LXXII 4/2020 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

СЪРДЕЧНА ОЦЕНКА ПРИ КАНДИДАТИ ЗА ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
Л. Демиревска, И. Дойчева, А. Чобанов, И. Даскалов, Я. Михайлова, Б. Славчев 3

ТЕХНИКИ ЗА ДЕКОМПРЕСИЯ И СТАБИЛИЗАЦИЯ НА ГРЪБНАЧНИЯ СТЪЛБ: КОРПОДЕЗА И ДОРЗАЛНИ ФИКСАЦИИ
О. Павлов 16

АКТУАЛНИ ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИ ПРОБЛЕМИ

МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ АНАСТОМОТИЧЕН ТЕЧ В КОЛОРЕКТАЛНАТА ХИРУРГИЯ
И. Теодосиев, К. Кьосев, С. Петков, Г. Попиванов, В. Мутафчийски 25

ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОСТИКА НА SARS-COV-2
А. Гоцева, М. Кунчев 30

КОМПЛЕМЕНТ – ЗНАЧЕНИЕ НА ОПРЕДЕЛЯНЕТО
Е. Викентиева 35

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ИМУНОГЛОБУЛИН G (IGG) СУБКЛАСОВЕ – КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ
Е. Викентиева 40

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ И КОНТРОЛ НА C. DIFFICILE ИНФЕКЦИЯТА
И. Гергова 44

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE ИНФЕКЦИЯТА
И. Гергова 48

РЕЗУЛТАТИ ОТ ЕТФ ТЕСТ ПРИ ЕДНОСТРАННА НЕПРОХОДИМОСТ НА ЕВСТАХИЕВАТА ТРЪБА
К. Георгиев, Я. Пачолова, Н. Николов 55

СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА

РЕМИСИЯ ПРИ ОГНИЩНА И СЕГМЕНТНА ГЛОМЕРУЛНА СКЛЕРОЗА, ПОСТИГНАТА С ИНТРАВЕНОЗЕН ИМУНОГЛОБУЛИН G
М. Йорданов, Ф. Рушидова, А. Венелинова, Р. Робева 59

ОРГАНИЗАЦИОННИ ВЪПРОСИ

ОЦЕНКА НА РИСКА ОТ СЪРДЕЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ВОЕННОСЛУЖЕЩИ
Г. Севдалов, Н. Славова 63

ПРОБЛЕМЪТ С НЕОСИГУРЕНИТЕ ПАЦИЕНТИ, СТРАДАЩИ ОТ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА НЕГОВОТО РЕШЕНИЕ
С. Стратиева, А. Праматаров 68

РОЛЯТА НА ФАСИЛИТИ МЕНИДЖМЪНТА В ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ В СИТУАЦИЯ НА ПАНДЕМИЯ
А. Праматаров 71

SUMMARY

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

ОБЗОРИ

СЪРДЕЧНА ОЦЕНКА ПРИ КАНДИДАТИ ЗА ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Лилия Демиревска[1], Илиана Дойчева[2], Александър Чобанов[1], Ивайло Даскалов[1], Яна Михайлова, Борис Славчев1

[1]Клиника по кардиология – Военномедицинска академия, София
[2]Департамент по Вътрешни болести, Чикагски университет

CARDIAC ASSESSMENT OF LIVER TRANSPLANT CANDIDATES

Liliya Demirevska[1], Iliana Doycheva[2], Aleksander Chobanov[1], Ivaylo Daskalov[2], Yana Mihaylova, Boris Slavchev[1]

[1]Department of Cardiology – Military Medical Academy, Sofia
[2]Department of Internal Medicine, University of Chicago

РЕЗЮМЕ

Сърдечно-съдовите усложнения са основна причина за заболеваемост и смъртност при пациентите в краен стадий на чернодробно заболяване, подложени на чернодробна трансплантация (ЧТ). Основният хемодинамичен и сърдечен статус на пациентите с цироза е от решаващо значение за определяне на това кои трябва да станат реципиенти. Този обзор представя скрининговите стратегии за кандидатите за ЧТ и детайлизира прогностичната стойност на тестовете, използвани за идентифициране на коронарна артериална болест, сърдечна недостатъчност и циротична кардиомиопатия, портопулмонална хипертония, перикарден излив и ритъмни нарушения. Системният подход за оценка на предоперативния сърдечен риск при кандидатите за ЧТ може да бъде полезен за оптимизиране на резултатите след ЧТ.

***Ключови думи**: чернодробна трансплантация, сърдечна оценка*

ABSTRACT

Cardiovascular complications are a major cause of morbidity and mortality in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation (LT). The underlying hemodynamic and cardiac status of patients with cirrhosis is crucial to determine which patients should became recipients. This review examines screening strategies for LT candidates and details the prognostic value of common test used to identify coronary artery disease, heart failure and cirrhotic cardiomyopathy, portopulmonary hypertension, pericardial effusion, and rhythm disturbances. The systematic approach to evaluate preoperative cardiac risk in LT candidates may be helpful to optimize post-LT outcome.

***Keywords**: liver transplantation, risk stratification*

ВЪВЕДЕНИЕ

Пациентите с напреднало чернодробно заболяване, които чакат чернодробна трансплантация (ЧТ), са специална подгрупа, която има разнородни сърдечно-съдови рискови фактори и уникални патогенетични и клинични характеристики. Сърдечно-съдовите заболявания са трета водеща причина за смъртност след ЧТ, обхващаща 21% от смъртните случаи [1]. За циротиците са характерни повишен сърдечен дебит, компрометирана реакция на стрес, ниско системно-съдово съпротивление и брадикардия. Реперфузията след ЧТ може да доведе до сърдечна смърт поради множество причини, включително аритмия, остра сърдечна недостатъчност (СН) и миокарден инфаркт. Този обзор разглежда сърдечно-съдовата оценка на кандидатите за ЧТ, чиято цел е да определи интраоперативния риск и непосредствената постоперативна преживяемост, за да се предотврати провеждането на безполезна ЧТ.

Сърдечната оценка на кандидатите за ЧТ трябва да съдържа отговори на няколко въпроса:

1. Има ли коронарна артериална болест (КАБ) и каква е нейната тежест?

2. Има ли порто-пулмонална хипертония (ПОПХ) или хепатопулмонален синдром (ХПС)?

3. Има ли циротична кардиомиопатия (КМП), значими клапни пороци СН?

4. Има ли перикарден излив?

5. Има ли значими ритъмно-проводни нарушения, повлияващи поведението и прогнозата?

ОЦЕНКА НА ВЕРОЯТНОСТТА ЗА РАЗВИТИЕ НА КАБ И НА ТЕЖЕСТТА НА КАБ

Чернодробните заболявания, хроничното възпаление и понижената системна съдова резистентност, заедно с хиперкинетичната циркулация, може да предразположи към разкъсване на атеросклеротичната плака и развитието на остър коронарен синдром. При повишени метаболитни нужди, рискът за това е по-висок. Разпространението на КАБ при пациентите с чернодробна цироза е поне както в общата популация (7.2% срещу 7.9%, p=0.646), а напоследък се установява, че дори е по-високо (20% срещу 12%, p=0.001) [2, 3].

Традиционните рискови фактори и етиологията на чернодробното заболяване са най-важните компоненти, чрез които се определя вероятността за наличие на КАБ при кандидатите за ЧТ (табл. 1). Най-значимите традиционни рискови фактори за КАБ са възраст >50 години, захарен диабет тип 2, артериална хипертония (АХ), дислипидемия, тютюнопушене, анамнеза за сърдечно-съдови заболявания и левокамерна (ЛК) хипертрофия. Други рискови фактори са мъжкият пол и фамилната анамнеза за КАБ [2]. В допълнение, важен рисков фактор е влошената бъбречна функция, която е независим предиктор за сигнификантна КАБ при циротиците и е асоциирана със сърдечни усложнения след ЧТ (hazard ratio [HR] 2.19, 95% confidence interval [CI] 1.25-3.85) [4].

Таблица 1. ▼ *Сърдечно-съдови рискови фактори за оценка при кандидатите за ЧТ*

ТРАДИЦИОННИ РИСКОВИ ФАКТОРИ
Артериална хипертония/ анамнеза за артериална хипертония или левокамерна хипертрофия
Тютюнопушене
Хиперлипидемия / дислипидемия
Мъжки пол
Фамилна анамнеза за КАБ (т.е. 1-ва степен мъжки роднина ≤ 55 години или 1-ва степен женски роднина ≤ 65 години)
Периферна артериална болест
Възраст > 50 години
Захарен диабет тип 2
Затлъстяване
Влошена бъбречна функция
ЕТИОЛОГИЯ НА ЧЕРНОДРОБНОТО ЗАБОЛЯВАНЕ
Неалкохолна чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит
Алкохолно чернодробно заболяване
Хепатит С

Обяснение за нарастващото разпространение на КАБ при циротиците е по-голямото разпространение на неалкохолната чернодробна стеатоза в резултат на зачестяване на затлъстяването и захарния диабет тип 2 [5]. Според скорошно проучване, повече от половината от пациентите с цироза, поради неалкохолна чернодробна стеатоза, подложени на оценка за ЧТ, имат КАБ (52.8%) [6]. Неалкохолният стеатохепатит е голям рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания между кандидатите за ЧТ. При такива пациенти метаболитните рискови фактори преобладават и КАБ се среща по-често в сравнение с другите етиологии (21.6% срещу 3.3%, p<0.05). Предполагаемите патогенетични механизми, по които неалкохолната чернодробна мастна болест потенцира развитието на сърдечно-съдови заболявания, са наличието на системно възпаление, оксидативен стрес, чернодробна инсулинова резистентност, нарушен липиден метаболизъм и ендотелна дисфункция [7]. Мета-анализи демонстрират, че тя е независимо свързана със субклинична атеросклероза и повишен коронарен калциев скор, оценен чрез компютърна томография (КТ), с повишен риск за инцидентна КАБ, за фатални и нефатални сърдечно-съдови усложнения [8, 9].

Някои изследвания показват, че пациентите с алкохолно чернодробно заболяване също имат повишен риск за развитие на субклинична атеросклероза и КАБ, но доказателствата са противоречиви. В едно проучване пациентите с алкохолна цироза имат сигнификантно по-ниска честота на тежка КАБ (>70% стеноза) в сравнение с другите етиологии (2% срещу 13%, p<0.05) [10]. В друго, алкохолната цироза и неалкохолният стеатохепатит имат сигнификантно по-висока честота на КАБ, отколкото другите етиологии (31% срещу 27% срещу 2.4%) [3].

Мета-анализ, базиран на 36 проучвания от 51 страни, показва, че инфекцията с вируса на хепатит С също е свързана с повишен риск за сърдечно-съдови инциденти (risk ratio 1.28, 95% CI 1.18 -1.39) [11].

Най-силните и постоянни независими предиктори за сърдечно-съдови събития след ЧТ са напредналата възраст, анамнезата за сърдечно-съдово заболяване, последвани от находки от ехокардиографията (ЕхоКГ) преди ЧТ и асимптоматичното повишаване на серумния тропонин [12].

Ако пациентите с КАБ са били подходящо лекувани преди ЧТ, преживяемостта в първите 2 години след ЧТ е подобна, както при пациентите без обструктивна КАБ (дефинирана като е”50% стеноза на един или повече съдове) [13]. Тежестта на КАБ също не повлиява преживяемостта, ако е извършена реваскуларизация. При нужда от интервенционално лечение се предпочитат металните стентове пред медикамент излъчващите стентове, поради нуждата от по-кратка задължителна двойна антиагрегантна терапия [14].

Неинвазивни изследвания за оценка на КАБ при кандидатите за ЧТ. Те могат да се разглеждат като образни изследвания, извършени в покой (ЕКГ, ЕхоКГ, КТ) и образни изследвания на фона на физическо или фармакологично натоварване (стрес ЕКГ, стрес ЕхоКГ, миокардна перфузионна сцинтиграфия, стрес ЯМР).

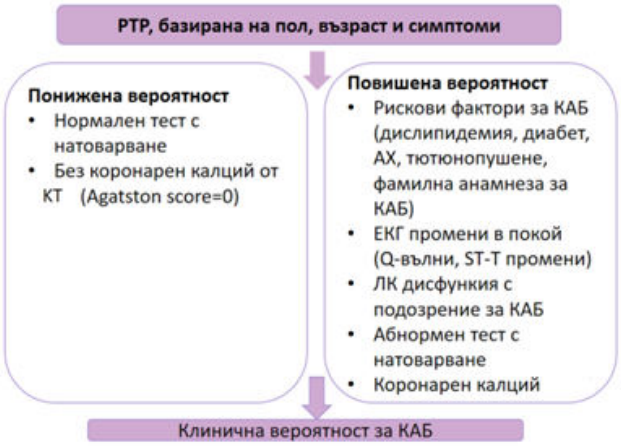
Според препоръките на European Society of Cardiology (ESC) от 2019 година за диагноза и поведение при хронични коронарни синдроми при съмнение за КАБ, диагностичният подход следва няколко стъпки, преминаващи през оценка за наличието на нестабилност, оценка на съпътстващите заболявания, базова оценка на ЛК систолна и диастолна функция с ЕхоКГ, определяне на предтестовата вероятност (pre-test probability (PTP)) и клиничната вероятност за обструктивна КАБ. След това се взима решение за провеждане на инвазивно или неинвазивно изследване на коронарните съдове. PTP се влияе от разпространението на болестта в изследваната популация и от клиничните характеристики (табл. 2). Главни детерминанти на PTP са възраст, пол и естество на симптомите (типична, атипична или неангинозна симптоматика, задух) [15].

Таблица 2. ▼ *Определяне на PTP според ESC*

ВЪЗРАСТ	ТИПИЧНА		АТИПИЧНА		НЕАНГИНОЗНА		ЗАДУХ	
	МЪЖЕ	ЖЕНИ	МЪЖЕ	ЖЕНИ	МЪЖЕ	ЖЕНИ	МЪЖЕ	ЖЕНИ
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

В общата популация при PTP <5% вероятността за КАБ е много ниска и не се правят допълнителни диагностични тестове, а при PTP 5-15% може да се обсъдят някои тестове. Полза от неинвазивните тестове има при PTP >15%, а при PTP <15% се смята, че прогнозата е добра с годишен риск от сърдечно-съдова смърт <1% и е безопасно да се отложат рутинните изследвания [15].

При наличие на традиционни рискови фактори за КАБ, се използват модификатори за PTP: ЕКГ промени под формата на Q зъбци, ST-T промени, ЕхоКГ данни за ЛК дисфункция, находки от стрес тест, коронарен калциев скор от КТ. Въз основа на PTP, рисковите фактори за КАБ и резултатите от неинвазивните тестове се определя клиничната вероятност за КАБ (фиг. 1). При висока клинична вероятност, симптоми, които не отговарят на лечението или типична ангина при ниско ниво на натоварване и индикатори за висок риск от неинвазивните изследвания, се провежда селективна коронарна ангиография (СКАГ) [15].



Фигура 1. ▲ *Детерминанти на клиничната вероятност за обструктивна КАБ [15].*

12-канална ЕКГ и ЕхоКГ в покой са първите изследвания, които се извършват при всички кандидати за ЧТ. С ЕКГ се търсят белези на миокардна исхемия и ритъмно- проводни нарушения, а с ЕхоКГ – нарушения в ЛК структура и функция, в кинетиката на стените, в ЛК фракция на изтласкване (ЛКФИ), в десните сърдечни кухини и налягания и в състоянието на клапния апарат.

Стрес тестове. Европейските препоръки дават предимство на образните стрес тестове в общата популация [15]. American Heart Association (AHA) и American College of Cardiology Foundation (ACCF) препоръчват извършване на неинвазивен стрес тест при кандидатите за чернодробна и бъбречна трансплантация при наличие на ≥3 рискови фактора. Тогава тестът има добра чувствителност и специфичност (75% и 77%, респ.) за откриване на тежка КАБ и за предсказване на сърдечно-съдов изход след ЧТ (HR 2.39, p=0.044) [16,17]. Според American Association for the Study of Liver Diseases, фармакологичният стрес ЕхоКГ тест трябва да бъде първоначален тест за рискова стратификация при кандидатите за ЧТ при: възраст ≥ 40 години без идентифицирани сърдечно-съдови рискови фактори; кандидати за ЧТ без захарен диабет само с 1 идентифициран сърдечно-съдов рисков фактор; възраст <40 години без идентифицирани сърдечно-съдови рискови фактори, които не могат да постигнат ≥ 4 MET при натоварване; и стрес ЕхоКГ тест НЕ се препоръчва при пациенти с- или без захарен диабет с ≥ 2 сърдечно-съдови рискови фактора [1, 18]. Стандартният тест с физическо натоварване рядко се използва при циротиците, защото те са с лош функционален капацитет. През 2014 г. препоръките за периоперативна оценка преди несърдечна хирургия American College of Cardiology/AHA съветват провеждане на образен стрес тест за пациенти с лош или неизвестен функционален капацитет, преди извършване на високо-рискова хирургия, каквато е и ЧТ (Клас IIb,

Ниво на доказателства С) [19].

Стрес ЕхоКГ тестът може да оцени средностепенни коронарни лезии и да различи витален миокард от цикатрикс, т.е. може да се предскажат ползите от извършването на реваскуларизация. Първоначалните проучвания за оценка на точността на добутаминовата стрес ЕхоКГ са показали добра чувствителност при пациентите с цироза (75-100%) [20]. Според по-нови анализи, обаче, този метод не е достатъчно чувствителен за откриване на обструктивна КАБ в тази популация и показва ниска чувствителност от 32% и умерена специфичност от 78%, положителна прогнозна стойност от 37% и отрицателна прогнозна стойност от 75% [21]. Положителният тест не корелира с периоперативните сърдечни събития, докато нормалният тест има добра отрицателна прогнозна стойност [22, 23]. Невъзможността за постигане на двойно произведение > 16 333, заедно с MELD > 24 или невъзможността за достигане на субмаксимална сърдечна честота предсказва сериозни сърдечни усложнения в рамките на 4 месеца след ЧТ [23].

Най-големият недостатък на добутаминовия стрес тест е невъзможността на 5% до 49% от пациентите с цироза да достигнат 85% от максимално предвидената за възрастта сърдечна честота, което прави теста недиагностичен. Това може да се обясни с понижената системна съдова резистентност и брадикардия, с честата употреба на неселективни бета-блокери за превенция на варикозното кървене и с хронотропната недостатъчност с притъпен отговор на стрес, които са характерни за циротиците [20, 21, 24]. Други недостатъци на метода са, че не винаги качеството на образа и акустичният прозорец са оптимални. Все пак, в сравнение със стрес ЕКГ теста стрес ЕхоКГ тестът идентифицира повече пациенти като такива с нисък риск и по-малко като такива с междинен и висок риск, и така води до по-малко излишни СКАГ и реваскуларизации [25].

Миокардният перфузионен образен метод с миокардна контрастна ЕхоКГ изследва нарушенията в миокардната кинетика и кръвоток в микроциркулацията в покой и по време на натоварване. Нарушената микроциркулационна перфузия е независим предиктор за усложнения (HR 7.7) и е свързана с 2.4 пъти по-висок риск за смърт след ЧТ [26].

Миокардната перфузионна сцинтиграфия (еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) и позитрон емисионна томография (PET) предоставя важна информация за размера на миокардния инфаркт, за степента на зашеметен и хиберниран миокард, за величината на индуцируемата миокардна исхемия и за ЛК функция и обеми. Различни протоколи провокират стрес чрез физическо натоварване или чрез фармакологични стресори: adenosine, dipyridamole, dobutamine. Миокардните перфузионни дефекти се развиват при коронарна стеноза над 50% и стават прогресивно по-тежки с увеличаване на стенозата [15]. Повечето проучвания за точност на това изследване за диагноза на КАБ при кандидатите за ЧТ показват че, SPECT има ниска чувствителност (35-62%) с изключение на едно проучване, което показва чувствителност 100%, но с ниска специфичност и висок брой фалшиво положителни тестове [27, 28]. Ниската чувствителност на SPECT се отдава на понижената системна съдова резистентност при циротиците и неспособността за достигане на допълнителна вазодилатация при стрес, а високият брой фалшиво положителни тестове се дължат на дисфункция на сърдечната микроциркулация и артефакти на долната миокардна стена при наличие на асцит и/или спленомегалия. Негативната прогностична стойност на SPECT за ранна и късна оценка след ЧТ за сърдечно-съдови усложнения е отлична с негативна предсказваща стойност 91% за ранни и 96% за късни инциденти [29].

Изобразяването на коронарните артерии при сърдечна КТ може да се извършва без инжектиране на контрастно вещество (коронарен калциев скор) или след интравенозно инжектиране на йод контрастно вещество (коронарна КТ – КТА). Коронарният калциев скор оценява коронарната калцификация в единици по метода на Agatston. Количеството калций корелира приблизително с общия обем на атеросклеротичните плаки в коронарните артерии, но корелацията със степента на стесняване на лумена е слаба. Тежка калцификация не означава задължително сигнификантна стеноза на лумена, а „нулевият“ калциев скор не може да се използва за изключване на коронарни артериални стенози при симптомни индивиди, особено при такива в млада възраст и с остра симптоматика. КТА е предимно морфологично изследване и не може да оцени функционалното състояние на стенозата. Стенози от 50-90% не винаги индуцират исхемия, т.е. не са функционално сигнификантни [15, 30]. Коронарният калциев скор се използва за първична профилактика и не се препоръчва при вече установена обструктивна КАБ. КТА може да бъде алтернатива на СКАГ, ако друг неинвазивен тест е недиагностичен, но се препоръчва при безсимптомни пациенти с липса на анамнеза за КАБ и при ниска клинична вероятност [15, 30]. Коронарният калциев скор е полезен за неинвазивен скрининг при ниско рискови кандидати за ЧТ, както в общата популация. Коронарен калциев скор >400 е независим предиктор за сърдечно-съдови усложнения в рамките на първия месец след ЧТ [31]. Някои трансплантационни центрове препоръчват изследване на коронарен калциев скор за сърдечна оценка при предстояща ЧТ при диабетици или недиабетици с ≥ 2 рискови фактора и с умерен сърдечно-съдов риск, които отговарят на следните критерии (Препоръката е условна с ниско качество на доказателства): възраст <65 години; приблизителна скорост на гломерулна филтрация (eGFR)> 40 ml / min / 1.73 m^2, сърдечна честота <90 удара в минута и нормален синусов ритъм [32].

Точността на КТА при кандидатите за ЧТ показва отлична негативна предсказваща стойност 95% за

големи сърдечно-съдови усложнения в рамките на първата година след ЧТ [33]. Подходящи за това изследване са само пациенти, които могат да задържат адекватно дишането, без тежко затлъстяване, с благоприятен калциев скор (Agatston скор <400) и разпределение, в синусов ритъм и със сърдечна честота ≤ 65 удара/минута (за предпочитане ≤ 60 удара/минута). КТА е по-слабо надеждна при пациенти с коронарни стентове, поради артефактите, причинени от метала и ограничената пространствена резолюция на КТ. Оценката на коронарните артериални байпас графтове е много точна, докато оценяването на нативните коронарни съдове при предшестваща байпас хирургия е трудно и проявява тенденция към фалшиво положителни находки [30]. При циротиците тестът може да бъде недиагностичен при над 25%, поради невъзможността за задържане на дишането и изходната синусова тахикардия при асцит [34].

Fractional flow reserve (FFR) е златен стандарт за оценка на хемодинамичната значимост на умерените коронарни стенози (50-70%). Обикновено се измерва като част от СКАГ. КТА обаче, може да се допълни от "виртуално" КТ-базирано изследване на FFR или стрес-КТ миокардни перфузионни тестове. Отчита се чувствителност 83% и 89% и специфичност 79% и 76% за КТ миокардните перфузионни тестове и съответно КТ-базираното изследване на FFR за откриване на обструктивна КАБ, в сравнение с инвазивното измерване на FFR [30]. Тази техника обаче, все още не е проучена при кандидати за ЧТ и не е широко достъпна.

