на науката и практиката в сферата на коремната хирургия, за усъвършенстване на чернодробно-панкреатичната хирургия и прилагане на интраоперативната ехография, за въвеждане за пръв път в България на лапароскопска хирургия на черния дроб и на панкреаса, през 2012 г. печели наградата “Медик на годината”. През 2016 г. е обявен от Български лекарски съюз за „ЛЕКАР НА ГОДИНАТА” – най-престижната награда сред медицинската общност в България.

През 2017 г . става почетен гражданин на Ловеч за огромния му принос в постигнатите съпоставими с европейско ниво постижения в чернодробните трансплантации, за високия му човешки и професионален морал в дейността на българското здравеопазване.

На 02.10.2020 г. по предложение на Министерският съвет Президентът на Република България издаде указ за награждаване на о. з. старши лейтенант проф. Никола Владов, д.м.н. с орден „Стара планина” I степен с мечове. Предложението е заради значимия му принос в развитието на науката и практиката в сферата на коремната хирургия, за усъвършенстване на чернодробно-панкреатичната хирургия и прилагане на интраоперативната ехография, за въвеждане за пръв път в България на лапароскопска хирургия на черния дроб и на панкреаса, за цялостна дейност в областта на военномедицинското дело, за популяризиране на дейността и издигане престижа на здравните органи от Министерството на отбраната в страната и чужбина.

ЧЕСТИТ ЮБИЛЕЙ, ПРОФЕСОР ВЛАДОВ!

ПОЛКОВНИКЪТ ОТ ЗАПАСА МАГИСТЪР-ФАРМАЦЕВТ ИВАН ТИМЧЕВ ГУЩЕРОВ НА 80 ГОДИНИ!

Иван Гущеров е роден в гр. Петрич на 1.09.1940 година. Средното си образование завършва в родния си град през 1958 година. Следва две годишна войнишка служба. Завършва НШЗО гр. Шумен през 1959 г.

От 1961 година е студент във ВМИ гр. София специалност фармация.

От 1966 година е кадрови офицер в БНА военен фармацевт с чин ст. лейтенант. Преминал е почти всички етапи във военната фармация от завеждащ отделение във Военномедицинския склад в гр. Ловеч, ло-късно началник аптека и медицинско снабдяване във Военна болница в гр. Станке Димитров (днешна Дупница).

От 1975 година в гр. София е завеждащ служба „опресняване" на централните медицински запаси към Централна медицинска база на МУ на БНА. От есента на 1982 година става началник на централната медикоснабдителна база на МУ на БНА. Като ръководител на това важно звено от дейността на МУ на БНА той се проявява като много добър организатор, управленец и професионалист, за което многократно е награждаван с редица военни и държавни отличия. Иван Гущеров е един от най-дългогодишните началници на Централната медицинска база.

През 1992 г. е пенсиониран, във връзка с настъпилите промени в страната ни след 1989 година.

След пенсионирането си започва работа като магистър-фармацевт в частния бизнес. Понастоящем е отговорен маг.-фарм. във фирма „БУЛМАР МЛ" ООД гр. София, която активно сътрудничи с ВМА.

Паралелно с оновната си професионална дейност магистър-фармацевт полковник Иван Гущеров участва активно в шахматния живот на страната. Той е дъргогодишен член на ръководството на Българската шахматна федерация и повече от четвърт век участва и подпомага шахматните прояви в страната. За неговите заслуги към българския шахмат многократно е награждаван със специални отличия на Спортния комитет на БФШ. Има голям принос за развитието на армейския спорт и в частност шахмата, като дългогодишен ръководител на шахматната секция на ЦСКА.

Иван Гущеров е съосновател и зам.-председател на клуб „Военен медик" към Столичната организация на СОСЗР.

За принос към отбраната и националната сигурност на Република България и във връзка с неговия 80-годишен юбилей полковникът от запаса магистър-фармацевт Иван Гущеров е награден със заповед на министъра на отбраната Красимир Каракачанов с юбилеен медал „75 години от Втората световна война". С почетен знак на СОСЗР юбилярът е удостоен със заповед на генерал Златан Стойков, председател на СОСЗР.

ЧЕСТИТ ЮБИЛЕЙ, ПОЛКОВНИК ГУЩЕРОВ!

SUMMARY

REVIEWS

IMMUNOPATHOLOGICAL MECHANISMS IN SARS-COV-2 INFECTION
E. Vikentieva 3

IMMUNOTOXICITY OF NERVE AGENTS AND WHAT IS THE RELATIONSHIP WITH CHANGES IN ESTERASE STATUS IN INTOXICATIONS WITH THEM
Ivan Samnaliev, Ahmed Nedzhib 9

THE BEIRUT DISASTER – MEDICAL CHALLENGES
D. Donchev, A. Galabova, D. Dimov, K. Paskalev 14

CHARACTERISTICS OF HEARING AND DEAFNESS IN EARLY CHILDHOOD
D. Donchev 21

TOPICAL PROBLEMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE RADIATION LOAD OF THE BULGARIAN POPULATION IN NATURAL RADIATION BACKGROUND CONDITIONS AND THE STAFF WORKING IN AN ENVIRONMENT WITH IONIZING RADIATION
M. Hristozova 27

IMPACT OF WORKING ENVIRONMENT CHARACTERISTICS ON HEARING AND LANGUAGE OF COCHLEOIMPLANTED YOUNG CHILDREN
D. Donchev 33

EFECTS OF RHYTHM AND MUSIC ON HEARING AND LANGUAGE EDUCATION OF COCHLEOIMPLANTED YOUNG CHILDREN
D. Donchev 37

CASE REPORTS

CASE REPORT OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES (MINOCA)
L. Demirevska, A. Shaban, Z. Shaban, A. Chobanov, I. Daskalov, S. Iovev 40