Сърдечният ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) също може да се използва за откриване на структурни сърдечни нарушения, особено при лош акустичен прозорец от ЕхоКГ. Той оценява ЛК функция и характеристиката на миокарда и е особено полезен за оценка на аномални коронарни артерии, коронарни аневризми и коронарни байпаси. Чрез използването на късно гадолиниево усилване може да се различи цикатрикс в резултат на миокарден инфаркт от витален миокард. Това е особено полезно за оценка на ползите от реваскуларизация на виновния коронарен участък. Може да се извърши и стрес ЯМР с приложение на фармакологични стресори, както при стрес ЕхоКГ. ЯМР е по-неточен от SPECT, защото стандартните ЯМР апарати изследват само 3 среза от ЛК. Мета-анализ на 24 проучвания докладва чувствителност и специфичност за откриване >50% стеноза, съответно 89% и 72% [35]. При циротиците обаче, често се откриват аномалии в миокардната перфузия в резултат на нарушения в микроциркулацията. Все пак, отрицателен ЯМР тест при кандидатите за ЧТ може да предскаже почти 100% преживяемост без сърдечно-съдови събития в следващите 12 месеца [36, 37]. Тази техника за съжаление не е достатъчно проучена при кандидатите за ЧТ и не е широко достъпна.

Сравнение между различните неинвазивни образни методи за оценка на КАБ при кандидатите за ЧТ е представено на следващата таблица 3.

Инвазивна коронарна ангиография. СКАГ е златен стандарт за оценка на КАБ и позволява извършване на перкутанна интервенция при необходимост. Методът се препоръчва директно като алтернатива на неинвазивния тест при пациенти с висока клинична вероятност за КАБ и при тежки симптоми, рефрактерни на медикаментозна терапия или типична стенокардия при ниско ниво на натоварване. Провежда се и при висок риск от сърдечно-съдови усложнения дори и при леки или никакви симптоми. Трябва да има възможност и за инвазивна функционална оценка преди извършването на реваскуларизация, освен ако стенозата е високостепенна (>90%). Липсват ясни насоки за индикациите за СКАГ при кандидатите за ЧТ. Преобладава мнението, че всички с положителен неинвазивен тест, анамнеза за КАБ, ЛКФИ <50%, дългогодишен захарен диабет тип 2, със съпътстващо увреждане на таргентните органи, са показани за СКАГ. Спорно е кои пациенти трябва да бъдат изключени за разглеждане за ЧТ. Според настоящите препоръки абсолютно противопоказание за ЧТ е нереваскуларизирана обструктивна тежка многосъдова КАБ [38].

Въпреки опасенията за кървене като усложнение на СКАГ, поради изходната коагулопатия и тромбоцитопения при циротиците, повечето от проучванията показват, че СКАГ е безопасна. Препоръчва се радиален достъп като по-безопасен по отношение на кървенето от пункционното място. Докладвана е ниска честота на голямо кървене (0-2.4%), като това кървене няма връзка с изходно повишения International Normalized Ratio (INR) и само 5-7% от пациентите са получили прясно замразена плазма преди процедурата. Влошаване на бъбречната функция е докладвано при 0.9-2.8% [39].

ПОРТО-ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И ХЕПАТО-ПУЛМОНАЛЕН СИНДРОМ

Много е важно да се направи разлика между ХПС и ПОПХ при кандидатите за ЧТ.

ХПС е резултат от вътрепулмонална микросъдова дилатация при пациенти с хронично чернодробно заболяване и/или портална хипертония, водеща до създаване на физиологичен шънт, несъответствие между вентилация и перфузия и хипоксемия [40]. Тези пациенти не са противопоказани, а са показани за ЧТ. Нещо повече, циротиците с ХПС получават по-висок приоритет за ЧТ. 76% от пациентите с ХПС и извършена ЧТ оцеляват 5 години в сравнение с 26% от тези, които не са трансплантирани, въпреки че периоперативната смъртност изглежда висока при тежък ХПС [18].

При подозрение за ХПС, в началото се прави скрининг чрез пулсоксиметрия, като се използва прагова стойност на кислородна сатурация (SPO^2) <96% на морското равнище. Продължава се с кръвно-газов анализ, спирометрия и контрастна

ЕхоКГ с физиологичен разтвор (тест с балончета). Шънтът се засилва в право положение и това може да се използва за улесняване на доказване на състоянието. Алтернатива на теста с балончетата е приложението на белязан с технеций-99 m макроагрегиран албумин, но този тест не е широко разпространен [36]. Трябва да се изключат и алтернативни причини за хипоксемия чрез рентгенография и КТ на гръдния кош. При тежка хипоксемия (PO_2 <60 mm Hg) и слабо повлияване от приложение на 100% кислород и когато има силно подозрение за директна артериовенозна комуникация (въз основа на КТ), която би подлежала на емболизация, се извършва пулмонална ангиография. Пациентите с ХПС обикновено имат нормално или леко повишено налягане в белодробната артерия.

В Таблица 4 са представени критериите за диагноза и тежест на ХПС [18, 40].

ТЕХНИКА	ПРЕДИМСТВА	НЕДОСТАТЪЦИ
Стрес ЕхоКГ тест	Широк достъп Няма радиационно облъчване Ниска цена Отлична негативна предсказваща стойност за сърдечни събития след ЧТ Едновременна оценка на сърдечната структура и функция в покой	Зависим от акустичния прозорец и от уменията на оператора При лош акустичен прозорец нужда от контраст Голяма продължителност на изследването >20-30 мин. Ниска чувствителност за диагностициране на КАБ с висок процент на недиагностични тестове поради невъзможност за постигане на целева сърдечна честота при пациентите с цироза
SPECT	Широк достъп Обширни данни Отличена негативна предсказваща стойност за сърдечни събития след ЧТ	Висока радиационна експозиция Ниска чувствителност за диагностициране на КАБ с висока степен на фалшиво положителни резултати при асцит
PET	Оценка на кръвотока Могат да бъдат разработени вещества, насочени към почти всеки структурен или патофизиологичен обект на интерес	Висока цена Лоша пространствена резолюция: 4.0-10.0 mm, зависи от тракера Продължително време за сканиране: 60-90 min за натрупване на тракера и 15-30 min/PET легло Висока радиационна експозиция: 6-15 mSv Много ограничена наличност В момента само за изследователски цели Няма проучване при кандидати за ЧТ
ЯМР	Няма радиация Позволява едновременна оценка на сърдечната функция и структура Не се ограничава от коронарното калциране Позволява характеристика на меките тъкани, на коронарни аномалии, на коронарни аневризми и аорто-коронарни байпаси	Ограничен достъп и наличност в кардиологията Ограничения във функционалния анализ при аритмии Ограничения при метални импланти и клаустрофобия Висока цена Ограничена пространствена резолюция:1.0-2.0 mm Голяма продължителност на сканиране: 10-20 min Няма проучване при кандидати за ЧТ
КТА	Кратко време за сканиране: 0.5-10 s Най-добра пространствена резолюция: 0.5-1.0 mm Силни доказателства в подкрепа на използването Подходящ за пациенти със среден риск	Радиация: 1-10 mSv, според протокола Не може да оцени функционалното състояние на стенозата Изисква адекватен контрол на сърдечната честота, ограничения при аритмии и висока сърдечна честота Опасност от контрастна реакция/ нефропатия Ограничения при тежка калцификация и при оценка на стентове При циротиците може да бъде недиагностична, поради невъзможността за задържане на дишането при асцит и изходната тахикардия
Коронарен калциев скор	Кратко време за сканиране: 0.5-10 s Ниска цена Ниска радиационна експозиция: <1 mSv Голяма доказателствена база в подкрепа на прогностичните ползи Подходящ е за пациенти с нисък до среден риск и за първична профилактика Без контраст Ниска доза радиация	Ограничена пространствена резолюция: 1.5-3.0 mm Не се открива некалцирана (потенциално високорискова) плака

◄

Таблица 3.

Сравнение между различни неинвазивни образни методи за оценка на КАБ при кандидатите за ЧТ

Таблица 4. *Диагностични за диагноза и тежест на хепатопулмонален синдром*

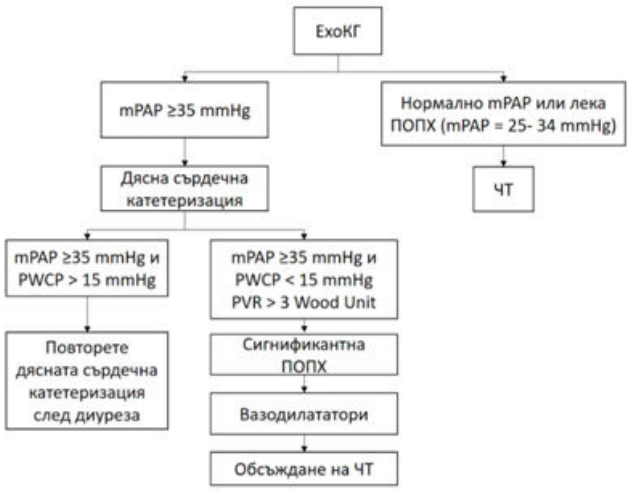
ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ	
ПОКАЗАТЕЛИ	**КРИТЕРИИ**
Нарушение в кислородната сатурация	PO_2 <80 mmHg или алвеоларно-артериален кислороден градиент 15 mm Hg при дишане на атмосферен въздух
Пулмонална микроваскуларна дилатация	Позитивни находки от контрастната ЕхоКГ
Чернодробно заболяване	
СТЕПЕН НА ТЕЖЕСТ	
Лека	Алвеоларно-капилярен кислороден градиент ≥15 mmHg, PO_2 ≥ 80 mmHg
Умерена	Алвеоларно-капилярен кислороден градиент ≥15 mmHg, PO_2 ≥ 60 mmHg и < 80 mmHg
Тежка	Алвеоларно-капилярен кислороден градиент ≥15 mmHg, PO_2 ≥ 50 mmHg и < 60 mmHg
Много тежка	Алвеоларно-капилярен кислороден градиент ≥15 mmHg, PO_2 < 50 mmHg (<300 mmHg когато пациентът диша 100% кислород)

Определянето на тежестта на ХПС е жизненоважна, защото тежестта влияе върху оцеляването и е полезна при определяне на времето и рисковете от ЧТ.

Диагностицирането на ПОПХ е решаваща част от подбора кандидатите за ЧТ. За разлика от ППХ, ПОПХ се дължи на вазоконстрикция, което води до повишаване на резистентността на пулмоналното кръвообращение (>240 dynes/s/m^{-5}). ПОПХ е форма на белодробна артериална хипертония и се определя като увеличаване на средното белодробно артериално налягане (pulmonary artery pressure-mPAP) > 25 mmHg с нормално пулмо-капилярно налягане (pulmonary capillary wedge pressure – PWCP) и белодробно съдово съпротивление (pulmonary vascular resistance – PVR) > 240 dyn/s/cm^{-5} в условията на портална хипертония [41]. Тя не е свързана с тежестта или етиологията на портална хипертония. Традиционно ПОПХ се класифицира като лека при mPAP е 25-35 mmHg, умерена при mPAP е 35-45 mmHg и тежка при mPAP ≥ 45 mmHg. Въпреки това, според наскоро актуализираната клинична класификация, mPaP > 20 mmHg, PCWP <15 mmHg и PVR > 3 Wood Units са критерии за диагностика на прекапилярна белодробна хипертония. Тъй като сърдечният дебит (CO) при пациенти с цироза е увеличен и PVR се изчислява като mPap-PCWP) / CO, тази дефиниция може да разграничи пациентите на: такива с mPAP в резултат на вазоконстрикция и такива с повишено mPAP в резултат на повишен сърдечен дебит [36, 42]. Приблизително 5% от кандидатите за ЧТ имат умерена до тежка ПОПХ с mPAP ≥ 35 mmHg, което традиционно се счита за противопоказание за ЧТ.

Предоперативно mPAP от 35 до 50 mmHg е свързано с 50% смъртност след ЧТ при пациенти с ПОПХ, а при mPAP > 50 mmHg смъртността доближава 100% [43, 44].

Установяването на ПОПХ не е лесно, защото mPAP може да бъде повишено и при левостранни сърдечни заболявания, белодробни заболявания, сънна апнея и др. Изследването на белодробната артериална хипертония следва точен алгоритъм, който започва с трансторакална ЕхоКГ и се потвърждава чрез дясна сърдечна катетеризация (фиг. 2).



Фигура 2. *Алгоритъм за поведение при портопулмонална хипертония. ПОПХ – портопулмонална хипертония, PWCP (pulmonary capillary wedge pressure) – пулмо-капилярно налягане, mPAP (mean pulmonary artery pressure) – средно налягане в пулмоналната артерия, PVR (pulmonary vascular resistance) – белодробно съдово съпротивление.*

При установяване на повишено mPAP и систолно налягане в дясна камера ≥ 45 mmHg, както и белези на деснокамерна систолна дисфункция, от ЕхоКГ е необходима дясна сърдечна катетеризация. Трябва да се има предвид, че при ПОПХ систолното налягане в дясната камера надценява налягането в белодробната артерия. Леката ПОПХ (mPAP = 25-34 mmHg) не е голямо противопоказание за ЧТ, докато умерената и тежката (mPAP ≥ 35 mmHg) е абсолютно противопоказание и изисква лечение с вазодилататори за намаляване на белодробното артериално налягане. Ако mPAP може да бъде намалено чрез вазодилататорна терапия до < 35 mmHg и PVR <400 dyn/s/cm^{-5}, ЧТ е възможна, с приемливи краткосрочни резултати и при разумен риск. Последните доклади демонстрират, че фармакологичната терапия на умерена и тежка ПОПХ (т.е. с простаноиди, инхибитори на фосфодиестеразата, антагонисти на ендотелиновите рецептори и т.н.) може да понижи mPAP и да направи възможно безопасното извършване на ЧТ [18].

ЦИРОТИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ, КЛАПНИ УВРЕЖДАНИЯ И СН

Циротичната кардиомиопатия (КМП) се описва като спектър от хронична сърдечна дисфункция при пациенти с цироза при липса на известни сърдечни заболявания, независимо от етиологията на цирозата. Характеризира се с нарушена контрактилна реакция на стрес и/или нарушена диастолна релаксация, с електрофизиологични аномалии (забавена камерна реполяризация с удължен QTc-интервал и неспособност на синусовия възел да увеличи сърдечната честота по време на физическо натоварване). Тя остава безсимптомна в продължение на месеци до години, защото сърдечна функция в покой е почти нормална и се проявява само при физически или фармакологичен стрес. В покой намаленото следнатоварване, вторично на характерната за порталната хипертония системна и спланхникусова вазодилатация, компенсира намаляването на преднатоварването и контрактилната дисфункция. Физиологичен или фармакологичен стрес, бактериални инфекции (напр. спонтанен бактериален перитонит), портосистемен шънт или ЧТ могат да демаскират промените в миокардната функция и да разкрият наличието на циротична КМП [45]. Диагнозата се основава на ЕКГ, ЕхоКГ и някои сърдечни биомаркери като тропонин I и натриуретичните пептиди. Критериите за циротичната КМП са представени в таблица 5. Има предложения (не са включени в тази таблица) за подобряването им като: деснокамерна дисфункция, диастолна дисфункция в покой на лява и дясна камера, увеличени ляво и дясно предсърдие, повишени систолно налягане в белодробната артерия и ЛК мускулна маса, показатели от тъканен доплер (TDI) и деформационните методики (Speckle tracking) [45, 46].

Таблица 5. ▼ *Критерии за циротична кардиомиопатия*

СИСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ	ЛКФИ в покой < 55%
	Нарушено повишаване на сърдечния ударен обем при натоварване или фармакологични стимули
ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ	E/A отношение <1.0 (съобразено с възрастта)
	DT > 200 ms
	Удължено IVRT>80 ms
ПОДКРЕПЯЩИ КРИТЕРИИ	Електрофизиологични аномалии (удължаване на QT)
	Нарушен хронотропен отговор
	Дилатирано ляво предсърдие
	Повишена миокардна маса
	Повишени натриуретични пептиди
	Повишен тропонин I

ЛКФИ – левокамерна фракция на изтласкване;
DT – (Deceleration time) време за децелерация;
IVRT (isovolumetric relaxation time) – време за изоволуметрична релаксация

Удължаване на QTc интервала (>440 ms) се наблюдава при 30-60% от циротиците и корелира положително с тежестта на чернодробното заболяване. Тъй като сърдечната честота влияе върху продължителността на QT интервала, винаги е необходима неговата корекция от сърдечната честота. За тази корекция се препоръчва формулата на Fridericia [47]. Напредналата възраст, алкохолната цироза и класът на чернодробната цироза по Child-Pugh са независими предиктори за удължаването на QTc. Удължаването на QT интервала предразполага към потенциално фатална полиморфна камерна тахикардия (torsade de pointes). За разлика от удължаването на QT интервала в общата популация обаче, честотата на внезапна сърдечна смърт при свързания с цирозата удължен QT не е повишена. Има обаче увеличение на сърдечните събития и смъртността след ЧТ [48]. Важно е да се третират обратимите причини за удължаване на QT интервала преди ЧТ (хипокалиемия, хипомагнезиемия) и да не се предписват медикаменти, които го удължават допълнително. Удълженият QT интервал не е противопоказание за ЧТ [49].

При пациентите с цироза в резултат на повишения дебит и намаленото следнатоварване често се установява нормална или свръхнормална систолна функция. Систолна дисфункция се развива много късно. Затова ЛКФИ не е чувствителен показател за миокардна дисфункция в тази популация. Въпреки това, понижената ЛКФИ е свързана с лоша прогноза след ЧТ. Диастолната дисфункция първа степен е най-ранното нарушение, което се идентифицира с ЕхоКГ. Традиционните показатели за диастолна дисфункция от пулсовия доплер като отношението ранна диастолна скорост на митралния кръвоток / късна диастолна скорост на митралния кръвоток (E/A), изоволуметрично време за релаксация (IVRT) заедно с показатели от TDI се използват като диагностични критерии за циротична КМП [36]. Диастолната дисфункция 2ра степен е свързана с най-лоша прогноза [50]. Намалена преживяемост се отчита и при пациенти с повишен индекс на левокамерна маса и левопредсърден обем, но не е ясно дали това са независими показатели. Увеличените ЛК телediастолен обем и левопредсърен обем корелира с тежестта на цирозата и MELD [36]. Диастолната дисфункция може да повлияе на прогнозата на циротиците, независимо дали черният дроб е трансплантиран или не. Чрез стрес ЕхоКГ може да открие ранна систолна и диастолна дисфункция [51]. Допълнително в диагнозата на сърдечното увреждане може да влязат и деформационните методики, но на този етап няма достатъчно данни при циротиците.

Сърдечният тропонин I е специфичен маркер за увреждане на миокарда, включително и при пациентите с цироза [52]. Мозъчният натриуретичен пептид (BNP) и неговите прохормони, които се произвеждат в резултат на обемно обременяване, се счита за ранен маркер за циротична КМП [53].

При циротична КМП – ЯМР с късно гадолиниево усилване показва дифузно разпределение в миокарда с картината на миокардит [54].

Единственото ефективно лечение, което възстановява систолната и диастолната дисфункция и удължения QT интервал при циротична КМП е ЧТ. Въпреки това, има много съобщения за сърдечни усложнения и смъртни случаи при такива трансплантирани пациенти. Предоперативната левокамерна дисфункция не е абсолютно противопоказание за ЧТ, но е рисков фактор за периоперативни сърдечно-съдови усложнения. През целия периоперативен период трябва да се прилага оптимална медикаментозна терапия за СН, освен ако няма противопоказания като хипотония или бъбречна недостатъчност [46].

Клапни пороци и други причини за СН. Много важно при циротиците е разграничаването на циротичната КМП от други причини за СН – АХ, КАБ, алкохолна КМП, сърдечно засягане при хемохроматоза, други дилатативни и хипертрофични КМП, значими клапни пороци. Техните основни механизми, отговорни за структурните и функционални сърдечни нарушения, са патофизиологично и клинично различни. Така алкохолна КМП може да се наблюдава при алкохолно чернодробно заболяване, но за нея е характерно обратно развитие след спиране на алкохолната употреба. При хемохроматоза или бета-таласемия с много хемотрансфузии се натрупва желязо в черния дроб и в миокарда, като сърдечното засягане се среща при по-напреднало чернодробно заболяване. За количественото отчитане на отлагането на желязо може да се използва специална ЯМР техника “T2-star”, при която стойности на T2* <20 ms са свързани с MELD >25 и систолна дисфункция, а T2* <15 ms предсказват развитието на СН [55].

Наличието на ЛК хипертрофия и хипердинамична циркулация в крайния стадий на чернодробно заболяване може да доведе до сигнификантна динамична обструкция на изходния тракт на ЛК. Такива пациенти могат да бъдат с лош толеранс към хемодинамичен стрес, в това число и ЧТ. Това състояние не е абсолютно противопоказание за ЧТ, но изисква повишено внимание [49].

Приблизително при 28% от кандидатите за ЧТ се установява митрална регургитация, трикуспидална регургитация или и двете. При тези пациенти интраоперативният сърдечен дебит често се увеличава и системното съдово съпротивление значително намалява, което води до зачестяване на интраоперативната хипотония, изискваща вазопресорна подкрепа. Доказателствата за влияние на митралната и трикуспидалната ретургитация върху резултатите от ЧТ са противоречиви. Значение по-скоро има наличието на съпътстваща СН. Аортната стеноза може да компрометира миокардната перфузия и да доведе до исхемия и животозастрашаващи аритмии. Има оскъдни данни за успешна ЧТ при пациенти с тежка аортна стеноза и за транскатетърна смяна на аортна клапа при умерена по тежест чернодробна цироза (среден MELD 11). Смята се че, асимптоматична лека до умерена аортна стеноза не е противопоказание за ЧТ, но тежката аортна стеноза е свързана с потенциалната смъртност и смяната на клапата трябва да предшества ЧТ [38, 56].

ПЕРИКАРДЕН ИЗЛИВ

Наличието на перикарден излив при пациентите в краен стадий на чернодробно заболяване се свързва с инфекция с хепатит С, криоглобулинемия, асцит (хепатохидро-перикард). Перикарден излив може да се появи и след ЧТ. Оценката на количеството и хемодинамичната значимост на перикардната течност става чрез ЕхоКГ. Най-големият проблем при циротиците е, че признаците на застрашаваща перикардна тампонада може да се маскират от наличието на ПОПХ, поради повишените десностранни налягания, които забавят или намаляват колапса на десните кухини. При хемодинамично значим перикарден излив трябва да се направи перикардиоцентеза или перикарден прозорец преди или по време на ЧТ. При установен веднъж перикарден излив ЕхоКГ трябва да се повтаря периодично, защото съществува риск от рецидиви [57, 58].

РИТЪМНИ НАРУШЕНИЯ

Най-важните рискови фактори за аритмии при циротиците са наличието на циротична КМП, ремоделиране на сърдечните йонни канали, електролитен дисбаланс, нарушена автономна функция, хепаторенален синдром, метаболитни аномалии, напреднала възраст, възпалителен синдром и съпътстващи заболявания. Въздействието на предшестващите аритмии върху резултатите от ЧТ е несигурно. Преди са смятани като предиктори на периоперативни усложнения и по-лоши резултати. По-нататък преобладава схващането, че връзката се дължи по-скоро на тежестта на сърдечната патология [38, 59].

Най-честата аритмия при кандидатите за ЧТ е предсърдното мъждене – 1% до 6% [60]. Пациентите с алкохолна цироза са изложени на повишен риск за предсърдно мъждене, ако имат увеличено ляво предсърдие [61]. Неалкохолната стеатоза също е свързана с по-голям риск за предсърдно мъждене въз основа на мета-анализ на 5 проучвания (обединен RR 2.06; 95% CI 1.10-3.85) [62]. Пациентите с предшестващо предсърдно мъждене имат повишени интраоперативни и следоперативни сърдечно-съдови усложнения, дисфункция на присадката и смъртност. Когато се установи това ритъмно нарушение по време на предоперативната оценка, усилията трябва да бъдат насочени към идентифициране на друга сърдечна патология [38, 60]. Не съществуват насоки за тромбоемболична профилактика за предсърдно мъждене при пациенти в краен стадий на чернодробно заболяване. Пациентите с цироза имат повишен риск

както за исхемичен инсулт, така и за кървене, в това число вътречерепен кръвоизлив и голямо гастроинтестинално кървене. Ефикасността на не-витамин К антагонистите (НОАК) (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) и витамин К антагонистите (warfarin) е подобна, но има значително по-нисък риск от голямо кървене и гастроинтестинално кървене в групата на НОАК. Няма обаче, достатъчно доказателства, които да подсказват кой НОАК трябва да бъде предпочитан в тази популация. Никой НОАК не се препоръчва при цироза клас С по Child-Pugh. Само apixaban и dabigatran се препоръчват за предпазлива употреба, без коригиране на дозата при клас В [63, 64]. Започването и изборът на антикоагулантно лечение трябва да се основава на внимателен баланс между ползите и рисковете. Правилата за периоперативно поведение при прием на орални антикоагуланти следват общоприетите. Важен момент е прекъсването на антикоагулантното лечение при нужда от оперативно лечение или при голямо кървене. Idarucizumab е моноклонално антитяло, което бързо и напълно неутрализира активността на dabigatran [65]. Andexanet е одобрен от FDA през 2018 г. като антидот на apixaban и rivaroxaban, но все още не е широко достъпен [66]. Ако не е наличен специфичен антидот, може да се използва фактор 4 протромбинов комплекс концентрат за бързо неутрализиране на активността на Ха инхибиторите, въпреки че се отбелязва повишен риск от потенциални ранни тромботични инциденти [67]. Предсърдното мъждене не е противопоказание за ЧТ, но преди това трябва да бъде осъществен добър антиаритмичен контрол или при невъзможност за задържане на ритъма добър контрол на камерната честота.

НЕИНВАЗИВНИ ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛИ

Създадени са няколко предиктивни модели с добра статистическа значимост (табл. 6) [25, 68, 69]. Въпреки това, все още никой от тях не е широко използван. Такъв е рисковият сбор Cardiovascular Risk in Orthotopic Liver Transplantation (CAR-OLT), който е наличен online (http://car-olt.us), но той е определен от кохорта от един трансплантационен център и все още не е валидиран външно [69].

ПРОУЧВАНЕ, ГОДИНА	БРОЙ ПАЦИЕНТИ	ВКЛЮЧЕНИ ВАРИАБИЛНИ	ИЗХОД СЛЕД ЧТ	РЕФЕРЕНТНИ СТОЙНОСТИ	С-СТАТИСТИКА
Umphrey et al., 2008 [25]	157	Максимално достигната честота по време на добутаминов стрес ЕхоКГ, MELD	СС събития в първите 4 мес.	Положителен сбор > 0	--
Josefsson et al., 2014 [68]	202	Възраст >52, влошена бъбречна функция, удължен QTc интервал	СС събития в рамките на 3 мес. и в рамките на 1 г.	Нисък риск (0 точки), Много висок риск (3 точки)	0.73 0.75
VanWagner et al., 2017 [69]	1024	CAR-OLT Възраст, раса, пол, образование, трудова заетост, захарен диабет, СН, хепатоцелуларен карцином, ПМ, ПАХ, АХ, зависимост от вентилация по време на ЧТ	1-годишна СС смъртност и големи СС усложнения	< 5% оптимално, ≥ 45% много високо	0.78

CAR-OLT – Cardiovascular Risk in Orthotopic Liver Transplantation; MELD – Model for End-Stage Liver Disease; АХ – артериална хипертония; ПАХ – пулмонална артериална хипертония; ПМ - предсърдно мъждене; СН – сърдечна недостатъчност; СС – сърдечно-съдов; ЧТ – чернодробна трансплантация;

ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА ОЦЕНКА НА КАНДИДАТИТЕ ЗА ЧТ

След обобщение на методите за скрининг преди ЧТ може са се определят няколко стъпки на оценка и съпътстващо поведение:

Стъпка 1: Търсене на КАБ

След внимателно снета анамнеза и преглед се оценяват традиционните рисковите фактори (пол, възраст, фамилна обремененост, тютюнопушене, затлъстяване, АХ, дислипидемия, захарен диабет, ЛК хипертрофия) и рисковите фактори, свързани с етиологията на цирозата (неалкохолна чернодробна мастна болест, хепатит С), както и PTP (определена от възраст, пол и естество на симптомите). При PTP >15% и при ≥ 3 рискови фактора се провеждат неинвазивни тестове за търсене на КАБ с предимство на образните стрес тестове (основно добутаминова стрес ЕхоКГ, последвана от миокардна перфузионна сцинтиграфия, коронарен калциев скор или КТА). След това се определя клиничната вероятност за КАБ (съобразно PTP заедно с наличието на исхемични ЕКГ промени, ЕхоКГ данни за ЛК дисфункция, патологичен стрес тест, висок коронарен калциев скор).

При висока клинична вероятност и индикатори за висок риск от неинвазивните изследвания, в това число положителен неинвазивен тест, анамнеза за КАБ, ЛКФИ <50%, дългогодишен захарен диабет тип 2, съпътстващо увреждане на таргентните органи, се провежда СКАГ. При установяване на сигнификантни коронарни стенози, пациентите подлежат на реваскуларизация преди ЧТ. Абсолютно противопоказание за ЧТ е нереваскуларизирана обструктивна тежка многосъдова КАБ.

Стъпка 2: Търсене на ПОПХ и ХПС

Трябва да се разграничи ХПС от ПОПХ. Диагнозата ХПС се основава на пулсоксиметрия (прагова стойност на SPO_2 <96%), кръвно-газов анализ, спирометрия и контрастна ЕхоКГ с физиологичен разтвор (тест с балончета). Тези пациенти може да имат леко повишено mPAP. При подозрение (въз основа на КТ) за директна артериовенозна комуникация, която би подлежала на емболизация, се извършва пулмонална ангиография. Циротиците с ХПС получават по-висок приоритет за ЧТ.

ПОПХ се определя като увеличаване на mPAP > 25 mmHg с нормално PWCP и PVR > 240 dyn/s/cm^{-5} в условията на портална хипертония. При повишено mPAP и систолно налягане в дясна камера ≥ 45

◄

Таблица 6.

Предиктивни модели за сърдечно-съдова болестност и смъртност след ЧТ

mmHg и белези на деснокамерна систолна дисфункция от ЕхоКГ е необходима дясна сърдечна катетеризация. Леката ПОПХ (mPAP = 25-34 mmHg) не е голямо противопоказание за ЧТ, докато умерената и тежката (mPAP ≥ 35 mmHg) е абсолютно противопоказание и изисква лечение с вазодилататори за намаляване на белодробното артериално налягане.

Стъпка 3: Търсене на циротична КМП, значими клапни пороци и СН

Извършва се чрез ЕхоКГ, ЕКГ и лабораторни биомаркери. От ЕКГ може да се регистрира удължаване на QTc интервала >440 ms. При установяването му трябва да се търсят и коригират обратимите причини. С ЕхоКГ се търсят данни за систолна и диастолна дисфункция на двете камери и значими клапни пороци. В някои случаи в помощ може да бъде и ЯМР. Най-ранният и най-чест белег за циротична КМП е диастолната дисфункция първа степен. Повишеният тропонин и натриуретични пептиди са част от подкрепящите критерии за циротична КМП, но може да бъдат белег за всяко сърдечно засягане и СН. Предоперативната левокамерна дисфункция не е абсолютно противопоказание за ЧТ, но е рисков фактор за периоперативни сърдечно-съдови усложнения. При циротична КМП ЧТ е единственото ефективно лечение, което възстановява сърдечната функция, въпреки повишения оперативен риск. Повишено внимание изисква динамичната обструкция на ЛК изходен тракт. Митралната и трикуспидалната регургитация не повлияват съществено оперативния риск. Асимптоматичната лека до умерена аортна стеноза не е противопоказание за ЧТ, но тежката аортна стеноза е свързана с потенциалната смъртност и смяната на клапата трябва да предшества ЧТ. Лечението на СН трябва да продължи през целия предоперативен период.

Стъпка 4: Търсене на перикарден излив

Открива се чрез ЕхоКГ. При хемодинамично значим перикарден излив трябва да се направи перикардиоцентеза или перикарден прозорец преди или по време на ЧТ. При установен веднъж перикарден излив ЕхоКГ трябва да се повтаря периодично, поради риск от рецидиви.

Стъпка 5: Оценка на ритъмно-проводни нарушения

Най-честото ритъмно нарушение е предсърдното мъждене. То не е противопоказание за извършване на ЧТ, въпреки че е свързано с повишени интраоперативни и следоперативни сърдечно-съдови усложнения. Поведението при това ритъмно нарушение следва общите препоръки. Провеждането на антикоагулантна терапия трябва да бъде базирано на внимателен баланс между рисковете и ползите, поради едновременно повишените рискове от тромбоза и кървене. Трябва да се съобрази и наличността на антидоти при нужда от спешно провеждане на оперативната интервенция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентите с краен стадий на хронично черно-дробно състояние са изложени на повишен сърдечно-съдов риск в сравнение с общата популация. Той е свързан с наличието на традиционни и нетрадиционни сърдечни рискови фактори, включително променената сърдечно-съдова физиология при циротиците. Предтрансплантационната оценка включва различни стратегии за скрининг и определяне на прогнозата, целящи да идентифицират КАБ, СН, циротична КМП, портопулмонална хипертония и хепатопулмонален синдром, перикарден излив и ритъмно-проводни нарушения. Системният подход за оценка на предоперативния сърдечен риск при кандидатите за ЧТ може да бъде полезен за оптимизиране на резултатите след ЧТ и за избягване на ненужна ЧТ.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Donovan RJ, Choi C, Ali A, et al. Perioperative Cardiovascular Evaluation for Orthotopic Liver Transplantation. Dig Dis Sci. 2017;62(1):26-34.
2. An J, Shim JH, Kim SO, et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study. Circulation. 2014;130:1353-1362.
3. Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, et al. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. Dig Dis Sci. 2010;55:467-475.
4. Josefsson A, Fu M, Bjornsson E, et al. Pre-transplant renal impairment predicts posttransplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. Transplantation. 2014;98:107-114.
5. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. Gut. 2019.
6. Patel SS, Nabi E, Guzman L, et al. Coronary artery disease in decompensated patients undergoing liver transplantation evaluation. Liver Transpl. 2018;24:333-342.
7. Kadayifci A, Tan V, Ursell PC, et al. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: a comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. J Hepatol. 2008;49:595-599.
8. Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. Hepatol Commun. 2018;2:376-392.
9. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2017;11 Suppl 1:S209-S216.
10. Patel S, Kiefer TL, Ahmed A, et al. Comparison of the frequency of coronary artery disease in alcohol-related versus non-alcohol-related endstage liver disease. Am J Cardiol. 2011;108:1552-1555.
11. Lee KK, Stelzle D, Bing R, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:794-804.
12. Konerman MA, Fritze D, Weinberg RL, et al. Incidence of and Risk Assessment for Adverse Cardiovascular Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review. Transplantation. 2017;101:1645-1657.
13. Wray C, Scovotti JC, Tobis J, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. Am J Transplant. 2013;13:184-191.
14. Skaro AI, Gallon LG, Lyuksemburg V, et al. The impact of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016;17:875-885.
15. Knuuti J, Wijns W, Saraste D, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)European Heart Journal, 2019, 00,1-71.

16. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. Circulation. 2012;126:617-663.
17. Alexander S, Teshome M, Patel H, et al. The diagnostic and prognostic utility of risk factors defined by the AHA/ACCF on the evaluation of cardiac disease in liver transplantation candidates. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19:102.
18. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology. 2014;59:1144-1165.
19. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;130:2215-2245.
20. Plotkin JS, Benitez RM, Kuo PC, et al. Dobutamine stress echocardiography for preoperative cardiac risk stratification in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Liver Transpl Surg. 1998;4:253-257.
21. Nguyen P, Plotkin J, Fishbein TM, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a pooled analysis of accuracy, perioperative and long term cardiovascular prognosis. Int J Cardiovasc Imaging. 2013;29:1741-1748.
22. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study, Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017;18(2):195-202.
23. Rudzinski W, Waller AH, Prasad A, et al. New index for assessing the chronotropic response in patients with end-stage liver disease who are undergoing dobutamine stress echocardiography. Liver Transpl. 2012;18:355-360.
24. Harinstein ME, Flaherty JD, Ansari AH, et al. Predictive value of dobutamine stress echocardiography for coronary artery disease detection in liver transplant candidates. Am J Transplant. 2008;8:1523-1528.
25. Umphrey LG, Hurst RT, Eleid MF, et al. Preoperative dobutamine stress echocardiographic findings and subsequent short-term adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation. Liver Transpl. 2008;14:886-892.
26. Baibhav B, Mahabir CA, Xie F, et al. Predictive Value of Dobutamine Stress Perfusion Echocardiography in Contemporary End-Stage Liver Disease. J Am Heart Assoc. 2017;6.
27. Davidson CJ, Gheorghiade M, Flaherty JD, et al. Predictive value of stress myocardial perfusion imaging in liver transplant candidates. Am J Cardiol. 2002;89:359-360.
28. Bhutani S, Tobis J, Gevorgyan R, et al. Accuracy of stress myocardial perfusion imaging to diagnose coronary artery disease in end stage liver disease patients. Am J Cardiol. 2013;111:1057-1061.
29. Senzolo M, Bassanello M, Graziotto A, et al. Microvascular autonomic dysfunction may justify false-positive stress myocardial perfusion imaging in patients with liver cirrhosis undergoing liver transplantation. Transplant Proc. 2008;40:1916-1917.
30. Adamson PA & Newby DE. Non-invasive imaging of the coronary arteries. European Heart Journal, 2019, 40, 2444-2454.
31. Kemmer N, Case J, Chandna S, et al. The role of coronary calcium score in the risk assessment of liver transplant candidates. Transplant Proc. 2014;46:230-233.
32. Hogan BJ, Gonsalkorala E, Heneghan MA. Evaluation of coronary artery disease in potential liver transplant recipients. Liver Transpl. 2017;23(3):386-395.
33. Cassagneau P, Jacquier A, Giorgi R, et al. Prognostic value of preoperative coronary computed tomography angiography in patients treated by orthotopic liver transplantation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24:558-562.
34. Poulin MF, Chan EY, Doukky R. Coronary Computed Tomographic Angiography in the Evaluation of Liver Transplant Candidates. Angiology. 2015;66:803-810.
35. Di Leo G, Fisci E, Secchi F, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for detection of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol, 2016, 26, 3706-3718.
36. Dimitroglou Y, Aggeli C, Alexopoulou A, et al. Cardiac Imaging in Liver Transplantation Candidates: Current Knowledge and Future Perspectives. J Clin Med. 2019 Dec 3;8(12):2132.
37. Reddy ST, Thai NL, Oliva J, et al. Cardio-hepatic risk assessment by CMR imaging in liver transplant candidates. Clin. Transplant. 2018, 32, e13229.
38. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. Am J Transplant. 2018;18:30-42.
39. Maddur H, Bourdillon PD, Liangpunsakul S, et al. Role of cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the preoperative assessment and management of patients before orthotopic liver transplantation. Liver Transpl. 2014;20:664-672.
40. Rugina M, Predescu L, S´l´gean M et al. Pre-liver transplantation cardiac assessment. Chirurgia, 2012, 107. 283-90.
41. Giuscr S, Jinga M, Jurcue C, et al. Portopulmonary hypertension: from diagnosis to treatment. Eur J Intern Med. 2011; 22(5):441-7.
42. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 2019, 53.
43. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. Am J Transplant. 2008;8(11):2445-53.
44. Martнnez-Palli G, Taura P, Balust J, et al. Liver transplantation in high-risk patients: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Transplant Proc. 2005;37(9):3861-4.
45. Carvalho MVH, Kroll PC, Kroll RTM, Carvalho VN. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. Braz J Med Biol Res. 2019 Feb 14;52(2):e7809.
46. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Moller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11:177-186.
47. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. Eur Heart J. 2013;34:2804-2811.
48. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relation-ship with etiology and severity of liver disease, mortality andliver transplantation. Liver Int. 2003;23(4):243-8.
49. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate, J Am Coll Cardiol. 2011;58(3):223-31.
50. Stundiene I, Sarnelyte J, Norkute A, et al. Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: Systematic review. World J. Gastroenterol. 2019, 25, 4779-4795.
51. Licata A, Novo G, Colomba D, et al. Cardiac involvement in patients with cirrhosis: a focus on clinical features and diagnosis. J Cardiovasc Med. 2016;17:26-36.
52. Pateron D, Bane P, Laperche T, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. Hepatology. 1999;29:640-643.
53. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardimyopathy in cirrhosis? Clin Sci. 2001;101:621-628.
54. Lossnitzer D, Steen H, Zahn A, et al. Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in patients with cirrhosis. J Cardiovasc Magn Reson. 2010;12:47.
55. Lewin SM, Kallianos K, Nevah MI, et al. Cardiac MRI T2* in Liver Transplant Candidates. Transplant. Direct 2018, 4, e363.
56. Shah AM, Ogbara J, Herrmann HC, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with chronic liver disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;86(5):888894.
57. Cheung TK, Tam W, Bartholomeusz D, et al. Hepatic hydropericardium. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19(1):109-12.
58. Nikolaidis LA, Azzouz M, Friedlander L, et al. Hepatitis C virus-associated pericardial effusion and tamponade in a liver transplant recipient. Can J Cardiol.2004;20(7):719-21.
59. Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis. World J Hepatol. 2015;7(4):662-672.
60. Bargehr J, Trejo-Gutierrez JF, Patel T, et al. Preexisting atrial fibril-lation and cardiac complications after liver transplantation. Liver Transpl. 2015;21(3):314-320.
61. McManus DD, Yin X, Gladstone R, et al. Alcohol Consumption, Left Atrial Diameter, and Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2016;5.
62. Wijarnpreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, et al. The

association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017;41:525-532.
63. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver Cirrhosis in Patients With Atrial Fibrillation: Would Oral Anticoagulation Have a Net Clinical Benefit for Stroke Prevention? J Am Heart Assoc. 2017;6.
64. Lee HF, Chan YH, Chang SH, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant and Warfarin in Cirrhotic Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011112.
65. Van der Wall SJ, Lopes RD, Aisenberg J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal in the Management of Patients With Gastrointestinal Bleeding. Circulation. 2019;139:748-756.
66. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2019;380:1326-1335.
67. Tao J, Bukanova EN, Akhtar S. Safety of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for emergent reversal of factor Xa inhibitors. J Intensive Care. 2018;6:34.
68. Josefsson A, Fu M, Bjornsson E, et al. Pre-transplant renal impairment predicts posttransplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. Transplantation. 2014;98:107-114.
69.VanWagner LB, Ning H, Whitsett M, et al. A point-based prediction model for cardiovascular risk in orthotopic liver transplantation: The CAR-OLT score. Hepatology. 2017;66:1968-1979.

ТЕХНИКИ ЗА ДЕКОМПРЕСИЯ И СТАБИЛИЗАЦИЯ НА ГРЪБНАЧНИЯ СТЪЛБ: КОРПОДЕЗА И ДОРЗАЛНИ ФИКСАЦИИ

Орлин Павлов

Department of Neurosurgery, Klinikum Fulda, Germany

TECHNIQUES FOR SPINAL DECOMPRESSION AND STABILIZATION: CORPODESIS AND DORSAL FIXATION PROCEDURES

Orlin Pavlov

Department of Neurosurgery, Klinikum Fulda, Germany

РЕЗЮМЕ

Различните типове патологични процеси, засягащи гръбначния стълб, могат да бъде третирани с различни оперативни техники. Хирургичният подход при травматичните лезии, които причиняват биомеханична нестабилност на засегнатия сегмент, е подчинен на възстановяването на стабилността с или без декомпресия на medulla spinalis. Дегенеративни процеси в цервикалния отдел могат бъдат отстранени както и с вентрални декомпресия с фузия, така и с дорзални техники за декомпресия и стабилизация. Туморните и възпалителните процеси налагат в повечето случаи декомпресия на засегнатия сегмент и дорзална и или вентрална стабилизация.

Със задълбочаването на разбирането на точната биомеханика на гръбначния стълб, индикациите за корпектомия и последваща циркумферентна реконструкция на гръбначния сегмент, се разширяват. В това отношение и придружаващата патология на пациента-m. Bechterew, остеопения, остеопороза, m. Parkinson играе ключова роля. Парадигмата за минимално инвазивни процедури при тези пациенти сеизмества към извършването на ектензвини 360° реконструкции на гръбначния стълб. Новите техники за спинална навигация (C-Arm, O-Arm, Robotic Assisted Surgery) подобряват в значителна степен прецизността на дорзалната стабилизация, намаляват оперативното време и намаляват риска от хирургична ревизия.

Ключови думи: *гръбнак, ламинектомия, контузии на гръбначния стълб, гръбначен стълб, спондилит, гръбначен мозък, спондилодезия*

SUMMARY

The different spinal pathologies could be treated throughout a various method of surgical techniques. The surgical procedures in traumatic lesions, which are causing a spinal segmental instability, aim to restore the biomechanical properties of the spinal, with or with decompression of the spinal canal. Degenerative pathologies in the cervical spine are treated through a ventral approach with decompression and stabilization or through a dorsal approach, decompression and stabilization with screws-rods. Tumors and inflammatory pathologies require in most cases a decompression, followed by a dorsal stabilization. In some cases, a ventral reconstruction of the spinal segment could be necessary.

The deeper understanding of the spinal biomechanical properties has led to an increase interests in the circumferential reconstruction techniques of the spine. The co-morbidities of the patients, such as m. Bechterew, osteoporosis, osteopenia and m. Parkinson, play a crucial role. The paradigm for minimally invasive procedures shifts towards more extensive 360° reconstruction techniques of the spine. The new techniques for spinal navigation (C-Arm, O-Arm, Ro-

botic Assisted Surgery) improve the position of the screws and thus reduce the operative time and the risk for revisio

Keywords: *spine, laminectomy, spinal injuries, spinal column, spondylitis, spinal cord, spinal fusion, spondylodesis*

АНАТОМИЯ И ОСНОВИ НА БИОМЕХАНИКАТА НА ГРЪБНАЧНИЯ СТЪЛБ

Гръбначният стълб е изграден от шиен, торакален, лумбален и сакралния сегмент. Тези отдели определят и основните му функции, а именно – опорна, защитна и двигателна. Гръбнакът е съставен от прешлени и вертебрални дискове. Прешлените се свързват един с друг чрез две фасетни ставни капсули и интервертебрален диск помежду им. Фасетните стави изпълняват основна функция, като опеределят посоката и амплитудата на движения в различните равнини [1]. Фасетните стави в цервикалният отдел са ориентиран и в коронарната равнина, позволяващи флексия, екстензия и ротация, за разлика от фасетните стави в лумбалният отдел, които са ориентирани в сагиталната равнина, не позволяващи ротацията, запазвайки флексията и екстензията [1].