THE PLACE OF SCLEROTHERAPY IN THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE LYMPHATIC LEAKAGE (CLINICAL CASE)
M. Tsekov, S. Marangozov, M. Mireva, S. Stratieva, T. Valova 45

NEUROBORRELIOSIS – CASE REPORT
D Marinova, S. Stratieva, G. Popov 48

JUVENILE NASOPHARYNGEAL ANGIOFIBROMA ENDOSCOPIC TREATMENT
H. Zlatanov, A. Korkova 51

ORIGINAL ARTICLES

CHANGES IN PULMONARY FUNCTION TEST IN DIVERS
P. Dimitrova, S. Murad, D. Ismailov 55

MATTERS OF ORGANIZATION

THREE-DIMENSIONAL MATRIX FOR 1% ALLOWABLE MEDICAL RISK OF INCAPACITY IN FLIGHT IN THE AERO-MEDICAL CERTIFICATE OF AVIATION CREWS
L. Alexiev, R. Nikolova 60

ANALYSIS OF THE RELATIVE SEVERITY OF THE SURGICAL INTERVENTIONS AND THE OPERATING ACTIVITY OF THE SURGICAL DEPARTMENTS IN MILITARY MEDICAL ACADEMY - SOFIA IN 2019
A. Alexandrov, I. Popivanov, V. Vaseva, I. Alexieva 65

PRACTICAL GUIDELINES FOR DETERMINING THE LINE OF RISK TOLERANCE FOR ACCOMPANYING ACTIVITIES IN MEDICAL INSTITUTIONS IN BULGARIA
N. Gilina, A. Pramatarov 69

JUBILEE

INSTRUCTION TO AUTHORS

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ НА НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ В СПИСАНИЕ “ВОЕННА МЕДИЦИНА”

В списание „Военна медицина” се приемат за печат оригинални научни разработки, свързани с актуални диагностично-лечебни, организационни, лечебно-профилактични и хигиенно-противоепидемични въпроси, случаи от практиката, кратки научни съобщения от всички области на военномедицинската и медицинска наука, впечатления от проведени в страната и чужбина научни медицински форуми (конференции, симпозиуми и конгреси), съобщения за нови научни прояви и пробиви в областта на медицината, специализации, рецензии за нови медицински книги.

При представяне на материалите за печат трябва да бъдат спазени следните изисквания:

1. Статиите се изпращат на доц. Васева за одобрение от редакционната колегия (vivi@vma.bg).

2. Обемът на предлаганите материали не бива да надвишава 2500-3000 думи за оригиналните статии, 5000 думи за обзорите, 1000 думи за всички останали съобщения.

3. Всяка статия трябва да съдържа:

- Заглавие на английски и български език.
- Имената на авторите на български и латиница.
- Резюме на статията на български и английски език в обем 120-250 думи. В резюмето се посочват целта и обектът на изследването, основните елементи на използваните методи, синтез на цифровите данни и статистически показатели, изводи.

4. Всеки материал е придружен от ключови думи, които разкриват основите му съдържателни аспекти и се използват при индексирането на публикацията с нормализираната лексика на Националната медицинска библиотека на САЩ MeSH.

5. Статиите съдържат следните раздели: цел, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение (изводи) и библиография. Библиографията не трябва да надвишава 20 автора за оригинална статия и 50 автора за обзорите. Библиографските описания се дават на оригиналния език. В началото се изброяват в азбучен ред (по фамилията на първия автор) източниците на кирилица, следвани от тези на латиница. Всеки нов източник се изписва на нов ред с арабска номерация. Данните в библиографското описание се подреждат според изискванията на БДС 9735-72.

6. Имената на авторите, цитирани в текста, се изписват на оригиналния език. При цитиране на референция, посочена в библиографията (използваната литература), съответният номер от библиографията се цитира в текста на статията в големи скоби []; пример [1] или [1, 2, 3].

7. Всички мерни единици се изписват на латиница.

8. Илюстративният материал (таблици, фигури, диаграми, снимки) се подава със съответното заглавие, легенда и обяснителен текст на български език. Фигурите, таблиците, диаграмите и снимките трябва да бъдат представени отделно от статията, всяка като отделен файл (във формата, в който са създадени), а в текста се посочва мястото за поместването им. Илюстрациите трябва да бъдат минимум над 1MB, годни за възпроизвеждане.

9. Авторите носят отговорност за съдържанието на ръкописите.

10. Заедно с ръкописа се представя име, адрес, телефон и email на автора за осъществяване на контакти.

11. Непубликувани ръкописи не се връщат.

Статии, в които не са спазени горните изисквания, няма да бъдат поместени в списанието.

Редакционната колегия приканва всички лекари за активно сътрудничество за списване на списание „Военна медицина”.

ОТГОВОРНОСТ ЗА ДОСТОВЕРНОСТТА И СЪДЪРЖАНИЕТО НА ПУБЛИКУВАНИТЕ МАТЕРИАЛИ НОСИ АВТОРЪТ.
МАТЕРИАЛИТЕ МОГАТ ДА СЕ ПОЛЗВАТ ПРИ УСЛОВИЕ, ЧЕ Е ЦИТИРАН ИЗТОЧНИКЪТ.

“MILITARY MEDICINE” CANNOT BE HELD RESPONSIBLE FOR ERRORS OR FOR ANY CONSEQUENCES ARISING FROM THE USE OF THE INFORMATION CONTAINED IN THIS JOURNAL. THE AUTHORS TAKE RESPONSIBILITY FOR THE CONTENT OF THEIR ARTICLES.

ПЕЧАТ И ПРЕДПЕЧАТНА ПОДГОТОВКА:

СЛУЖБА “УЧЕБНА И НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ”
ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ, СОФИЯ