Интервертебралният диск се състои от nucleus pulposus и annulus fibrosus. Nucleus pulposus от своя страна е хидростатична структура, състояща се от агрекан-протеогликан и матрикс от колаген тип II и еластин. Annulus fibrosus е съставен от 15 до 25 концентрични ламели, разположени около nucleus pulposus. Всяка една ламена е изградена от колаген тип I и е ориентирана на ±30 градуса в хоризонталната равнина. [2]. Интервертебралният диск, заедно с фасетните капсули и телата на прешлените са основният товар, носещ сегмент на гръбначният стълб (load bearing segment)[2].

Два един до друг, лежащи прешлена, заедно с помежу лежащият им вертебрален диск, формират функционална гръбначна единица (ФГЕ) (functional spinal unit- FSU). В торакалния отдел се включват и костовертебралните стави. [3] Гръбаначният стълб може да бъде разгледан като последователно свързани ФГЕ.

Всяка една ФГЕ може да бъде подложена от своя страна на дегенеративни [4], туморни [5], възпалителни и травматични [6] процеси. В зависимост от тежеста на патологичния процес, биомеханиката на гръбначния стълб може да бъде променена и да възникне нестабилност на гръбначния стълб, без или комбинирана със стеноза на нивото на съответния сегмент.

ТЕХНИКИ ЗА СТАБИЛИЗАЦИЯ

1. Дорзална спинална инструментация и спинална фузия

Двете техники често пъти се използват заедно. Под термина спинална инструментация се разбира хирургичното поставяне на импланти (винтове, платки, спейсъри) в прешлените, в ламината на прешлена, между ламините на прешлените, в межупрешленовото пространство и между processus spinosi. Инструментацията може да бъде осъществена чрез дорзален, вентрален, латерален или комбиниран вентро-дорзален или дорзо-вентрален в зависимост от патологията, която трябва да бъде адресирана. Поставянето на педикуларни винтове може да бъде извършено под рентгенов контрол, със спинална навигация (Ц-рамо или О-рамо) или робот-асистирано. За оптимално положение на поставените винтове в тораколулмбалния отдел се използва класификацията предложена от Wray et al., която разделя зоните на положение на винта спрямо педикула от A до D. [7] Зони A и B се разглеждат като оптимални зони за положението на винтовете, зони C и D за субоптимални. Поставянето на педикуларни винтове под рентгенов контрол крие риска за субоптимална позиция на винтовете – между 10% и 50% [8]. С новите техники за спинална навигация, независимо дали с Ц-рамо с интегриран софтуер за навигация или с О-рамо, рискът за субоптимална локализация е значително минимиран – между 1.3% и 12% [9].

Под спинална фузия се разбира използването на костен графт (ало- или автограф), за да се постигне образуването на костна маса между две срещуположни костни повърхности. Bone morphologic proteins (BMP) принадлежат към суперфамилията на transforming growth factor-beta и представляват мултифункционални растежни фактори [10]. Понастоящем за клинична употреба са разрешени BMP 2 и BMP 7. Двата растежни фактора ускоряват и повишават нивото на фузия [11].

2. Вентрална инструментация и фузия

При предимно вентрално разположена патология – шийна дискова херния, вентрален епидурален абсцес, стеноза на гръбначния канал в шиийния отдел, вентрално разположени тумори на гръбначния стълб и травми е необходимо извършването на вентрална фузия с декомпресия на гръбначния канал със или без инструментация.

За постигането на вентрална фузия се използват следните техники:

1. Костен ало- или автограф;
2. Кейджове – Титаниеви или PEEK, кейдж тип изкуствен диск, разширяеми кейджове (expandable cages);
3. Палакос пломби;
4. Комбинирани техники – комбинация от горепосочените техники.

Целите на операцията определят оперативната техника: декомпресия на гръбначния стълб, стабилизация на гръбнака, възстановяване на лордозата/кифозата на гръбнака. При взимането на решение, коя оперативна техника е най-подходяща за даден пациент, трябва да се вземат под внимание няколко фактора: подлежатата

патология, анамнезата на пациента, клиничната картина, придружаващи заболявания (остеопороза, m. Bechterew, DISH) и не на последно място опита на хирурга [12].

3. Декомпресивни техники на гръбначния канал

В този разел ще бъдат разгледани отделните техники за постигане на декомпресия на medulla spinalis и нервните коренчета без да се разглеждат допълните техники за стабилизация.

3.1. Цервикален отдел

3.1.1. Ламинектомия и Ламинопластика

В зората на неврохирургията всички патологии, които се намират в шийния отдел, подлежат на ламиектомия или ламиектомия. Mixter et al. публикуват през 1934 техните резултати при 19 пациенти с цервикални дискови херния. Като метод за постигане на декомпресия, авторите използват ламинектомия. Впоследствие, тази техника еволюира към минимално инвазивни техники – key-hole foraminotomy и различни техники за ламинопластика, като първата може да бъде извършена ендоскопски или отворено.

В съвременната неврохирургия, основните индикации за ламинектомия са едноетажни или многоетажни стенози на гръбначния канал и осификация на задния лонгитудинален лигамент, който често клинично се изявава като миелопатия или радикуломиелопатия [13]. Индикациите за извършване само на ламиектомия, без допълнителна инструментация или фузия, остават редки, поради риска от възникване на кифоза, която от своя страна може да доведе до прогресия на миелорадикулопатията или механичната болка при пациента. [14] Поради тази причина, ламинектомията бива комбинирана с дорзална стабилизация (quality of evidence, Class III; strength of recomendation, D) [15]. Освен запазване на биомеханиката на шийния отдел, чрез комбинирането на ламинектомия с инструментация се повлява и неврологичната симптоматика на пациентите.

Съществуват различни техники за ламинопластика. Ламинопластиката има съществени предимства пред конвенционалната ламинектомия: запазва биомеханичната стабилност на гръбначния стълб, намалява риска от рестеноза, причинена от цикатрикс (т.нар. laminectomy membrane0) и повлява аксиалната болка в шийния сегмент [1].

Първата техника за ламинопластика представлява модификация на техниката на Кирита (Kirita) за ламиноектомия. При тази техника ламината се изтънява в средна линия. Втората стъпка е изтъняването на ламината, близо до педикула, след което двете половини на ламината биват обърнати нагоре.

Базирана на тази техника, Oyama et al. разработват Z-ламинопластика (Z-laminoplasty). След изтъняването на ламината Z-образно, тя се отваря, като централните зони биват реконструирани посредством шев или метални платки за постигане на декомпресия на гръбначния канал. При техниката на Tsuji, ламините се отсраняват, заедно с лигаментите, като се оставят да лежат свободно върху medulla spinalis.

В еволюцията на ламинопластиката възникват ламинопластика тип отворена врата (Open-door laminoplasty) и тип двойна врата (double door laminoplasty). Hirabayashi et al. описват за първи път ламинопластика тип отворена врата. При тази техника ламината от двете страни се изтънява в областта на съединяването на ламината с педикула. От едната страна ламината се изтънява до последващия жълт лигамент (lig. flavum). От същата страна лигаментите биват премахнати, така че целият комплекс може да бъде ротиран, чрез което се постига декомпресия на гръбначния канал. В края на процедурата, повдигната страна бива фиксирана върху шиините прешлени чрез титаниеви пластини. Kurokawa et al. разработва ламинопластика тип двойна врата (double door laminoplasty, French window, French-door laminoplasty). При тази техника processus spinosus се разделя по средата. Втората стъпка е изтъняване на ламината билатерално и последващото повдигане на целия сегмент и фиксация чрез титаниеви пластини [16]. Съществуват редица модификации на изброените техники, при които вместо титаниеви пластини могат да бъдат използвани ало-/авографтове, керамични кейджове и спейсъри.

3.1.2. Задна фораминотомия

Задната фораминотомия за първи път е разработена от Фрикхолм (Frykholm) и усъвършенствана от Сковил (Scoville). Латерално разположени патологични процеси, като фораминална стеноза и латерална дискова херния, могат да бъдат хирургично отстранени чрез тази техника. Литературните данни показват успех на техниката между 90% до 98% при строги индикации. Предимство на тази техника за декомпресия е запазването на стабилността и мобилността на дадения гръбначен сегмент [13]. Лимитиращ фактор при декомпресията е медиалната ставна капсула. При над 50% премахната ставна капсула, съществува риск от развитие на нестабилност на сегмента. Комбинирани ендоскопски-микрохирургични техники представляват алтернативен метод за извършване на процедурата.

3.1.3. Вентрална дисектомия, Артродеза и артропластика

Вентралната цервикална дискектомия (anterior cervical discectomy – ACD) за първи път е описана независимо от Cloward и от Smith и Robinson преди повече от 50 години. [13] Общото между тези техники е вентралният достъп, който носи специфични рискове-пареза на n.reccurens, травми на езофага и мозъчни инсулти.

ACD е била за първи път представена от Cloward през 1958. ACD е ефикасен метод за декомпресия на medulla spinalis и нервните коренчета при

дискова патология и спондилоза. Въпреки че фузията често бива включена като част от тази оперативна техника, Sonntag остава един от привържениците на тази техника в оригиналния й вид. Като аргумент посочва, че по този начин се избягват всички компликации, свързани с костния граф [17]. Haden et al. провеждат проспективно кохортно проучване, за да проследят възможната връзка между загубата на височина на диска, гръбначното подреждане (alligment) при 140 пациенти след ACD без граф. След минимум от 12 месеца, не можа да бъде оставена връзка между загубата на височина на диска и тази оперативна процедура. При 71 пацеинти е била наблюдавана загуба на цервикална лордоза и при 61 възниква сегментална кифоза [13, 18].

Вентралната дисектомия с фузия (anterior discectomy with fusion-ACDF) претърпява огромно развитие межу 1993 и 2003. Cloward за първи път използва алограф за цервикална фузия. ACDF за дегенеративна патология показва по-добър клиничен изход и по-висока тенденция към фузия, когато се използва автограф, в сравнение с алограф [19]. С използването на алографтове, възможните компликации, свързани с вземането на автограф, биват елиминирани. Полиметил метакрилат (Polymethy methcrylate PMMA) започва да се използва като материал за изготвяне на алографтове за дегенеративни заболявания на гръбначния стълб през 1960 г. Различни други материали биват също използвани за алографтове: керамични (хидриксиапатит и триклациевофосфатни)[20], карбонови кейджове [21], титаниеви кейджове [22] и полиетереетеркетонови (PEEK) кейджове [23], биорезорбируеми кейджове [24]. Тези кейджове не само показват различия в своя дизайн, но и техните биомеханични своиства [13]. Така например, при керамичните кейджове, често се използват остеоиндуктивни субстанции като BMP, за да се постигне фузия [25].

Вентрална дискектомия с фузия и поставяне на планка (ventral discectomy with fusion and plating – ACDF with plating) е представена като техника за лечение на травматична нестабилност на цервикалния отдел през 60-те години. Използването на планка като допълнителна вътрешна фиксация повишава нивото на фузия и запазва/или възстановява нормалната лордоза на сегмента.

Цервикална атропластика е алтернатива на гореспоменатите техники, с цел намаляване риска за възникване на дегенерация на прилежащия сегмент (adjacent segment degeneration-ASD). При тази техника се използват изкуствени дискове, които целят да запазят физиологичния обем на движения. Възникването на хетеротопична осификация около изкуствения диск е лимитиращ фактор при тази техника. Mehren et al. показват, че 17,8% от пациентите, при които е извършена артропластика, развиват някаква степен на хетеротопична осификация след 12 месеца [26].

3.1.4 Корпектомия

Индикациите за корпектомия включват: многоетажана спондилоза, инфекциозни, туморни и травматични патологии. При корпектомията се постига декомпресия на medulla spinalis на две нива, при извършването на корпектомия на един прешлен. След извършването на стандартен вентрал достъп до шийния гръбнк, двата прилежащи диска биват кюретирани, след което се извършва корпектомията. Горнолежащата и долнолежащата хрущялна повърхност (end plates) биват подготвени за приемане на графта или кейджа. Плътното прилягане на изпозвания кейдж или графт към двата end plates определя успехът на процедурата и риска от дислокация. Използването на костен цимент (палакос) като допълнителна стабилизация е също възможно. Рискът от псевдоартроза се увеличава с броя на прешлените, които подлежат на корпектомия. Поради тази причина е възможна употребата на планка или дорзална фиксация с цял намаляване рискът за възникване на кифоза [27, 28]. Подобрение на неврологичната симптоматика, след корпектомия, се наблюдава при 60% до 100% от пациентите [28].

3.2. Торакален гръбначен отдел

Много от техниките за декомпресия на шийния отдел се припокриват с техниките за декомпресия в торакалния отдел, като се вземат под внимание уникалните анатомични особености на сегмента. Различните технинки за остеотомии (Smith-Peterson, pedicle substraction osteotomy, bone-disc-bone osteotomy and vertebral column resection) няма да бъдат разглеждани в този раздел, поради факта, че това са предимно процедури за корекция на сколиози.

3.2.1 Вентрални и латерални достъпи – дискектомия и корпектомия

Към най-честите индикации за трансторакална дискектомия принадлежат – прогресивна миелопатия и радикулопатия, която не се повлява от консервативно лечение. Трансторакалният достъп е изключително полезен при дискови херния, разположени медиално, при които дорзалният достъп е невъзможен. Едноскопските техники за торакоскопия намаляват травматизма от хирургичната интервенция и риска от възможните компликации, свързани с достъпа. Контраиндикация за тази процедура е белодробна патология, която не позволява еднолуменно обдишване на пациента (one lung ventilation) [29].

Индикациите за торакална корпектомия са широки, като обхващат целия спектър на гръбначната патология: нестабилни фрактури, спондилодисцит, туморни процеси, сколиоза, както и неуспешна предишна дорзална стабилизация. След позициониране на болния вдясно латерално декубитално положение, се извършва левостранна торакотомия, за патологии, разположени под нивото на Т5. От анатомична гледна точка, левостранната торакотомия е по-подходяща, заради по-лесната мобили-

зация на аортата от v.cava и липсата на черен дроб от ляво. За корпектомии от Т1 до Т3 се предпочита срединен достъп със стернотомия. За патологии, разпожени в Т11 до Т12 се налага комбиниран торако-абдоминален достъп [29].

3.2.2. Дорзални и постеродорзални достъпи

3.2.2.1. Костротрансверсектомия

Костротрансверсектомията осигурява постеродорзален хирургичен коридор до medulla spinalis и нервните коренчета. Посредством тази техника е възможно извършването на микродисектомии при латерално разположени дискови хернии. След позициониране на пациента в коремно положение върху Wilson или Jackson операционна маса, се извършва разрез по среднинна линия и билатерално субпериостално препариране на параспиналната мускулатура. Тъй като често пъти по време на корпектомията през костротрансверектомия се съчетава с дорзална инструментация, достъпът трябва да е билатерален и досатъчно широк латерално. С оглед на възможността за развитие на неврологична отпадна симпоматика, свързана с интраоперативни компликации, тази оперативна техника е препоръчително да се извършва под електрофизиологичен мониторинг, в частност сетивни и моторни евокирани потенциали [29, 30].

3.2.2.2. Торакална транспедикуларна корпоектомия

Тази хирургична техника за вентрална декомпресия, чрез дорзален достъп може да бъде уни- и билатерална. Билатералният достъп осигурява до 270 градусава декомпресия на гръбначния канал [29]. След стандартно коремно позициониране на пациента, следва разрез по средна линия и стандартна субпериостална дисекция на параспиналната мускулатура, педикулът бива индентифициран, лежащ под горната фасетна капсула. Микрохирургичното премахване на педикула се осъществява с високоскоростен дрил или Лексел ронгури. По време на процедурата, нервните коренчета на нивото може да се наложат да бъдат лигирани и прерязани. След приключване на декомпресията, копродезата се осъществява чрез графтове или кейджове.

3.3. Лумбален отдел

Лумбалният отдел има уникалната функция да поема целия аксиален товар. Биомеханично той се отличава от торакалния отдел по няколко показателя: не е свързан с гръдната клетка посредством костотрансверзалните стави, което го прави по-подвижен, телата на прешлените и дисковите пространства са по-високи и широки, ставните капсули са ориентирани повече в сагиталната равнина. Поради тези причини, дегенеративните патологии са по-чести в сравнение с торакалния отдел.

3.3.1 Дорзални достъпи за декомпресия на гръбначния канал

Микродискектомия

Биомеханични и биохимични процеси оказват влияние върху развитието на лумбалните дискови хернии. Те от своя страна, в зависимост от локализацията си в аксиалната равнина, могат да бъдат разделени на: медианни, парамедианни, латерални и екстрафораминални [13]. В зависимост от разложението си в сагиталната равнина те могат да бъдат: краниално, каудално и дискцентрирани.

Класически достъп за микродискектомия е хирургичният достъп по Лов (Love), използван при медианни, парамедианни и латерални дискови хернии. При този достъп се разширява интерламинарното пространство посредством високоскоростен дрил или керисон. Следващатата стъпка е флавектомията. Така разширеният достъп осигурява достатъчен оперативен коридор за медиализиране на дурата и отстраняване на дисковата херния. При екстрафораминалните дискови хернии са описани няколко хирургични достъпа, осигуряващи коридор за извършването на дискектомията, а именно: парциална резекция на ставната капсула, транс-парс артикуларис, форамintомия (възможна само при L5/S1, без необходимост за инструментация на сегмента) и интратранзверзален достъп. Всеки достъп трябва да бъде съобразен с подлежащата патология, придружаваща патология и опита на хирурга.

Ламиноектомия, хемиламинектомии, ламинопластики

При наличието на стеноза на гръбначния канал, с клинична симптоматика от клаудикацио спиналис, възможните техники за декомпресия включват ламинектомия и хемиламинектомия. Ламиноектомия се използва рядко сама по себе си без придружащава стабилизация, поради възможността от възникване на постламиноектомичен синдром. Хемиламиноектомията, кобинирана с ъндеркътинг (undercutting) към срещуположната страна е метод на избор за декомпресия на едно ниво без нужда от стабилизация, в случай, че не повече от 50% от ставната капсула бива резецирана. Какъв е оптиминалният метод на хирургично лечение при комбинацията от стеноза на гръбначния канал със спондилолистеза на същото ниво, остава към дадения момент въпрос с отворен отговор. Ламинопластиката в лумбалния отдел намира приложение при резицирането на интрадурални (интра/екстрамедуларни) туморни процеси, при които не е належаща декомпресия на гръбначния канал, поради липсваща хипертрофия на lig.flavum.

Педикуларна лумбална остеосинтеза и интеркорпорална фузия

Педикуларната фиксация с винтове е метод за стабилизаране на дадения гръбначен сегмент.

Използвана е при дегенеративни, травматични, туморни и възпалителни заболявания на гръбначния стълб. Възможна е и комбинацията на тази техника с фузия – задна интеркорпорална фузия (posterior interbody fusion, PLIF), предна интеркорпорална фузия (Anterior interbody fusion, ALIF), трансфораминална интеркорпорална фузия (transforaminal interbody fusion), латерална лумбална интеркорпорална фузия (lateral lumbar interbody fusion, LLIF) [13].

Циркумеферента стабилизация на гръбначния стълб

С развитието на спиналната инструментация, усъвършенстването на новите минимално инвазивни техники и задълбоченото разбиране на биомеханиката на гръбнака, индикациите за гръбнака циркумеферента стабилизация се увеличават. Факторите, повляващи постоперативни морталитет и морбидитет са пряко свързани с възрастта на пациента, придружаващите заболявания, оперативната техника и други. До момента в литературата няма данни за факторите, повляващи решението на хирурга за или против циркумефертна гръбначна стабилизация.

Травматизъм и остеопороза на гръбначните прешлени

При травматични лезии на гръбнака се използва класификацията на AO Spine, както и прилежащите модифициращи фактори – неврологичен дефицит (N) и травми на лигаментите (M1) и пациент-специфични фактори: изгаряния, m. Bechterew и т.н. (M2) [31]. Класификацията дава възможността за пълно описание на дадената фрактура, както и модифициращите фактори. Пациенти с тип A2, A4, C фрактури са най-честите кандидати за циркумеферента реконструкция на гръбначния сегмент, посредством корпектомия с последваща корподеза и дорзална фиксация в лумбалния отдел. Някои фрактури (A3 и B2), в зависимост от пациент-специфичните фактори, могат да наложат същата процедура. Тази екстензивна процедура позволява не само възстановяване на стабилността на дадения сегмент, но дава въвзможност и за корекция на кифозата или ротацията на сегмента [32]. Поради уникалната си биомеханика, травматичните лезии на субаксиалния цервикален гръбнак представялват особен интерес. Освен класическите типове на фрактури от A до C, тук играят роля и фрактурите на фасетните ставни капсули. Фрактурите на ставните капсули са групирани от F1 до F4. Фрактурите на субаксиалния гръбнак често пъти биват комбинирани с фрактури на фасетните ставни капсули, което обуславя спецификите на травматичната лезия, определяйки я като стабилна или нестабилна. A0, A1, A2 травматични лезии подлежат на консервативно лечение. A3 фрактури, в повечето случаи, подлежат на хирургично лечение. A3, B и C тип фрактури налагат хирургично лечение. При A4 фрактури е наложителна корпектомия на засегнатия прешлен, поставяне на планка и дорзална фиксация (циркумферента реконструкция) [33]. Друга честа индикация за циркумферента стабилизация представлява разхлабването на педикуларни винтове или фрактурирането на металните пръчки (hardware failure). В такива случаи е необходима ревизия на винтовете и извършването на вентрална корпектомия и корподеза. Достъпът (вентрален или дорзален) за извършването на корпектомията, зависи от това на кое ниво се намира засегнатия прешлен.

В литературнияобзор, честотата на остеопорозата при постменопаузни жени варира между 10% и 33% [34]. Много от остеопоротичните фрактури налагат оперативно лечение – кифопластика/вертебропластика или дорзална фиксация. Дорзални фиксация посредством педикуларни винтове, особено при пациенти с остеопороза и остеопения, могат да претърпят разхлабване (loosening of dorsal fixation). При една такава ситуация, често пъти хирургът се сбъласква със следния проблем: ревизия с разширяване на дорзалната инструментация в краниокаудална посока или разширяване на инструментацията, заедно с корпектомия и корподеза. Преди няколко години публикуваната от Schnake et al. класификация на остеопоротичните фрактури представлява базата за сравнение между терапевтичните подходи [35]. OF 1 и OF2 фрактури подлежат на консервативно лечение, а тип OF 4 и OF 5 фрактури подлежат на хирургично лечение. Фрактури тип OF 3 могат да бъдат консерватино и хирургично лекувани. Хирургичния подход (кифо-/вертебропластика или дорзална фиксация) се определя не само от типа на фрактурата, но и нейното разположение - тораколумбален сегмент, среден торакален сегмент (пунктум максимум на нормалната кифоза на гръбнака е Th5). При грешен първичен подход (кифо-/вертебропластика) е възможно възникване на патологична кифоза и евентуално възникване на вторична стеноза на дадения сегмент.

Дегенеративен гръбнак и циркумеферентна стабилизация

В цервикалния отдел, най-честата индикация за корпектомия (предна цервикална корпектомия и фузия, anterior cervical corpectomy and fusion, ACCF) е многоетажна стеноза, комбинрана или не с листеза [36]. При извършването на корпектомия на повече от едно ниво, повече от една трета от хирурзите предпочитат извършването на вторична дорзална фиксация. Това се дължи на факта, че голяма част от компликациите се дължат на дислокация и разхлабване на импланта. Към момента не съществуват препоръки за необходимостта от дорзална фиксация при корпектомия на повече от едно ниво. Модифициращи фактори от страна на пациента, също трябва да се вземат под внимание за извършването на циркумеферента стабилизация, а именно-остеопороза, остеопения, m. Bechterew, DISH, включително и m. Parkinson. При пациенти с m.Parkinson, извършването на дорзални спинални стабилизации е свързано с

множество компликации и незадоволителни резултати [37]. Причините за това все още се изясняват, но променението тонус на автохтонната гръбначна мускулатура играе ключова роля. Поради тази причина комбинираните техники за циркумеферетни стабилизации представляват алтернатива при тези пациенти.

В лумбалния отдел, индикациите за циркумферентна стабилизация при дегенеративна промени, включват една или комбинация от следните патологии: стеноза, комбинирана с листеза, тежка остеохондроза, множествени предходни микродискектомия на едно ниво, тежка хипертрофия на ставните капсули, както и някои екстрафораминални дискови хернии. Няма индикации за извършването на корпектомия при дегенеративни патологии в лумбалния отдел.

Туморни заболявания на гръбнака и циркумеференти фузии

Туморните заболявания на гръбнака биват първични и вторични (метастази). При оценката на тези патологии, използването на Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) е наложително. Той включва: локализация на туморния процес по протежение на гръбначния стълб, наличието на болкова симптоматика, типа на лезията (литична, смесена, бластна), гръбначното подравняване (Spinal Allignment), колабирането на прешленовото тяло (>50%,<50%, липса на колапс) и засягането на постеролатералните сегменти на гръбначните елементи [38]. Всеки един от компонентите бива оценен по точкова система. От 0 до 6 точки се касае за стабилен гръбначен сегмент, от 7 до 12 точки е налице възможна нестабилност и при 13 до 18 точки се касае за нестабилен гръбначен сегмент. Друга класификация, използвана при туморни процеси е класификацията н Weinstein-Boriani-Biagnini (WBB) [39]. За пръв път публикувана през 1997 година, тя представлява туморната инфилтрация в гръбначния канал, екзофитния разтеж, засягането на ставните капсули и далечните метастази.

Гръбначната туморна хирургия се подчинява на основния принцип на онкохируригята, а именно – максимална туморна резекция, пречупена през призмата на биомеханиката на гръбначния стълб. Тумори, локализирани вентрално в шийния отдел налагат в повечето случаи корпектомия на засегния/засегнатите прешлени, чрез вентрален достъп, комбинирана с дорзална инструментация. Използването на новите карбонови винтове, позволяват допълнителна лъчечувствителност при изършването на лъчелечението в постоперативния стадий [40]. В торакалния отдел е възможно извършването на същата процедура само чрез една оперативна интервенция. Резекцията на засегнатия от туморния процес прешлен бива извършена чрез костотранзверзоектомия с последваща дорзална фиксация с винтове. В лумбалния одел извършването на корпектомия през дорзален достъп е невъзможно без да бъдат жертвани нервни коренчета, което би довело до отпадна неврологична симптоматика.

Хирургичните техники за резекция на тумори, декомпресия на гръбначния канал и стабилизация трябва да бъдат съобразени и с общото състояния на болния, туморния статус, и неговото желание за по-нататъчно лечение. За прогнозиране на очаквана продължителност на живот (life-expectancy) при метастатични тумори, засягащи гръбначния стълб, в клиничната практика се използат две скали: Tomita score и modified Tokuhashi score [41]. И двете скали се опитват да отговорят на въпроса, дали пациентът има очаквана продължителност на живот повече или по-малко от 6 месеца. Нито една от скалите не е доказала повече от 90% точност при прогнозата [41]. Няколко показателя биват оценявани при тези скали: общо състояние на пациента, тип на първичния тумор, брой на екстраспинални метастази, брой метастази в прешлените, брой метастази във вътрешните органи и наличието на отпадна неврологична симпоматика. Горе изброените фактори обуславят гръбначна онкохирургия като изключително динамично развиваща се субспециалност.

Възпалителни заболявания на гръбнака и циркумферентна реконструкция

Епидемиологични данни, честота на спондилодисцита варира от 5.5 до 30/100 000 [42]. Ранната диагностика на заболяването и лечението са ключови за подобравяне на клиничното състояние на пациентите. Основните цели в лечението на възпалителните заболявания на гръбнака са: елиминране на инфекцията, възстановяване на основните функции на гръбнака, както и облекчване на неврологичната симптоматика. Като основен причинител остава за европейската популация – Staphyloccocus aureus, но в световен мащаб на първо място е туберкулозният спондилодисцит. Pola et al. предлагат нов алгоритъм за лечение на спондилодисцита, базиран както на радиологичната находка, така и на клиничната симптоматика [43]. Антибиотичното лечение за не по-малко от 6 седмици, при установена микробиология, постига при 90.9% от пациентите ерадикация на инфекцията [44] при пациенти, които нямат секундерна стеноза, причинена от абсцес или нестабилност на гръбначния сегмент. При пациенти с причинител Staph. Aureus и възраст над 75 години, рискът от неуспех на терапията остава висок.

Основни критерии за хирургично лечение са: неврологичен дефицит, сепсис, наличието на интраспинален емпием, наличието на паравертебрален абсцес по голям от 2.5 см., неуспех на консервативната терапия. Като критерии, които индикарат нестабилност на гръбначния сегмент и налагат хирургично лечение се посочват: сегментал кифоза по-голяма от 15^0, колапс на прешлена по-голям от 50% и транслация по-голяма от 5^0 [42].

При екстензивно засягане на прешлена от инфекцията и наличието на радиологични критерии за

нестабилност, извършването на корпектомия на засегнатия прешлен, остава единствен вариант в терапевтичния план на пациента. Извършването на корпектомия на повече от едно ниво увеличава постоперативния морталитет – 7.14% и 19.6% съответно 1 месец и една година след операцията [45]. Като основна причина за смъртност се посочват инфекциозните усложнения. В серията на Ackshota et al. при 22% от пациентите, след корпектомия на 2 нива или повече, се е наложила дорзална ревизия, поради неуспех на предишната дорзална стабилизация, нов неврологичен дефицит или ре-абсцедиране in situ [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биомеханиката на гръбнака може да бъде повлияна от различни патологични процеси. При поставянето на индикация за корпектомия, корподеза и дорзална фиксация (циркумферентна реконструкция) се налага да бъдат взети под внимание няколко ключови елемента: **1)** Тип на патологията (тумор, възпалително заболявание, травма, дегенеративни промени). **2)** Възрастта на пациента. **3)** Придружаваща патология. **4)** Опитът на хирурга. **5)** Възможностите за постоперативно наблюдение. Тази агресивна техника позволява реконструкция на целия засегнат гръбначен сегмент, но остава свързана с увилечен риск от постоперативни комликации и смъртност. Правилното рекрутиране на пациенти и постопреативното наблюдение са основни фактори, намаляващи този риск.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Winn, H.R. and J.R. Youmans, *Youmans & Winn neurological surgery*. 2017.
2. Palepu, V., M. Kodigudla, and V.K. Goel, *Biomechanics of Disc Degeneration.* Advances in Orthopedics, 2012. 2012: p. 1-17.
3. White, A.A. and M.M. Panjabi, *Clinical biomechanics of the spine*. 1978, Philadelphia: Lippincott.
4. Iorio, J.A., A.M. Jakoi, and A. Singla, *Biomechanics of Degenerative Spinal Disorders.* Asian Spine J, 2016. 10(2): p. 377-84.
5. *Spinal Neoplastic Instability: Biomechanics and Current Management Options.*
6. Joaquim, A.F., J.P. Maslak, and A.A. Patel, *Spinal Reconstruction Techniques for Traumatic Spinal Injuries: A Systematic Review of Biomechanical Studies.* Global Spine Journal, 2019. 9(3): p. 338-347.
7. Wray, S., et al., *Pedicle screw placement in the lumbar spine: effect of trajectory and screw design on acute biomechanical purchase.* Journal of Neurosurgery: Spine, 2015. 22(5): p. 503-510.
8. Rahmathulla, G., et al., *Intraoperative image-guided spinal navigation: technical pitfalls and their avoidance.* Neurosurg Focus, 2014. 36(3): p. E3.
9. Jing, L., et al., *Accuracy of Screw Placement and Clinical Outcomes After O-Arm-Navigated Occipitocervical Fusion.* World Neurosurg, 2018. 117: p. e653-e659.
10. Xiao, Y.T., L.X. Xiang, and J.Z. Shao, *Bone morphogenetic protein.* Biochem Biophys Res Commun, 2007. 362(3): p. 550-3.
11. May, R.D., et al., *Application of Cytokines of the Bone Morphogenetic Protein (BMP) Family in Spinal Fusion - Effects on the Bone, Intervertebral Disc and Mesenchymal Stromal Cells.* Current Stem Cell Research & Therapy, 2019. 14(8): p. 618-643.
12. Crebbin, W., S.W. Beasley, and D.A. Watters, *Clinical decision making: how surgeons do it.* ANZ J Surg, 2013. 83(6): p. 422-8.
13. Henry, H.S., *Schmidek & Sweet operative neurosurgical techniques : indications, methods, and results.* 2000: Fourth edition. Philadelphia : W.B. Saunders, [2000] ©2000.
14. Abduljabbar, F.H., et al., *Laminectomy with or Without Fusion to Manage Degenerative Cervical Myelopathy.* Neurosurg Clin N Am, 2018. 29(1): p. 91-105.
15. Anderson, P.A., et al., *Laminectomy and fusion for the treatment of cervical degenerative myelopathy.* Journal of Neurosurgery: Spine, 2009. 11(2): p. 150-156.
16. Kurokawa, R. and P. Kim, *Cervical Laminoplasty: The History and the Future.* Neurologia medico-chirurgica, 2015. 55(7): p. 529-539.
17. Sonntag, V.K. and P. Klara, *Controversy in spine care. Is fusion necessary after anterior cervical discectomy?* Spine, 1996. 21(9): p. 1111-1113.
18. Haden, N., et al., *Loss of inter-vertebral disc height after anterior cervical discectomy.* Br J Neurosurg, 2005. 19(6): p. 469-74.
19. An, H.S., et al., *Comparison between allograft plus demineralized bone matrix versus autograft in anterior cervical fusion. A prospective multicenter study.* Spine (Phila Pa 1976), 1995. 20(20): p. 2211-6.
20. Bruneau, M., et al., *Anterior cervical interbody fusion with hydroxyapatite graft and plate system.* Neurosurg Focus, 2001. 10(4): p. E8.
21. Vavruch, L., et al., *A prospective randomized comparison between the cloward procedure and a carbon fiber cage in the cervical spine: a clinical and radiologic study.* Spine (Phila Pa 1976), 2002. 27(16): p. 1694-701.
22. Moreland, D.B., et al., *Anterior cervical discectomy and fusion with implantable titanium cage: initial impressions, patient outcomes and comparison to fusion with allograft.* Spine J, 2004. 4(2): p. 184-91; discussion 191.
23. Mastronardi, L., A. Ducati, and L. Ferrante, *Anterior cervical fusion with polyetheretherketone (PEEK) cages in the treatment of degenerative disc disease. Preliminary observations in 36 consecutive cases with a minimum 12-month follow-up.* Acta Neurochir (Wien), 2006. 148(3): p. 307-12; discussion 312.
24. Cahill, D.W., et al., *Suitability of bioresorbable cages for anterior cervical fusion.* J Neurosurg, 2003. 98(2 Suppl): p. 195-201.
25. Kandziora, F., et al., *Bone morphogenetic protein-2 application by a poly(D,L-lactide)-coated interbody cage: in vivo results of a new carrier for growth factors.* J Neurosurg, 2002. 97(1 Suppl): p. 40-8.
26. Mehren, C., et al., *Heterotopic ossification in total cervical artificial disc replacement.* Spine (Phila Pa 1976), 2006. 31(24): p. 2802-6.
27. Grubb, M.R., et al., *Biomechanical evaluation of anterior cervical spine stabilization.* Spine (Phila Pa 1976), 1998. 23(8): p. 886-92.
28. Zолga, B., J. Kдrrholm, and B. Lind, *One-level cervical spine fusion. A randomized study, with or without plate fixation, using radiostereometry in 27 patients.* Acta Orthop Scand, 1998. 69(4): p. 363-8.
29. Jandial, R., P. McCormick, and P.M. Black, *Core Techniques in Operative Neurosurgery E-Book: Expert Consult - Online*. 2011: Elsevier Health Sciences.
30. Akinduro, O.O. and E.W. Nottmeier, *Partial Costotransversectomy and Corpectomy for Thoracic Spinal Metastatic Disease: Operative Technique and Nuances: 2-Dimensional Operative Video.* Oper Neurosurg (Hagerstown), 2019. 17(3): p. E101.
31. Vaccaro, A.R., et al., *AOSpine thoracolumbar spine injury classification system: fracture description, neurological status, and key modifiers.* Spine (Phila Pa 1976), 2013. 38(23): p. 2028-37.
32. Sasso, R.C., et al., *Unstable Thoracolumbar Burst Fractures: Anterior-Only Versus Short-Segment Posterior Fixation.* Clinical Spine Surgery, 2006. 19(4): p. 242-248.
33. Schleicher, P., et al., *Treatment of Injuries to the Subaxial Cervical Spine: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU).* Global Spine Journal, 2018. 8(2_suppl): p. 25S-33S.
34. Baccaro, L.F., et al., *The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil.* Clin Interv Aging, 2015. 10: p. 583-91.
35. Schnake, K.J., et al., *Classification of Osteoporotic Thoracolumbar Spine Fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU).* Global spine journal, 2018. 8(2 Suppl): p. 46S-49S.
36. Hartmann, S., et al., *Cervical corpectomies: results of a survey and review of the literature on diagnosis, indications, and surgical technique.* Acta Neurochir (Wien), 2016. 158(10): p. 1859-67.
37. Sapkas, G., et al., *Spinal surgery in patients with Parkinson's disease: unsatisfactory results, failure and disappointment.* Open Orthop J, 2014. 8: p. 264-7.
38. Versteeg, A.L., et al., *The Spinal Instability Neoplastic Score: Impact on Oncologic Decision-Making.* Spine (Phila Pa 1976), 2016. 41 Suppl 20: p. S231-s237.

39. Hart, R.A., et al., *A system for surgical staging and management of spine tumors. A clinical outcome study of giant cell tumors of the spine.* Spine (Phila Pa 1976), 1997. 22(15): p. 1773-82; discussion 1783.
40. Ringel, F., et al., *Radiolucent Carbon FiberReinforced Pedicle Screws for Treatment of Spinal Tumors: Advantages for Radiation Planning and Follow-Up Imaging.* World Neurosurgery, 2017. 105: p. 294-301.
41. Tokuhashi, Y., et al., *Scoring system for prediction of metastatic spine tumor prognosis.* World journal of orthopedics, 2014. 5(3): p. 262-271.
42. Herren, C., et al., *Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options.* Dtsch Arztebl International, 2017. 114(51-52): p. 875-882.
43. Pola, E., et al., *New classification for the treatment of pyogenic spondylodiscitis: validation study on a population of 250 patients with a follow-up of 2 years.* Eur Spine J, 2017. 26(Suppl 4): p. 479-488.
44. Bernard, L., et al., *Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial.* The Lancet, 2015. 385(9971): p. 875-882.
45. Ackshota, N., et al., *Outcomes of multilevel vertebrectomy for spondylodiscitis.* Spine J, 2019. 19(2): p. 285-292.

АКТУАЛНИ ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИ ПРОБЛЕМИ

МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ АНАСТОМОТИЧЕН ТЕЧ В КОЛОРЕКТАЛНАТА ХИРУРГИЯ

Иван Теодосиев, Кириен Кьосев, Свилен Петков, Георги Попиванов, Венцислав Мутафчийски

Катедра по Хирургия – Военномедицинска академия, София

METHODS OF TREATMENT FOR ANASTOMOTIC LEAK IN COLORECTAL SURGERY

Ivan Teodosiev, Kirien Kjossev, Svilen Petkov, Georgi Popivanov, Ventsislav Mutafchiyski

Department of Surgery – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Инсуфициенцията на чревната анастомоза е едно от най-тежките постоперативни усложнения в колоректалната хирургия. В литературата честотата на анастомотичен теч на колоректалните анастомози варира в широки граници между 5-30% в зависимост от рисковите фактори и различните дефиниции за инсуфициенция на анастомозата. Ранното разпознаване на това усложнение и изборът на подходящо лечение е от съществена важност за минимизиране на тежките увреждания и смъртността. Представен е опитът на Катедрата по хирургия към ВМА, София с лечението на усложненията, свързани с появата на анастомотичен теч след колоректална резекция. Обобщени са резултатите за двугодишен период и е направена съпоставка с опита, споделен в литературата за различните методи на лечение. Представено е и предложение за алгоритъм на поведение и лечение при наличие на анастомотичен теч на базата на клиничната презентация и в съответствие с познати от литературата стадиращи класификационни системи.

Ключови думи: *усложнения, колоректална хирургия, анастомотичен теч, лечение, алгоритъм*

SUMMARY

The dehiscence of the intestinal anastomosis is one of the most severe complications in colorectal surgery. In the literature, the rate of colorectal anastomotic leak varies widely between 5-30% depending on different definitions of this complication and preoperative risk factors. Early recognition of this complication and selection of appropriate treatment is essential to minimize the potential severe morbidity and mortality. Herein is presented the experience of the Department of Surgery at Military Medical Academy, Sofia with the treatment of complications related to anastomotic disruption after colorectal resections. The results for a two year period is summarized. A comparison is made with the experience shared in the literature on the different methods of treatment. In addition a proposal of algorithm for management and treatment in cases of anastomotic leak is presented which is based on the clinical presentation and it is also related to widely accepted classifications.

Keywords: *complications, colorectal surgery, anastomotic leak, treatment, algorithm*

ВЪВЕДЕНИЕ

При пациенти, претърпяли колоректална резекция, могат да се развият различни постоперативни усложнения. Повече от ясно е, че инсуфициенцията на анастомозата и появата на теч е едно от най-тежките.

Увреждането и инсуфициенцията на чревната анастомоза е свързано с много тежки последствия в близък и дългосрочен план. Такива могат да са продължителен болничен престой, перитонит, сепсис, различни интервенции, значителни допълнителни разходи, увреждане на функцията на тазовите органи и повишена честота на заболяемост и смъртност [1-5]. По данни на различни източници в литературата, честотата на дехисценция и теч на колоректалните анастомози варира между 5 и 30% в зависимост от рисковите фактори и според различните дефиниции за анастомотичен теч [6-8]. От съществена важност е ранното разпознаване на поява на инсуфициенция на анастомозата, за да се избегнат потенциалните тежки увреждания и последствия от това усложнение.

Представен е опитът на Катедрата по хирургия към ВМА, София с лечението на усложненията, свързани с появата на анастомотичен теч след колоректална резекция.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

С настоящето проучване е представен ретроспективен анализ на извършените колоректални резекции за 2-годишен период от януари 2017 до януари 2019 г. в Катедрата по хирургия към ВМА, София. Представяме опитът с лечението на наличните усложнения от страна на анастомозата в съпоставка с опита, споделен в литературата. Предложен е алгоритъм на поведение при наличие на анастомотичен теч в следоперативния период в колоректалната хирургия.

За посочения период (януари 2017 – януари 2019) в хирургичните клиники към ВМА, София са извършени 497 колоректални резекции с първична анастомоза, от които 192 десни хемиколектомии, 51 леви хемиколектомии, 117 резекции на колон сигмоидеум и 137 резекции на ректум (фиг. 1). Протективна илеостома е била извършена при 8.65% (43/497). От общия брой за периода са установени и лекувани 25 пациенти с анастомотичен теч – 5.03% (25/497). От тази група 8% са били с налична протективна илеостома (2/25). Съотношението мъже: жени е 19:6.

В изследваната група на пациенти с анастомотична инсуфициенция се установиха 3 случая, завършили с летален изход. Смъртност – 12% (3/25).

РЕЗУЛТАТИ

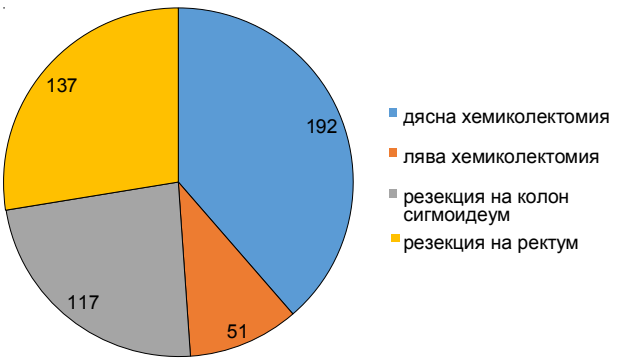
От всички пациенти с данни за анастомотична дехисценция 22 са реоперирани, докато при трима от пациентите е приложен консервативен подход с оформяне на стеркорална фистула и нейната вторична санация във времето. От общия брой реоперирани, при 5 пациенти е приложена техника с лапаростома (отворен корем), поради наличие на дифузен перитонит, при 8 пациенти се е наложило демонтиране на анастомозата и извършване на Hartmann тип процедура. При 12 пациенти е извършено прекъсване на пасажа с илеостома и запазване на анастомозата. Други 3 пациенти са с установена лекостепенна частична дехисценция на анастомозата и при тях са използвани други подходи – лаваж и сутура на дефекта, като при двама от тях първично е била направена протективна илеостомия. При 1 пациент е приложен метод на лечение с Endo VAC неуспешно. След три процедури за смяна на ендогъбата са установени данни за развитие на перитонит и при пациента е извършена релапаротомия, демонтаж на анастомозата и колостомия (фиг. 2). От всички пациенти с теч – при 8.18% първичната операция е извършена по лапароскопски способ (18/220) – докато при 2.52% е приложена конвенционална класическа хирургия(7/277).

При всички пациенти е приложена антибиотична терапия периоперативно като при реоперираните пациенти са продължили антибиотичния курс според микробиологичните резултати и антибиограма. Най-често са изолирани Gram негативни щамове, от които: E.coli (EPEC), Enterobacter, Proteus mirabilis, Klebsiela, Gram позитивни – E. fecalis и други по-редки.

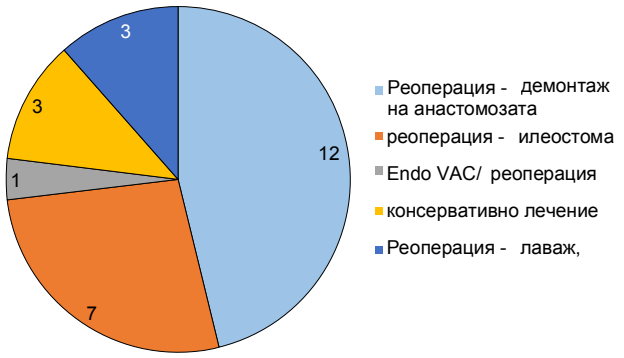
На таблица 1 са посочени обобщени резултати при изследваната група пациенти с инсуфициенция на анастомозата:

Таблица 1

Пациенти с анастомотичен теч (n=25) / Подход	Протективна илеостома, лапароскопска операция (n=2)	Без протективна илеостомия, лапароскопска операция (n=16)	Без протективна илеостомия, конвенционална операция (n=7)
Консервативен подход - фистула, санация (n=3)	1	1	1
Реоперация, лапаростома (n=5)	1	3	1
Реоперация, запазване на анастомозата (лаваж, илеостомия) (n=15)	1	9	5
Реоперация,демонтаж на анастомозата- Hartmann тип процедура (n=7)	-	6	1
Смъртност (n=3)	-	1	2



Фигура 1. *Колоректални резекции (2017-2019)*



Фигура 2. *Пациенти с анастомотичен теч 5.03% (25/497)*

ОБСЪЖДАНЕ

Анастомотичният теч е едно от най-тежките усложнения в колоректалната хирургия, водещо до повишена честота на морбидитет и морталитет, удължен болничен престой и повишени икономически параметри на лечението.

В някои случаи изявата на анастомотичен теч може да е безсимптомна, докато в други се проявява като животозастрашаващо спешно състояние. Водещият фактор при избора на терапевтичен подход и поведение е клиничното състояние на пациента. През 2009 den Dulk et al. публикуват предложение за стадираща система, която да подобри мениджмънта на анастомотичния теч след колоректални резекции [9]. Стадиращата система, предложена от den Dulk е тристепенна (A, B, C) и е базирана на клинично изявената симптоматика на наличния анастомотичен теч.

За степен А анастомотичен теч се определя като наличие на образна находка на перианастомотична течна колекция, теч на контраст през анастомозата при иригографско изследване или наличие на отделяне на чревно съдържимо през дренажите, или от дренажното отверстие при свалени вече дренажи, но при липса на изявена клинична симптоматика. В някои ситуации тези усложнения са очаквани или имат субклинична изява и се менажират насочено. При степен В теч се налага терапевтична интервенция, но не задължително реоперация. Антибиотична терапия и перкутанен дренаж на наличната течна колекция са най-честата неоперативна стратегия. При степен С анастомотичната дехисценция налага релапаротомия. Основната цел и задача на оперативното лечение е да се предотврати развитието на животозастрашаващия сепсис. Традиционната оперативна процедура е демонтиране на анастомозата и извеждане на проксималния сегмент като едностволова колостома (оперативна процедура тип Hartmann) е метод на избор. При селектирани пациенти тактика с обилен лаваж и дренаж, запазване на анастомозата (със или без сутура на дехисценцията) и извеждане на проксимална двустволова илеостома е подходящ подход с добри резултати.

Антибиотичната терапия е винаги първа и задължителна линия на лечение при симптоматични, но стабилни пациенти и може да бъде самостоятелна или в комбинация с перкутанен дренаж или реоперация в зависимост от тежестта на клиничната изява на анастомотичния теч.

Shukla et al. през 2011 г. предлагат четири степенна класификационна система на анастомотичния теч при предни резекции на ректума, основаваща се на размера на дехисценцията и наличието на локален или дифузен перитонит [10]:

- **I степен** – <10% дехисценция от цялата циркумференция + локален перитонит – консервативно лечение, перкутанен дренаж;
- **II степен** – <10% дехисценция от цялата циркумференция + дифузен перитонит – реоперация, лаваж, дренаж, илеостомия;
- **III степен** – >10% дехисценция от цялата циркумференция + локален перитонит – реоперация, запазване на анастомозата, налична протективна илеостома;
- **IV степен** – >10% дехисценция от цялата циркумференция + дифузен перитонит – реоперация, лаваж, дренаж, демонтаж на анастомозата – тип Hartmann.

МЕТОДИ ЗА МЕНАЖИРАНЕ НА АНАСТОМОТИЧЕН ТЕЧ

Изявата на анастомотичен теч може да е обективна, т.е. наличие на чревно съдържимо (фекулентно) от контактните дренажи или наличие на чревен секрет от дренажните отверстия при свалени вече дренажи. В някои от случаите при пациенти в задоволително стабилно общо състояние и в отсъствие на белези на сепсис и перитонит може да се подходи консервативно-изчаквателно (“wait and watch approach”). В подхода влиза в съображение спиране пероралното хранене и преминаване на парентерален хранителен режим, активно наблюдени и динамична преоценка на общия и хирургичния статус. Това терапевтично поведение може да се прилага само при пациенти с т.нар. нискодебитни фистули – наличие на секреция под 100 ml/24 h. При тези пациенти се касае за малка лезия на анастомозата (<10% от циркумференцията), липса на белези на перитонит, изцяло отдренирана секреция с формиране на стеркорална фистула, която обикновено претърпява обратно развитие и санция във времето. За изследвания период се откриха трима пациенти, лекувани успешно с консервативен подход (стеркорална фистула санирана напълно).

Възможността за успешното консервативно лечение на анастомотичен теч при формиране на нискодебитна фистула води до изводи за превантивно поведение при ниски предни резекции на ректум, изразяващо се в екстраперитонизиране на анастомозата и поставяне на перинеални дренажи. По този начин при поява на инсуфициенция на анастомозата се ограничава възможността за дисеминиране на инфекцията и развитие на

перитонит.

При пациенти с УЗТ или КАТ данни за интраабдоминална течна колекция, които са в задоволително общо състояние и с липсваща изявена клинична симптоматика на перитонит или сепсис са подходящ контингент за перкутанен дренаж на течната колекция. Процедурата се извършва под ехографски контрол и само при наличието на свободен „ехографски прозорец“. Минималния обем на колекцията не трябва да под 3 см в диаметър [11, 12]. За изследвания период не се установиха пациенти. третирани по този способ, но опитът в Катедрата по хирургия показва широкото застъпване на перкутанния дренаж на течни интраабдоминални колекции като усложнения след друг тип операции, най-често след билио-панкреатична хирургия.

При ниски и ултра-ниски анастомози може да се използва ендоскопски или трансанален подход за дренаж. Под обща анестезия при ректоскопия може да се подведе дрен през дефекта към екстралуменната колекция. Подходът е удачен и ефективен най-вече при малки лезии на анастомозата (<1 cm) с колекция в малкия таз [13]. В групата на настоящето проучване не се откриват пациенти, лекувани по този метод.

Поставянето на интралуменен стент при анастомотична дехисценция на този етап не е широко застъпено в практиката, но има съобщения в литературата по този въпрос с обещаващи резултати [14,15]. Поставянето на саморазширяващ се метален стент (SEMS) е все още в начална експериментална фаза, но би била добра опция при пациенти с частична дехисценция и дренирана вече перианастомотична колекция. За момента във ВМА методът не се прилага при дехисценция на анастомозата. В клиниката по Гастроентерология има натрупан богат опит в поставянето на SEMS протези при стенотични процеси на билиарното дърво и гастро-интестиналния тракт.

Друг неоперативен подход и терапевтична опция е затварянето на дефекта с клипс-системи под визуален контрол [16, 17, 18]. Weiland et al. при проведен мета-анализ през 2012 г. съобщават за 84.6% успех на метода при фистули на гастроинтестиналния тракт. За съжаление липсват обобщени резултати в литературата за приложението на клипс-системите при инсуфициенция на анастомозата в колоректалната хирургия. Arezzo et al. съобщават обнадеждаващи резултати в серия от 14 пациенти с анастомотичен теч след колоректална хирургия, като определят и индикации за методиката, а именно: лезия не по-голяма от 15 mm в диаметър, липса на абсцес извън червото и липса на чревна обструкция. Опитът на ВМА с клипс системите е основно при следоперативни усложнения на анастомозата, свързани с кървене. За изследвания период не се откриват пациенти, третирани за инсуфициенция на анастомозата с клипс-системи под визуален контрол.

През 2008 бе описана за първи път методиката за лечение на анастомотичен теч с вакуумна терапия - ендоскопски поставена гъба и негативно налягане (Endo-Sponge). Демонстрира се ефективност на този вид терапия в успешното затваряне на екстарперитонеална анастомотична дехисценция [19]. На този етап опитът във ВМА с Endo-sponge не е особено голям. За периода на настоящето проучване имаме един пациент, лекуван по този способ с липса на успех и наложила се реоперация с лаваж и прекъсване на пасажа.

Пациентите, които не се повлияват и не се подобряват от неоперативните подходи, или при които се развива сепсис и перитонит, трябва да претърпят хирургична интервенция. Основна хирургична цел при анастомотичен теч трябва да бъде контрол на септичното огнище - сутура на лезията, лаваж на корема и отклоняване на пасажа с проксимална стомия. Прекъсването на пасажа може да се осъществи чрез демонтиране на анастомозата и оформяне на едноствовлова колостома (end colostomy) или чрез извеждане на двустволова илеостома (loop ileostomy). Реоперацията може да се осъществи без ревизия на анастомотичната лезия или с извършване на ревизия и сутура на дехисценцията, но задължително и при двата случая е отклоняването на пасажа с проксимална стомия (коло или илеостома) [20, 21].

Въз основа на опита на Катедрата по Хирургия към ВМА и данните от литературния обзор на фигура 3 е предложен схематичен алгоритъм на поведение и менажиране на пациентите с клинични и образно-диагностични данни за инсуфициенция на анастомозата.

Анализът на резултатите от ретроспективното проучване бележи липса на пациенти с инсуфициенция на анастомозата след дясна хемиколектомия (0/192), както без тези усложнения след лява хемиколектомия (0/51). След резекции на колон сигмоидеум отчетените усложнения са 7.69% (9/117), докато при предни резекции на ректума дехисценциите са 11.67% (16/137). Оттук може да се твърди, че с намаляването на разстоянието от аналния ръб до анастомоза нараства и рискът от дехисценция [22]. От всичките 43 пациенти, при които е приложена протективна временнна илеостомия само при двама е отчетен анасто мотичен теч, като единият пациент е менажиран неоперативно консервативно. Не се отчита смъртност при пациентите с първична протективна илеостомия.

ИЗВОДИ

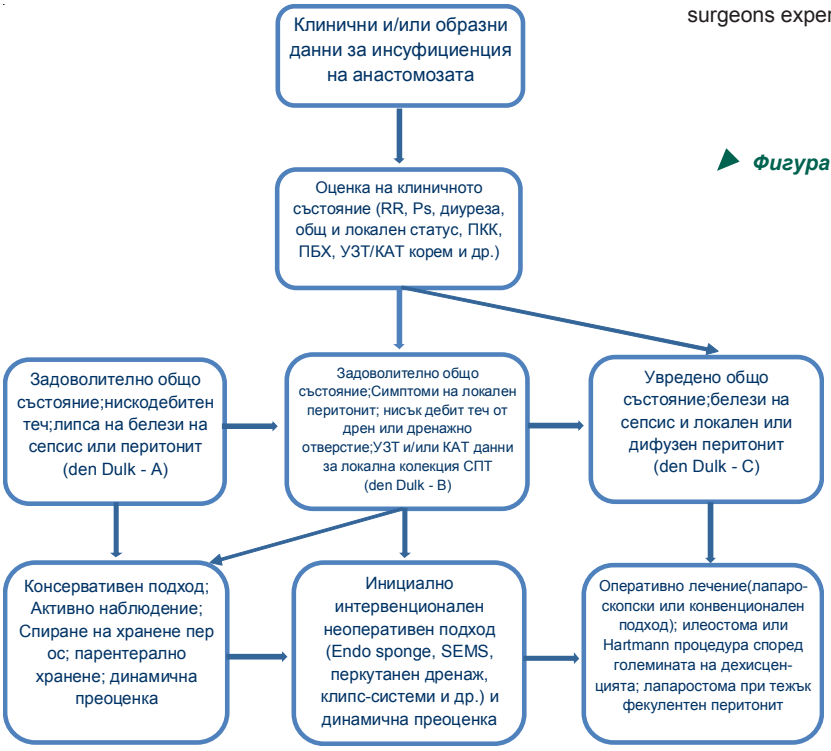
Въпреки научният и техническият напредък в медицината през последните десетилетия, хирурзите продължават да се сблъскват с тежките последици на анастомотичния теч след колоректална хирургия. Навременното разпознаване на това усложнение и изборът на подход и метод на лечението му, е ключът за позитивните резултати, намаляването на процента на заболяемост и смъртност. При липса на данни за разлят дифузен перитонит и сепсис пациентите успешно могат да бъдат лекувани консервативно без реоперация. Лапаростомата има своето място в лечението на пациенти с тежък дифузен перитонит. При наличи-

ето на частична дехисценция на анастомозата и липса на дифузен или тотален перитонит анастомозата може да не бъде демонтирана, но проксимално пасажът трябва де се прекъсне - най-често с илеостома.

При пациенти с ниски предни резекции, особено след проведена неоадювантна лъчетерапия, извършването на протективна временна илеостомия е удачен метод на избор с цената на спестени проблеми и тежки усложнения. Екстраперитонизирането на анастомозата при ниски предни резекции на ректума и извеждането на перинеални дренажи е удачен метод за превенция от развитие на дифузен разлят перитонит при евентуална поява на анастомотична инсуфициенция

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Dietz UA, Debus ES. Intestinal anastomoses prior to 1882; a legacy of ingenuity, persistence, and research form a foundation for modern gastrointestinal surgery. World J Surg 2005 ;29(3):396401
2. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, et al. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. Colorectal Dis, 2005;7:51-7
3. Lee WS, Yun SH, Roh YN et al. Risk factors and clinical outcome for anastomotic leakage after total mesorectal excision for rectal cancer. World J Surg,2008;32:1124-9.
4. Law WL, Choi HK, Lee YM et al. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy . J Gastrointest Surg. 2007;11: 8-15.
5. Riss S, Stremitzer S, Riss K et al. Pelvic organ function and quality of life after anastomotic leakage following rectal cancer surgery. Wien Klin Wochenschr, 2011;123: 53-7.
6. Peel AL, Taylor EW. Surgical Infection Study Group. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Ann R CollSurgEngl 1991;73(6):385388
7. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. Ann Surg, 2007;246: 481-90.
8. Veenhof AA, Kropman RH, Engel AF et al. Preoperative radiation therapy for locally advanced rectal cancer: a comparison between two different time intervals to surgery. Int J Colorectal Dis, 2007; 22:507-13.
9. den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. Eur J SurgOncol 2009;35(4):420426
10. Shukla PJ, Barreto SG, Pandey D, Kanitkar G, Shrikhande SV. Managing leaks following anterior resections: A new classification system. Hepato-Gastroenterology 2011;58:1095-1098
11. Kumar RR, KimJT, Haukoos JS, et al. Factors affecting the successful management of intra-abdominal abscesses with antibiotics and the need for percutaneous drainage. Dis Colon Rectum 2006;49(2):183189
12. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, et al; International Anastomotic Leak Study Group. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. World J Surg 2008;32(6):11471156
13. Sirois-Giguıre E, Boulanger-Gobeil C, Bouchard A, et al. Transanal drainage to treat anastomotic leaks after lowanterior resection for rectal cancer: a valuable option. Dis Colon Rectum 2013;56(5):586592
14. Abbas MA. Endoscopic management of acute colorectal anastomotic complications with temporary stent. JSLS 2009 ;13(3):420424
15. Lamazza A, Sterpetti AV, De Cesare A, Schillaci A, Antoniozzi A, Fiori E. Endoscopic placement of self-expanding stents in patients with symptomatic anastomotic leakage after colorectal resection for cancer: long-term results. Endoscopy 2015 ;47(3):270272
16. Kobayashi H, Kikuchi A, Okazaki S, Ishiguro M, Ishikawa T,Iida S, Uetake H, Sugihara K. Over-the-scope-clipping system for anastomotic leak after colorectal surgery: Report of two cases. World J Gastroenterol 2014; 20(24): 7984-7987
17. Weiland T, Fehlker M, Gottwald T, Schurr MO. Performance of the OTSC System in the endoscopic closure of gastrointestinal fistulae—a meta-analysis. Minim Invasive Ther Allied Technol 2012; 21: 249-258
18. Arezzo A, Verra M, Reddavid R, Cravero F, Bonino MA, Morino M. Efficacy of the over-the-scope clip (OTSC) for treatment of colorectal postsurgical leaks and fistulas. Surg Endosc 2012; 26: 3330-3333
19. Glitsch A, von Bernstorff W, Seltrecht U, Partecke I, Paul H, Heidecke CD. Endoscopic transanal vacuum-assisted rectal drainage (ETVARD): an optimized therapy for major leaks from extraperitoneal rectal anastomoses. Endoscopy 2008; 40 (3):192199
20. Fraccalvieri D, Biondo S, Saez J, et al. Management of colorectal anastomotic leakage: differences between salvage and anastomotic takedown. Am J Surg 2012;204(5):671676
21. Rickert A,Willeke F, Kienle P, Post S. Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery. Colorectal Dis 2010;12 (10 Online):e216e223
22. Isbister WH. Anastomotic leak in colorectal surgery: A single surgeons experience. ANZ J Surg 2001;71:516-520.



Фигура 3

ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОСТИКА НА SARS-COV-2

Анелия Гоцева, Методи Кунчев

Лаборатория по вирусология – Военномедицинска академия, София

LABORATOTY DIAGNOSIS OF SARS-COV-2

Aneliya Gotseva, Metodi Kunchev

Laboratory of Virology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

В края на 2019 г. в град Ухан, Китай, е идентифициран нов коронавирус, наречен SARS-CoV-2, причиняващ COVID-19. Първото съобщение за заразени работници от животинския рибен пазар е направено на 31 декември 2019 година. COVID-19 пандемията придоби значителни размери и представлява сериозна заплаха за обществено здраве в световен мащаб. Бързата и ранна лабораторна диагностика на COVID-19 е основният фокус на епидемичния контрол. Прилагат се молекулярни, антигенни и серологични тестове.

Ключови думи: *SARS-CoV-2, КОВИД-19, полимеразно-верижна реакция в реално време, серологични тестове*

SUMMARY

At the end of 2019, in the town of Uhan, China, a new coronavirus, SARSCoV2 was identified, causing COVID-19. The first announcement about infected workers at the animal fish market was published on December 31, 2019. The COVID-19 pandemic expanded significantly in size, and represents a serious global threat for the health of the population worldwide. The quick and early laboratory diagnostics of COVID-19 is the key focus of the epidemiologic control. Molecular, antigen, and serological tests are applied.

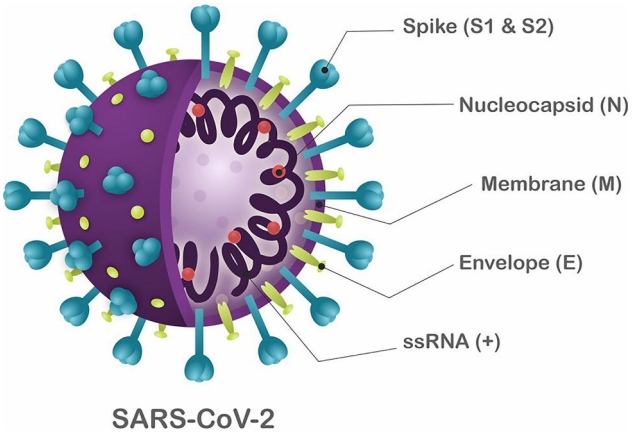
Keywords: *SARS-CoV-2, COVID-19, RT-PCR, serological tests*

ВЪВЕДЕНИЕ

Коронавирусите (CoVs) са обвити вируси с едноверижен РНК геном (ssRNA, 27-32 kb), принадлежащи към сем. Corornaviridae, които притежават характерен електронномикроскопски образ, наподобяващ корона [21]. Новооткритият коронавирусът, свързан с тежък остър респираторен синдром (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV-2), наричан първоначално 2019-nCoV, подобно на SARS-CoV (TOPC) е класифициран в род Betacoronavirus (betaCoV) [12]. В генома на SARS-CoV-2 могат да бъдат генерирани поне шест ORF [28]. В 5’ терминалния край две трети от генома включва две отворени рамки за четене (ORF), ORF1 и ORF2, които кодират два полипротеина. В 3’ терминала са разположени различните структурни протеини – нуклеокапсиден протеин (N), мембранен протеин (M), протеин на обвивката (E) и шип (S) [9] (фиг.1).

S-протеинът има две субстанции S1 и S2 и е критичен за навлизането на вируса в клетката. Субединицата S1, като рецептор за заразяване на клетки използва човешкия ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (hACE2), важен регулатор на сърдечно-съдовата система [2]. Като силно консервиран, S2 може да бъде селективна цел за антивирусни (анти-S2) агенти. N протеинът е най-богато експресирания имунодоминантен протеин, който взаимодейства с РНК [29]. N протеинът играе важна роля във вирусната репликация.

През февруари 2020 г. заболяването, причинявано от SARS-CoV-2, беше наречено от СЗО COVID-19. Ранната диагностика на COVID-19 е свързана с известни трудности поради изключително широкия спектър от неспецифична и многолика симптоматика.



Фигура 1. ▲ *Структура на SARS-CoV-2*

ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОСТИКА

Лабораторната диагностика на клинични проби от суспектни пациенти за COVID-19 трябва да бъде проведена въз основа на практики и процедури, описани от СЗО [32]. Тестването включва анализ на респираторни или серумни проби за оценка на настоящо или минало присъствие на SARS-CoV-2. За получаването на достоверни резултати от изключително важно значение е преданалитичният етап, включващ правилното вземане, съхранение, опаковане и транспортиране на клинични проби за изследване. Най-подходящи са респираторните проби: назофарингеален (НФС) и орофарингеален секрет (ОФС), храчка, ендотрахеален аспират или бронхоалвеорален лаваж (БАЛ).

В лабораторната практика са достъпни и се използват следните видове тестове:

– Молекулярни – за доказване на вирусен геном (вирусна нуклеинова киселина)

– Бързи антигенни тестове – за детекция на вирусни антигени

– Серологични – за доказване на антителен отговор

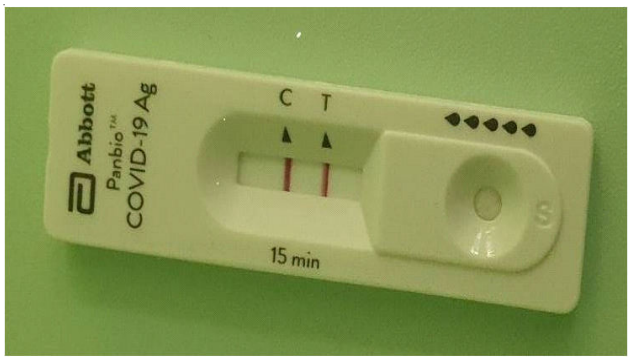
Молекулярна диагностика (PCR, polymerase chain reaction)

До момента са разработени различни диагностични тестове за амплификация на нуклеинови киселини (NAT) [19]. PCR в реално време е предпочитан метод и предоставя редица предимства, сред които и използването на надеждна апаратура [4]. Молекулярните тестове (RT-PCR) се приемат за "златен стандарт" и са основата за потвърждаване на диагнозата COVID-19 [17]. Чувствителността на клиничните проби чрез RT-PCR се оценява на 63% за НФС, 32% за ОФС, 48% за фецес, 72-75% за храчки и 93-95% за БАЛ [11]. Съгласно препоръките на CDC за RT-PCR базирани тестове на COVID-19, НФС е предпочитан избор [5]. При необходимост, трябва да се обмисли събирането на различни видове проби. Еднократният отрицателен резултат, особено ако е проба от горни дихателни пътища (ГДП), не изключва инфекция и при наличие на клинично подозрение за COVID-19 трябва да се вземе втора проба. При пациенти на механична вентилация СЗО препоръчва да се вземат проби от долни дихателни пътища (ДДП), най- често БАЛ [15]. Това ще подобри степента на откриване на вируса и може да намали фалшиво отрицателните резултати. Peng et al. определят полезността на тестването на различни видове проби при съмнение за инфекция с SARS-CoV-2, за проследяване на измененията и прогресията на заболяването [24]. RT-PCR тестовете са точни, но изискват време и много добре обучен персонал. RT-PCR в реално време е един от най-добрите и точни лабораторни методи за откриване, проследяване и изучаване на коронавируса [19]. Повечето от разработваните молекулярни анализи са базирани на RT-PCR тестове в реално време. За провеждане на PCR анализа молекулните мишени са хеликаза (Hel), нуклеокапсид (N), трансмембранен протеин (M), протеин на обвивка (E) и структурен повърхностен spike-протеин (S) [27]. Хемаглутинин-естеразата (HE), ORF1a и ORF1b и РНК-зависима РНК полимераза (RdRp) са други гени, които кодират структурни протеини, които могат също да бъдат използвани за диагностицирането на COVID-19 [27]. При RT-PCR резултатите в повечето случаи са 100% специфични, но може да се получат и фалшиво отрицателни резултати, което може да се дължи на грешки при пробовземането [26]. СЗО препоръча анализ на гена E, последван от потвърждаващ анализ, използващ RdRp гена [8]. В САЩ CDC препоръчва използването на две нуклеокапсидни протеинови мишени (N1 и N2) като молекулярен анализ [16]. Принципно се препоръчва да се използват поне две молекулярни мишени [27]. Ранната диагноза е много важна за идентифициране на новоинфектирани лица, за да се предотврати предаването от заразата в обществото. RT-PCR анализът в реално време остава предпочитаният молекулярен тест за етиологична диагностика на случаите на COVID-19. След изолиране на РНК от клинична проба и амплификация чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскрипция (RT-PCR), специфичните за SARS-CoV-2 праймери служат за търсене на запазените вирусни РНК последователности [34]. При пациенти с потвърдена диагноза COVID-19, лабораторното изследване трябва да се повтори, за да се потвърди вирусният клирънс преди освобождаване от изолация [18]. Консервативните или експресираните гени, като структурните гени N и E и неструктурната РНК-зависима РНК

полимераза (RdRp), както и ORF 1a/b гените са предпочитаните цели за SARS-CoV-2 RT-PCR анализите [9]. Сред тези анализи RdRp анализите са показали най-висока чувствителност и са били използвани в над 30 лаборатории в Европа [8]. Препоръчва се използване на PCR тест с поне два специфични таргета (гена) само за SARS-CoV-2. PCR тестовете следва да се извършват и резултатите от тях да се интерпретират при стриктно спазване инструкциите на производителя. Съвсем наскоро Chan JF et al. разработиха нови с по-висока чувствителност и специфичност RT-PCR анализи за COVID-19, насочени към различна последователност на RdRp/Hel (хеликаза/хемаглутинин-естераза (HE) [6]. Авторите предполагат, че новият RdRp/Hel анализ може да се използва за откриване на случаи на COVID-19 с ниско вирусно натоварване, особено когато се използват проби от ГДП или слюнка. В заключение RT-PCR е молекулярно-биологичен тест, за установяване на активна инфекция чрез определяне на РНК на вируса в клинични проби. Принципът на изследването се състои в установяване на определени специфични части от вирусния геном, което позволява лабораторно потвърждение на инфекция със SARS-CoV-2. Принцип на теста – основава се на реакция в една епруветка, включваща обратна транскрипция (RT) за превръщане на вирусната РНК в комплементарна ДНК (кДНК), последвано от PCR амплификация и детекция в реално време на базата на флуоресценция на два определени участъка в рамките на ORF1ab- и N-гените от генома на SARS-CoV-2 или други гени. Обратната транскрипция, амплификацията и детекцията на кДНК на SARS-CoV-2 се извършват с помощта на специфични за SARS-CoV-2 праймери и сонди. Изходният материал за теста е пречистена РНК от подходящи проби. Доброто качество на РНК пробата е важна предпоставка за валидността на резултатите, поради което за да се гарантира коректността им, паралелно се тестват отрицателна и положителна контрола (включени в кита за теста), както и вътрешна контрола за РНК (IC). За всички проби, в определени случаи, при които има двусмислена или нетипична крива, която не позволява ясно тълкуване, се препоръчва повторен анализ.

Серологичните тестове

За серологичен анализ се вземат кръвни проби. Серологичните тестове за SARS-CoV-2 играят все по-важна роля в разбирането на епидемиологията на вируса и в идентифицирането на популации с по-висок риск от инфекция [7]. Необходима е комбинация от молекулярни и серологични тестове за подобряване на диагностичната точност на COVID-19. SARS-CoV-2 се състои от множество кодирани от вируса протеини, включително S, N, E и M протеини. S и N протеините са основните имуногени на SARS-CoV-2 [20]. По-специално, субединицата S1 е по-специфична от S2 при откриването на специфичните за SARS-CoV-2 антитела. Следователно, S1 е идентифициран като специфичен антиген за серологичното тестване на SARS-CoV-2. Забележително е, че по-нататъшното валидиране на S1-специфични IgA и IgG ELISA анализи от две различни групи разкрива, че докато IgA-базиран ELISA е по-чувствителен, IgG ELISA показва по-висока специфичност от IgA ELISA. Освен това, в сравнение с IgA, IgG е по-дълготраен при пациенти и поради това е предпочитан за серологични изследвания. За постигането на най-добри резултати от серологичното изследване е необходимо вземането на двойни серумни проби (по време на острата фаза на инфекцията и във възстановителната фаза). Със специфични реактиви могат да се определят отделните типове антитела (IgG, IgM и IgA). Доказването на антитела към SARS-CoV-2 показва развитие на имунен отговор. Наличието на IgM антитела е показател за настояща или скорошна инфекция, докато наличието на IgG сочи преминала инфекция. IgM специфичните антитела могат да бъдат произведени най- рано в рамките на 5-7 дни след първоначалната инфекция и са най-полезни за определяне на скорошна инфекция [25]. Обичайно IgG антитела се появяват към 10-15-ия ден [35] (фиг.2).



Фигура 2. ▲ *Динамика на антителния отговор при SARS-CoV-2*

IgG антителата обикновено достигат пик около 28 дни след инфекцията [22]. Нивата на IgG значително намаляват след два или три месеца [13]. IgM понякога се появява след IgG, заедно с IgG или не се установяват изобщо [3]. В случаите, когато RT-PCR анализите са отрицателни и има силна епидемиологична връзка с инфекцията на SARS-CoV-2 серологичните тестове могат да подкрепят диагнозата. Тестовете за антитела могат да се използват, за да се оцени каква част от популацията е била заразена [1]. Ефективността и продължителността на защита на антителата срещу SARS-CoV-2 не са установени [31]. Проучване на Xiang et al. в Китай сочи, че серодиагностиката на COVID-19 на базата на IgM и IgG ELISA имат голяма специфичност при диагностицирането на COVID-19 [33]. В това проучване се съобщава, че чувствителността и специфичността на откриване на IgM са 77.3% и 100%, а за откриване на IgG съответно 83.3% и 95.0% при потвърдените пациенти с COVID-19. По

същия начин, при съмнения за случаи на COVID-19 чувствителността и специфичността са установени за IgM 87.5% и 100% и за IgG са съответно 70.8% и 96.6% [19]. По този начин откриването както на IgG, така и на IgM с по-висока специфичност ги прави надеждни и може да спомогне за установяване на пациенти със COVID-19. Високият титър антитела не винаги означава напрегнат имунитет, защото не всички антитела са вирус-неутрализиращи. В преобладвашия брой случаи неутрализиращите антитела се появяват към 3-та седмица, като една част от пациентите не продуцират антитела. Откриването на IgM и IgG антивирусни антитела в серума, може да предостави допълнителни доказателства за потвърждение на случаи на COVID-19 [36]. Съществуват обаче някои ограничения, включващи ниската специфичност на IgM отговорите и забавената сероконверсия на специфичните IgG отговори. Имунологичните тестове не са подходящи в ранната фаза на инфекцията [19]. Следователно тези анализи не могат да се използват за ранна диагностика, но могат да представляват индиректна индикация за инфекция със COVID-19, която е най-добре да се използва за потвърждаване на късни случаи на COVID-19, ретроспективно или за оценка на имунния отговор. Определянето на антитела дава възможност за потвърждаване на инфекция със SARS-CoV-2 при симптоматични пациенти и при съмнителни асимптомни случаи. Препоръчва се изследването на две проби, първата (взета в острата фаза, 1-та седмица) и втората в реконвалесцентната фаза (3 до 4 седмици по-късно) [23].

Бързи антигенни тестове (Antigen Rapid Test)

Имунохроматографският анализ е най-често използваният метод за откриване на SARS-CoV-2 антигени [30]. С антигенните тестове от НФС се търсят протеини от повърхностните шипове. Антигенните тестове са добра алтернатива на молекулярните анализи за ранна диагноза. Препоръчва се използването им при симптоматични пациенти в първата седмица от заболяването и за скрининг на пациенти, постъпващи за лечение и суспектни за COVID-19. Те са лесни за изпълнение и позволяват получаваното на резултат до 15 минути. Позитивният резултат се изобразява с наличието на два банда (фиг. 3).

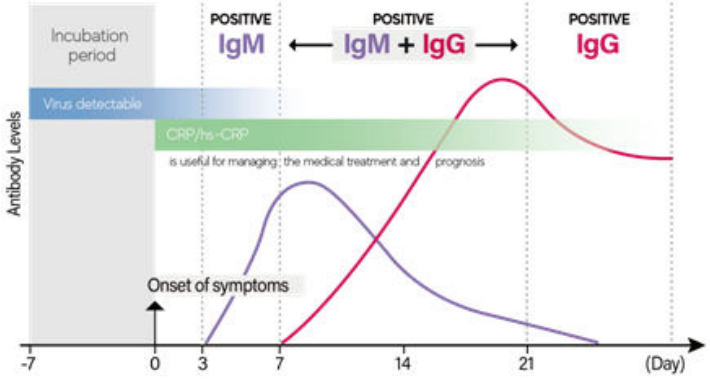
SARS-CoV-2 антигенните тестове дават бързи резултати, но имат по-малка чувствителност от PCR тестовете [14]. Средната им специфичност е 99.5%, а средната чувствителност 56.8% с вариации между резултатите от различните фирмени тестове [19]. Понастоящем валидираните бързи антигенни тестове покриват нуждата от експресна скринингова диагностика [10]. Друго важно тяхно предимство е по-ниската им цена и високата специфичност. Трябва да се имат предвид и някои техни ограничения. При ниско вирусно натоварване може да се получи фалшиво отрицателен резултат, поради по-ниската им чувствителност. Следователно отрицателен резултат от бърз антигенен тест при наличие на суспектна клинична симптоматика изисква потвърждение с PCR анализ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целият свят е изправен пред пандемията COVID-19, причинена от SARS-CoV-2, която доведе до сериозни икономически и човешки загуби. Това заболяване започнало в края на 2019 година от Китай, като пневмония с неизвестен причинител, за кратко време се разпространи по целия свят и засегна милиони хора. В България първият случай на COVID-19 е регистриран на 8 март 2020 година. Познаването на наличните лабораторни методи е от съществено значение за ранната диагностика на COVID-19.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Abbasi J (April 2020). “The Promise and Peril of Antibody Testing for COVID-19”. JAMA. 323 (19): 1881-83. doi:10.1001/jama.2020.6170.
2. Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J et al (2020) The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. Nature.
3. Bauer G (2020). “The variability of the serological response to SARS-corona virus-2: Potential resolution of ambiguity through determination of avidity (functional affinity)”. Journal of Medical Virology. doi:10. 1002/jmv.26262.
4. Bustin SA, Benes V, Garson JA et al. (April 2009). “The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments”. Clinical Chemistry. 55 (4): 611-22. doi:10.1373/ clinchem. 2008.112797.
5. Centre of Disease Control and Prevention . 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)- guideline for clinical specimen. Available at: https:// www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html.



◄

Фигура 3.

Положителен резултат от антигенен тест за SARS-CoV-2

6. Chan J.F., Yip C.C., To K.K. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. J Clin Microbiol. 2020.
7. Chenxi Li, Chengxue Zhao , Jingfeng Bao et al. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19) Clinica Chimica Acta Volume 510, November 2020, Pages 35-46.
8. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R. Et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3) 10.2807/1560-7917.ES.2020. 25.3.2000045.
9. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
10. European Centre for disease Prevention and Control (2020) An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. European Centre for disease Prevention and Control, Stockholm.
11. Ghoshal U, Vasanth S, Tejan N (2020). "A guide to laboratory diagnosis of Corona Virus Disease-19 for the gastroenterologists". Indian Journal of Gastroenterology. 39 (3): 236-242. doi:10.1007/ s12664-020-01082-3.
12. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses - a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv preprint. doi: 10.1101/ 2020.02.07.937862.
13. Goudouris ES (2020). "Laboratory diagnosis of COVID-19". JORNAL DE PEDIATRIA. doi:10.1016/j.jped.2020.08.001.
14. Guglielmi G (2020). "Fast coronavirus tests: what they can and can't do". Nature (journal). 585 (7826): 496-498. doi:10.1038/ d41586-020-02661-2.
15. Hase R., Kurita T., Muranaka E. Et al. A case of imported COVID-19 diagnosed by PCR-positive lower respiratory specimen but with PCR-negative throat swabs. Infect Dis. 2020:1-4. doi: 10.1080/23744235.2020.1744711.
16. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020;382:929-936.
17. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. Emerg Microbes Infect. 2020;9:747-756. doi: 10.1080/22221751.2020. 1745095.
18. Lv DF, Ying QM, Weng YS et al. Dynamic change process of target genes by RT-PCR testing of SARS-Cov-2 during the course of a coronavirus disease 2019 patient. Clin Chim Acta. 2020;506:172-175. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.032.
19. Mathuria JP, Yadav R, Rajkumar. Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 - A review of current methods. J Infect Public Health. 2020;13(7):901-905. doi:10.1016/ j.jiph.2020. 06.005.
20. Meyer B., Drosten C., Mьller M.A. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls Virus Res., 194 (2014), pp. 175-183.
21. Monchatre-Leroy E., Boue F., Boucher J.M., Renault C., Moutou F., Ar Gouilh M. Identification of alpha and Beta coronavirus in wildlife species in France: bats, rodents, rabbits, and hedgehogs. Viruses. 2017;9(12):364. doi: 10.3390/v912036.
22. "Mount Sinai Emergency Use Authorization". FDA. 15 April 2020. Retrieved 18 April 2020.
23. Okba NMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medRxiv preprint. 2020. doi:10.1101/ 2020.03.18.20038059.
24. Peng L., Liu J., Xu W. Et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. J Med Virol. 2020;(April) doi: 10.1002/jmv.25936.
25. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX (2020). "Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape". Biosensors and Bioelectronics. 165: 112454. doi:10.1 016/j.bios.2020.112454.
26. Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020 doi: 10.1001/ jama. 2020.8259.
27. Tang Yi-Wei, Schmitz J.E., Persing D. H. and Stratton C. W. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. J. Clin. Microbiol. doi:10.1128/JCM.00512-20.
28. Touma M. COVID-19: molecular diagnostics overview. *J Mol Med (Berl)*. 2020;98(7):947-954.doi:10.1007/s00109-020-01931-w.
29. Ward S., Lindsley A., Courter J., Assa'ad A. Clinical testing for Covid-19 J. Allergy Clin. Immunol. (2020).
30. Weitzel T., Legarraga P. et al. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples bioRxiv (2020) 2020. 05.27.119255.
31. What Immunity to COVID-19 Really Means". Scientific American. 10 April 2020. Archived from the original on 28 April 2020.
32. World Health Organization, Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). https:// www. who. int/ publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19) (accessed 18 March 2020).
33. Xiang F., Wang X., He X. et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020;(April 19) doi: 10.1093/cid/ciaa461. ciaa461.
34. Zhang YZ. Novel 2019 coronavirus genome. http://virological. org/t/ novel-2019 -coronavirus-genome/319. Accessed 27 May 2020.
35. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579 (7798) (2020), pp. 270-273.
36. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382: 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

КОМПЛЕМЕНТ – ЗНАЧЕНИЕ НА ОПРЕДЕЛЯНЕТО

Елена Викентиева

Катедра по Клинична лаборатория и имунология, Лаборатория по Клинична имунология – Военномедицинска Академия, София

SIGNIFICANCE OF THE COMPLEMENT DETERMINATION

Elena Vikentieva

Department of Clinical Laboratory and Immunology, Laboratory, of Clinical Immunology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Коплементната система е функционалната връзка между вродените и придобити имунни отговори, гарантираща пълноценна и адекватна защита срещу патогени. Дефицитът на отделни компоненти или дисрегулацията в контролните механизми са една от причините за повишена предразположеност към инфекции и автоимунитет, докато свръхмерната активация в отделни случаи е предпоставка за животозастрашаващи състояния в резултат на системно възпаление, нарушения в коагулационно/фибринолитичната система и шок. Определянето на индивидуални компоненти, деградационни продукти, автоантитела или протеин-протеинови комплекси е подход, позволяващ получаването на изчерпателна информация относно хода на болестта, тежестта и ефекта от приложената терапия.

Ключови думи: *Система на комплемента, дефицит на комплемента, автоимунни болести, инфекции*

ABSTRACT

Complement is a functional bridge between innate and adaptive immune responses that allows an integrated host defense to pathogens. Deficiencies of complement components or dysregulation predispose to infections and autoimmune diseases. On the other hand, uncontrolled activation may lead to life-threatening effects such as auto-aggression, dysregulation of coagulation and fibrinolysis, systemic inflammation and shock. In recent years, determination of complement components, complement-derived products, autoantibodies or protein-protein complexes provide comprehensive information to better define disease severity, evolution, and response to therapy.

Keywords: *complement system, complement deficiency, autoimmune diseases, infections*

ВЪВЕДЕНИЕ

Системата на комплемента е ключов компонент на вродения хуморален имунен отговор, чиято основна характеристика е бързина на реакцията, неспецифичност и липса на имунна памет. Състои се от група плазмени протеини (>30), с обща концентрация над 3 g/l (съставляващи 15% от глобулиновата фракция), които действат съгласувано и в строго определена последователност [1-4]. Синтезират се в черният дроб и са основни участници в острофазовите отговори [4]. Различни са от имуноглобулините, като след имунизация концентрацията им в серума не се повишава. При активирането им се образуват редица биологично активни молекули – ензими, анафилотоксини и хемотаксини, поради което често комплементната система е определяна като „химическата бариера“ на организма [1-3].

Биологичните функции на комплементната система са:

1) лизиране (разрушаване) на клетки, бактерии и капсулирани вируси;
2) опсонизация (процес, благоприятстващ поглъщането на патогени или фагоцититоза);
3) генериране на пептидни фрагменти, регулиращи възпалителните и имунните реакции (вазодилатация в мястото на възпаление и др.);
4) хемотаксис (привличане на фагоцитиращи и др. клетки);
5) отстраняване на имунни комплекси (ИК) [1-3].

За осъществяване на биологичните си функции, плазмените протеини от системата на комплемента претърпяват процес на активиране. Активирането се осъществява по няколко начина – класически, алтернативен и манозо-свързващ лектинов път. Класическият път изисква наличие на комплекс антиген-антитяло (имуноглобулин-зависим), докато при алтернативния компонентите на комплемента се активират от липополизахариди в клетъчната стена на редица бактерии и дрожди, при участието на определени серумни фактори. Този път е ключов за имуноглобулин-независимата защита от бактериални инфекции. При лектиновия път, активираща роля играе т.нар. манозо-свързващ лектин (MBL) – плазмен белтък, част от системата на вродения имунитет за разпознаване на патогени [1-4].

Самият процес на активиране и действие на системата на комплемента се осъществява в три фази:

1) фаза на индукция – разпознаване на „мишената“ от комплементните протеини;
2) фаза на амплификация;
3) фаза на мембрано-атакуващия комплекс (MAC) – оформяне на трансмембранен канал в клетката „мишена“ с последваща осмотична лиза.

Активирането на комплементната каскада най-общо има провъзпалителен ефект, като съществуват механизми за строг регулаторен контрол, предотвратяващи опосредстваните от комплемента увреждания на собствени тъкани. Механизмите със защитна функция включват:

1) кратък полуживот на C3-конвертазата, което ограничава продължителността на процеса на комплементна активация;
2) нормална експресия на клетъчно-мембранни протеини с отношение към MAC-медиираната цитолиза, като DAF (фактор ускоряващ разпадането или CD55), протектин (CD59), хомоложен рестрикционен фактор (C8-свързващ протеин);
3) адекватна концентрация на фактори, отговорни за инхибиране на комплемента – фактор H, фактор I, витронектин (протеин S) и C1-естеразен инхибитор (C1INH) [1-5].

При патологични състояния, причинени от комплемента, той най-често действа нормално, но в грешна посока.

ХАРАКТЕРИСТИКА НА КЛИНИЧНИТЕ ИЗЯВИ

Клиничните изяви на дефектите в системата на комплемента зависят от специфично засегнатия компонент на каскадата. При засягане на началните й компоненти или на съставките от класическия път за активиране (C1, C4, C2 и C3), се наблюдава повишен риск от бактериални инфекции с честа изява на автоимунни ревматични болести (АИРБ) като системен лупус еритематозус (СЛЕ), ревматоиден артрит (РА), дерматомиозит (ДМ), гломерулонефрит (ГН), анафилактоидна пурпура и васкулити [6]. Пациентите с дефект в крайните компоненти на комплемента, страдат от хронични инфекции (предимно от щамове на Neisseria sp.) и значително по-рядко от АИРБ [6-9]. Така например, около 80% от пациентите с дефицит на C4 или C3 и повече от 30% от пациентите с дефицит на C2 развиват АИРБ, спрямо 10% от лицата с дефицит на някой от крайните компоненти [6].

Повечето нарушения в системата на комплемента се наследяват автозомно-рецесивно [6]. Описани са дефицити, засягащи почти всеки един от компонентите на комплементната каскада, като хетерозиготното носителство на дефекта обуславя синтез на 50% от нормалното ниво за съответния компонент в серума. Макар и рядко е описано и хомозиготно носителство. Пример за хомозиготен дефицит е C1q дефицитът, който се изявява най-често с развитието на СЛЕ-like синдроми, с ранно и по-тежко засягане на ЦНС и бъбреците сравнено с лица със СЛЕ и нормални нива на този компонент [6]. От друга страна C1q дефицитът обуславя повишена склонност към развитие на пиогенни инфекции, сепсис и/или менингит, поради неспособност за генериране на C3b-опсонизиращ фрагмент [6]. При хомозиготния дефицит на C4, антигенната и функционалната му активност е под 1% от нормалната, а биологичните функции опсонизация, хемотаксис и бактерицидност се осъществяват чрез активиране на алтернативния път с участието на C3 и C5-C9, което не покрива в пълнота изискването за бърз синтез на адекватни количества, характерно при активирането на класическия път с участието на C4 [6]. Характерни са СЛЕ-like прояви на фоточувствителност с типичен обрив, бъбречна патология и по-рядко развитие на РА [6]. При някои лица с СЛЕ-like се развиват и рецидивиращи инфекции [6]. Дефицитът на C2 компонента е един от най-честите (1/10 000), като в 95% е хомозиготен. Характеризира се с вариабилни клинични прояви – от липсваща симптоматика до развитието на АИРБ (дискоиден лупус или СЛЕ в >40%, ДМ, васкулит, анафилактоидна пурпура, ГН, синдром на Gougerot, синдром на Sjogren, инсулино-зависим ЗД, автоимунен хепатит) [6-9], възпалителни чревни болести и в над 50% от случаите се съчетава с инфекции, причинени от Pneumococcus, H. Influenzae и Meningococcus [6]. При лицата със C2-дефицит и СЛЕ, се установява по-ниска честота на антителата срещу двойно-верижна ДНК (анти-dsDNA) и антинукле-

арни антитела (ANA), с изключение на анти-Ro антителата, чиято честота е значимо по-висока спрямо тази при лица със СЛЕ и нормални нива на C2 [6].

Дефицитът на други компоненти от класическия път се асоциира предимно с инфекции [8]. Така например, дефицитът на C3 се характеризира с развитието на тежки, често животозастрашаващи инфекции, поради факта, че серумът на тези лица, губи опсонизиращата си активност. Най-чести причинители са капсулирани бактерии (Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes и Haemophilus influenzae), причина за развитието на пневмонии, менингит, бактериемия и остеомиелит и за чието отстраняване опсонизацията е основен елемент от първичната защита [6, 9]. При дефицит на C3, отчетените нива са най-често под 1% от нормалните, което е сериозно предизвикателство с оглед ключовата му роля за нормалното функциониране както на класическия, така и на алтернативния път [6]. Липсата на някой от компонентите на MAC (C5, C6, C7 или C8), се свързва с развитието на менингит и/или гонорея, поради неспособност за осъществяване на клетъчна лиза, докато дефицитът на DAF и CD59 са предпоставка за развитието на пароксизмалната нощна хемоглобинурия (PNH) – рядко хематологично състояние, дължащо се на придобита соматична мутация, засягаща PIG-A гена от X-хромозомата в ограничен брой хемопоетични стволови клетки, водещо до повишена чувствителност към комплементна лиза [10]. Засегнатите клетки (левкоцити, еритроцити и тромбоцити) губят способността си за синтез на ензима гликозилфосфатидилинозитол, в резултат на което не са в състояние да свържат комплементните инхибитори DAF и CD59 [11].

Дефицитът на MBL от лектиновия път повишава риска от всякакъв вид инфекции: бактериални, вирусни и гъбични [7].

Дефицитът на C1-естеразния инхибитор (C1INH) е причина за т.нар. ангионевротичен едем [6], който може да бъде вроден или придобит [12]. Вроденият се унаследява автозомно-доминантно и засяга 1/140 000 лица. Може да бъде количествен – тип I (85% от случаите) или функционален – тип II (15% от случаите) [6, 12]. Тип III е описан при пациенти, (предимно жени) без отклонения в C1INH. При тях проявите на ангиоедем се провокират от орални контрацептиви, заместителна хормонална терапия с естрогени или бременност. Функцията на C1INH е да регулира ензимите, образувани при активирането на кинин-генериращата система, системата на кръвосъсирването, фибринолитичната система и комплементната. При всяка от тези системи той свързва и инактивира активния център на ензима, при което самият той се изразходва. Клинично се изявява с характерни рецидивиращи епизоди на невъзпалителен ангиоедем в резултат на вазодилатация на капиляри и венули, като основно засегнати са кожа, респираторен и гастроинтестинален тракт [6]. Лабораторно се установяват ниски нивата на C2 и C4 фракциите на комплемента, при нормални нива на C3. Придобит дефицит на C1INH възниква при автоимунни и лимфопролиферативни болести [13, 14].

SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯ И КОМПЛЕМЕНТ

Известно е, че патофизиологичните механизми при някои белодробни болести като астма и остър респираторен дистрес синдром (ARDS) включват активиране на комплементната система [15], а най-честите усложнения при инфектирани със SARS-CoV-2 са развитие на тромботични инциденти, пневмония и тежък остър респираторен синдром (SARS) [16, 17]. В началните етапи от инфектирането със SARS-CoV-2 се активират различни звена на вродения имунен отговор, където ключов играч е комплементната каскада, изпълняваща роля на високо-чувствителна „алармена система“ [18]. Експериментални данни, получени при инфектирането на дефицитни за C3 миши модели със SARS-CoV сочат дискретно развитие на прояви като загуба на тегло, респираторна дисфункция и белодробни патологичнни изменения, за разлика от тежките прояви при мишки без C3-дефицит, което свидетелства за ролята на комплементната активация при вирусните инфекции [19] и последващите белодробни поражения [20].

Ретроспективно проучване, анализиращо серумните нива на C3, C4 фракциите на комплемента и на общите имуноглобулини (IgG, IgA, IgM, IgE) при 236 лица със COVID-19 установява, че за разлика от лица с леки форми, при лица с тежка форма и настъпил exitus letalis има значимо понижени нива на C3 фракцията, в съчетание със значимо повишени нива на IgA и IgE,, като липсват съществени отклонения в нивата на C4, IgG и IgM [21]. Според авторите на проучването, установяването на ниски нива на C3 при хоспитализация или при прогресивното влошаване по време на болничния престой са лош прогностичен белег [21]. Според Hrishikesh S.et al. при инфекция със SARS-CoV-2, комплементната каскада се активира по алтернативния път, което вероятно допринася за развитието на органната недостатъчност [22]. C3 е плазмен гликопротеин с концентрация 1.2 mg/ml и централна роля в комплементната каскада, тъй като е общ както за класическия, така и за алтернативния път [23]. Секретира се от макрофагите като про-C3 и се активира от C3-конвертазата, в резултат на което се образуват C3a (анафилатоксин I) и C3b (фрагмент с мощни опсонизиращи възможности). При свързване на C3b със C3-конвертазата от класическия път се получава класическа C5-конвертаза, като нейният еквивалент за алтернативния път се получава при свързването на C3b с плазмените фактори B и D (C3bBb). Следва разцепване на C5 компонента и получаване на други два фрагмента – C5a (анафилотоксин II) и C5b. Продуктите на активация на комплемента – C3a и C5a, притежават следните биологични функции:

1) имунорегулаторна – C5a стимулира, докато C3a потиска определени страни от клетъчно-медиирания иунитет;
2) хемотаксична (мощни хемоатрактанти за полиморфонуклеарни клетки и макрофаги);
3) анафилактогенна – предизвикват дегранулация с освобождаване на хистамин и кинини, обуславящи процеси свързани с повишена съдова пропускливост, контракция на гладката мускулатура и тъканна увреда след свързване с C3aR и C5aR/C5L2 рецепторите от повърхноста на мастоцитите и базофилите.

В допълнение C5a стимулира окислителния обмен на веществата и продукцията на токсични кислородни продукти, като същевременно задейства освобождаването на цитокини, химиокини, миелопероксидаза и еластаза от фагоцитиращите клетки с отношение към развитието на тъканни увреди [15].

ИНДИКАЦИИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КОМПЛЕМЕНТА

Индицирани са всички състояния, свързани с активация на комплемента, каквито са автоимунните ИК-болести. Към тази група принадлежат СЛЕ, уртикария-васкулитът, криоглобулинемията, ревматоидния артрит с васкулит, грануломатозата на Wegener и васкулитът на Henoch-Schunlein [24-27]. Определянето на функционалната активност и/или концентрацията на някои индивидуални компоненти на комплемента като C1q, C3 и C4 имат диференциално диагностично значение от една страна, а от друга са показатели за оценка на болестната активност. Доказването на антитела срещу C1q и C3 в някои от случаите е потвърждаващо диагнозата [28-30]. Така например, значително намален C3, съчетан с анти-C1q антитела подкрепя диагнозата хипокомплементарен уртикария-васкулит (HUVS) [25]. Тежко изчерпване на C3 с функционален дефицит и натрупване на C3d,g деградационни продукти се установява при мембрано-пролиферативния ГН (MPGN) II тип. Диагнозата се потвърждава при доказване на т.нар. C3-нефротичен фактор (C3Nef), който е автоантитяло срещу конвертазата от алтернативния път на комплемента. C3Nef удължава значително нейния полуживот, което обяснява изчерпването на C3 фракцията поради свръхмерна комплементна активация. Задълбочаващият са дефицит на C3 може да доведе до повишаване на риска и развитие на бактериални инфекции. Значително ниски нива на C3 има и при лица с пост-стрептококов гломерулонефрит (PSGN), като възстановяването на нивата настъпва след 6-ия месец от отзвучаване на инфекцията [31]. Характерна находка при тези пациенти е повишеното съотношение C3d,g/C3 поради завишените C3d,g нива. Разликата между MPGN и PSGN е в изчерпването на C5 фракцията и пропердина при PSGN, което не е характерно за MPGN [31].

Атипичният хемолитичен уремичен синдром (aHUS) е състояние, възникващо в детска възраст, характеризиращо се с микроангиопатична хемолитична анемия, тромбоцитопения и остра бъбречна недостатъчност, поради развиващ се мембрано-пролиферативен ГН. Причината за това състояние е дисрегулация на комплементната активация поради мутация, засягаща някои от инхибиращите фактори – фактор H, фактор I, мембранен кофакторен протеин (CD46) или фактор H-свързаните протеини (FHR) -1, -3 или -5, което нарушава нормалното им функциониране. Клетките, които се засягат са еритроцити, тромбоцити и ендотелни клетки, включително и тези в бъбречния мезангиум. Най-честа причини за aHUS са мутации, засягащи гена за фактор H [32, 33].

Индикация за определяне на комплемента е и C1INH дефицитът, причина за ангионевротичния едем. Диагностичните критерии включват: доказване на персистиращ дефект на хемолитичната активност на комплемента, със засегнат класически (CH50) или алтернативен път (AP50) в три последователни определяния за период от 6 месеца при липса на данни за други имунологични дефекти и поне един епизод на бактериемия, менингит или системна инфекция с Neisseria и/или рекурентни белодробни инфекции. Лабораторно допълнително се установява намален C4, но нормален C3, като при тип I, C1INH е намален, а при тип II може и да е с нормални стойности [12].

Все по-актуалните терапевтични подходи, използващи моноклонални антитела (МКА) за коригиране на някои от комплементните дефекти, налагат строг контрол и мониториране. С оглед на това, всички лица на комплемент-инхибираща терапия подлежат на проследяване, чрез определяне на отделни фракции на комплемента или техните деградационни продукти. Първият медикамент, инхибиращ комплемента с приложение в клиничната практика е Eculizumab. Основна индикация за приложението му е лечение на пароксизмалната нощна хемоглобинурия [34] и атипичния хемолитичен уремичен синдром [35], за които е единствен медикамент на избор. През последните години се прилага с успех и при shiga токсин-индуцирания хемолитичен уремичен синдром [36], рефрактерния мембрано-пролиферативен гломерулонефрит (MPGN) [37], както и за профилактика на реакциите на отхвърляне при ABO-несъвместима трансплантация [38]. Механизмът на действие на това МКА се свежда до свързването на C5-компонента, възпрепятствайки протеолитичната му активност, а впоследствие и образуването на анафилотоксин C5a, както и формирането на MAC (C5b-9).

С оглед ролята на комплементната активация при вирусни инфекции, в частност SARS-CoV-2 инфекцията се оформя като индикация за определяне нивата на C3-фракцията в контекста маркер с прогностично значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определянето на комплемента има значение при редица състояния (вроден и/или придобит дефи-

цит, АИРБ и др.), с основен акцент върху прецизиране на диагнозата, оценка на болестната активност и диференциално-диагностично. С все по-широкото навлизане на модерните МКА-базирани терапии, индикациите за определяне на отделни компоненти от комплементната каскада или техните деградационни продукти, вероятно ще нарастват, поради изискването за строг мониторинг на терапевтичния ефект.

От друга страна данните за приноса на комплементната активация в развитието на някои от усложненията при вирусни инфекции и в частност при SARS-CoV-2, поставят въпроса за необходимостта от определяне на плазмените нива на С3-фракцията и ползването им като прогностичен показател за оценка на предстоящо затегнато протичане.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. M J Walport . Complement. First of two parts. N Engl J Med. 2001;344:1058-66.
2. M J Walport . Complement. Second of two parts. N Engl J Med. 2001;344:1140-44.
3. Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. Cell Res. 2010;20:34-50.
4. Unsworth DJ. Complement deficiency and diseases. J Clin Pathol. 2008;61: 1013-1017.
5. Davila S., Wright VJ, Khor CC et al. genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. Nat Genet. 2010; 42:772-776.
6. Jerry A Winkelstein, Kathleen E Sullivan. Complement: Deficiency Diseases. Encyclopedia of life science /2001 Nature Publishing Group / www.els.net
7. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. Clin Microbiol Rev. 2010 Oct; 23(4):740-80.
8. Carroll MV, Sim RB. Complement in health and disease. Adv Drug Deliv Rev. 2011 Sep 16; 63(12):965-75.
9. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. Mol Immunol. 2011 Aug; 48(14):1643-55.
10. Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an acquired X-linked genetic disease with somatic-cell mosaicism. Curr Opin Genet Dev. 2006 Jun; 16(3):317-22.
11. Schrezenmeier H, Hцchsmann B. Drugs that inhibit complement. Transfus Apher Sci. 2012 Feb; 46(1):87-92.
12. B. L. Zuraw and S. C. Christiansen. Pathophysiology of hereditary angioedema. American Journal of Rhinology and Allergy, vol. 25, no. 6, pp. 373-378, 2011.
13. M. Cicardi, A. Beretta, M. Colombo, D. Gioffrй, M. Cugno, and A. Agostoni. Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angio-oedem. Clinical and Experimental Immunology, vol. 106, no. 3, pp. 475-480, 1996.
14. M. Cicardi and A. Zanichelli. The acquired deficiency of c1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema. Current Molecular Medicine, vol. 10, no. 4, pp. 354-360, 2010.
15. Sarma V.J., Huber-Lang M., Ward P.A. Complement in lung disease. Autoimmunity. 2006; 39(5)
16. 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.
17. 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.
18. D. Ricklin, G. Hajishengallis, K. Yang, J. D. Lambris. Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis. Nat. Immunol. 11, 785-797 (2010).
19. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009 Jan 29; 360(5):544-6.
20. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Clermont MJ, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. N Engl J Med. 2011 Jun 30; 364(26):2561-3.
21. Shilin F., Haizhou Wangb, Li Luc, Yifan Jiaa,, Zhongyuan Xiad. Decreased complement C3 levels are associated with poor prognosis in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. Int Immunopharmacol. 2020 Dec; 89: 107070.
22. Hrishikesh S. Kulkarni, John P. Atkinson. Targeting complement activation in COVID-19 Thrombosis and Hemostasis|. 2020; Vol.136 (18): 2000-2001.
23. Varela J.C., Tomlinson S. Complement: an overview for the clinician. Hematology/oncology Clin. North America. 2015;29(3)
24. P. E. Spronk, P. C. Limburg, and C. G. M. Kallenberg. Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus, vol. 4, no. 2, pp. 86-94, 1995.
25. J. Venzor, W. L. Lee, and D. P. Huston. Urticarial vasculitis. Clinical Reviews in Allergy and Immunology, vol. 23, no. 2, pp. 201-216, 2002.
26. G. Rostoker, J. M. Pawlotsky, A. Bastie, B. Weil, and D. Dhumeaux. Type I membranoproliferative glomerulonephritis and HCV infection. Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 11, no. 4, supplement, pp. 22-24, 1996.
27. H. A. Schneider, R. A. Yonker, P. Katz, and S. Longley. Rheumatoid vasculitis: experience with 13 patients and review of the literature. Seminars in Arthritis and Rheumatism, vol. 14, no. 4, pp. 280-286, 1985.
28. B. Nilsson, K. Nilsson Ekdahl, A. Sjцholm, U. R. Nilsson, and G. Sturfelt. Detection and characterization of immunoconglutinins in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): serial analysis in relation to disease course. Clinical and Experimental Immunology vol. 90, no. 2, pp. 251-255, 1992.
29. J. Rцnnelid, I. Gunnarsson, K. Nilsson-Ekdahl, and B. Nilsson. Correlation between anti-C1q and immune conglutinin levels, but not between levels of antibodies to the structurally related autoantigens C1q and type II collagen in SLE or RA. Journal of Autoimmunity, vol. 10, no. 4, pp. 415-423, 1997.
30. L. A. Trouw and M. R. Daha. Role of anti-C1q autoantibodies in the pathogenesis of lupus nephritis. Expert Opinion on Biological Therapy, vol. 5, no. 2, pp. 243-251, 2005.
31. S. Sethi, C. M. Nester, and R. J. Smith. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. Kidney International, vol. 81, no. 5, pp. 434-441, 2012.
32. L. Sartz, A. I. Olin, A. C. Kristoffersson, and A. L. Stehl. A novel C3 mutation causing increased formation of the C3 convertase in familial atypical hemolytic uremic syndrome. Journal of Immunology, vol. 188, no. 4, pp. 2030-2037, 2012. View at: Google Scholar
33. D. Westra, K. A. Vernon, E. B. Volokhina, M. C. Pickering, N. C. van de Kar, and L. P. van den Heuvel. Atypical hemolytic uremic syndrome and genetic aberrations in the complement factor H-related 5 genes. Journal of Human Genetics, vol. 57, no. 7, pp. 459-464, 2012.
34. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Sociй G, Muus P, Rцth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006 Sep 21; 355(12):1233-43.
35. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009 Jan 29; 360(5):544-6.
36. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Clermont MJ, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. N Engl J Med. 2011 Jun 30; 364(26):2561-3.
37. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, Thorner P, Hebert D, Langlois V, Pluthero F, Licht C. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. N Engl J Med. 2012 Mar 22; 366(12):1165-6.
36. Biglarnia AR, Nilsson B, Nilsson T, von Zur-Mьhlen B, Wagner M, Berne C, Wanders A, Magnusson A, Tufveson G. Prompt reversal of a severe complement activation by eculizumab in a patient undergoing intentional ABO-incompatible pancreas and kidney transplantation. Transpl Int. 2011 Aug; 24(8):e61-6.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ИМУНОГЛОБУЛИН G (IGG) СУБКЛАСОВЕ – КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

Елена Викентиева

Катедра по Клинична лаборатория и имунология, Лаборатория по Клинична имунология – Военномедицинска Академия, София

ASSESSMENT OF IMMUNOGLOBULIN G (IGG) SUBCLASSES – CLINICAL SIGNIFICANCE

Elena Vikentieva

Department of Clinical Laboratory and Immunology, Laboratory, of Clinical Immunology - Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Определянето на серумната концентрация на субкласовете на имуноглобулин G (IgG) е стандартен лабораторен тест, задължителен при подозрение за дефицит на антитела, особено в случаите, при които нивата на общия IgG са в референтните за възрастта граници. Освен за диагностицирането на селективен дефицит, отнасящ се до конкретен субклас, тестът е потвърждаващ /отхвърлящ диагнозата общ вариабилен имунодефицит (CVID), както и идентифициращ лицата в риск с ниски нива на имуноглобулин A (IgA). В отделни случаи може да бъде полезен за оценка на хуморалния имунитет с оглед на реваксинация. Определянето на субкласовете има клинично значение и при една сравнително нова и непозната нозология - имуноглобулин G_4-свързана болест, чието ненавременно диагностициране увеличава риска от усложнения и развитие на неоплазии.

Ключови думи: *IgG субкласове, IgG дефицит, общ вариабилен имунодефицит, ниски IgA нива, имуноглобулин G_4-свързана болест*

ABSTRACT

Measurement of IgG subclasses is a standard laboratory test to investigate the suspicion of antibody deficiency, especially when total IgG concentration is within the normal age-specific reference range. On the other hand, assessment is useful for diagnosis of IgG subclass deficiency, as a supporting tool for the diagnosis of common variable deficiency (CVID), as well as for risk stratification of patients with low IgA levels. In certain circumstances, the measurement of subclasses may be used to monitor humoral immune system responses and determine a revaccination strategy. Measurement of IgG subclasses is important also in a recently defined disease – IgG_4-related (IgG4-RD). Underdiagnosed IgG4-RD increase the risk of complications and even malignancy.

Keywords: *IgG subclasses, IgG deficiency, common variable immunodeficiency, low IgA levels, IgG_4-RD*

ВЪВЕДЕНИЕ

IgG е преобладаващият имуноглобулин в кръвта, лимфната, гръбначномозъчната и перитонеалната течност. В серума на възрастни индивиди съдържанието му съставлява около 75% от общите серумни имуноглобулини. Разпределен е приблизително равномерно между интраваскуларното и екстраваскуларното пространство. При човека има 4 субкласа – IgG_1, IgG_2, IgG_3 и IgG_4, които се различават по своите биологични функции (табл. 1) [1, 2]. IgG е имуноглобулинът с най-дълъг полуживот (23 дни) с изключение на субклас IgG_3 (7 дни),

който претърпява „бърз кръговрат“. Продължителното персистиране на IgG в серума се използва при пасивната имунизация, като това е изотипът на избор при внасяне на готови антитела срещу токсини и отрови. IgG е опсонизиращо антитяло и реагира с епитопи от повърхността на микроорганизмите, като подпомага тяхното поглъщане и разрушаване от фагоцитиращите клетки (фагоцитоза) или активира системата на комплемента (клетъчна лиза). Има ключова роля при антитялозависимата клетъчно-медиирана цитотоксичност, където „въоръжава” и „фокусира” клетките-убийци (NK-клетки) върху тяхната мишена (микроорганизъм или туморна клетка), в резултат на което тя бива унищожена [1, 3].

IgG е ефективно вирус-неутрализиращо антитяло, като един от механизмите на неутрализация е този, при който антитялото свързва антигенни детерминанти от различни участъци на вирусната обвивка, най-често местата използвани от вируса за прикрепяне към клетката „мишена“. Инхибирането на вирусното прикрепяне ефективно прекратява инфекцията. От друга страна IgG са и единственият клас имуноглобулини, преминаващи през плацентата (с изключение на субклас IgG_2), осигуряващи устойчивостта на плода и новороденото срещу инфекции, но в същото време преминаването им може да бъде отговорно за развитието на т.нар. хемолитична болест на новороденото (Erythroblastosis fatalis), която се причинява от майчини антитела, насочени срещу еритроцитите на плода. Антителата се продуцират от Rh-отрицателна майка срещу Rh-положителни антигени от плода [1, 3].

Таблица 1. *Биологични характеристики на IgG субкласовете*

	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4
Процент от общия IgG	70%	20%	7%	3%
Полуживот	23	23	7	23
Преминаване през плацента	++	-	++	++
Свързване на комплемент	+	+	+++	-

СЕЛЕКТИВЕН ДЕФИЦИТ НА IGG СУБКЛАСОВЕТЕ

Клиничните изяви при IgG селективен дефицит са чести или тежки бактериални инфекции на горни и/или долни дихателни пътища [4-6], алергична астма, алергичен ринит [7, 8] и автоимунни болести [7, 9-11] (табл.2). Според лабораторните диагностични критерии, селективен IgG дефицит се приема при изключен Т-клетъчен дефект, понижени нива на един или повече от IgG субкласовете под 5-ти персентил на референтните граници за съответната възраст и при нормални серумни нива на общите IgG, IgA и IgM, с някои особености за IgG_3. При лицата над 15-годишна възраст, както и при лицата с хроничен синуит, IgG_3 дефицит се приема при серумни концентрации съответно под 0.19 g/L и под 0.10 g/L. Специфично изискване има и по отношение на IgG_2 в ситуацията, при която са установени ниски нива на общия IgA. IgG_2 дефицит в конкретния случай, се приема при концентрации под 0.25 g/L [7, 12, 13]. Установените отклонения в концентрациите на съответните IgG субкласове, трябва да бъдат потвърдени чрез поне още един алтернативен метод, един месец след първоначалното определяне [14, 15].

От IgG субкласовете, преобладаващ в серума е IgG_1. Редуцирането на неговите нива, рефлектира върху нивата на общия IgG [16]. Повечето състояния на вроден или придобит антителен дефицит имат ниски IgG_1 нива. От друга страна отговорите, предизвикани от протеинови и вирусни антигени са именно IgG_1 и/или IgG_3 медиирани [16].

Дефицитът на субклас IgG_2 се среща най-често в детска възраст. Той се асоциира с повишен риск от инфекции със S. pneumoniae, Haemophilus influenzae тип B и Neisseria meningitides, като видът на инфекциозния причинител при дефицит на IgG_2 се обуславя от биологичните му характеристики на антитяло с най-голяма активност към бактериални полизахариди [6, 17, 18]. IgG_2 дефицитът при някои лица се комбинира с IgA или IgG_4 дефицит [16, 19].

Проучване, обхващащо лица с доказана бронхиектазна болест установява селективен дефицит на IgG при 48% от лицата, при които причината за развитието на бронхоектазиите е неясна. Повечето от лицата са с ниски нива на $ИгГ_2$, като само при 3% се доказва IgG_4 или комбиниран IgG_2/IgG_4 дефицит. При всички пациенти са отчетени повишени или в референтни граници за съответната възраст серумни нива на общ IgG, IgM и IgA [19], като повишените серумни нива на общия IgG са за сметка на IgG_1 и IgG_3 субкласовете [20, 21]. Според авторите на проучването, селективният IgG дефицит се асоциира с развитието на бронхиектазна болест при лица, при които всички известни причини за това са били изключени [19]. Нещо повече, при лица с нормален имунологичен статус, бронхиектазната болест по правило провокира засилен антителен отговор [19]. Дефицитът на IgG_2 се обяснява с честите инфекции с капсулирани бактерии [6, 17, 18] и ролята на IgG_2 в антителните отговори срещу полизахаридни антигени [22, 23]. Прилагането на субституираща терапия с имуноглобулинови препарати, намалява честотата и тежестта на белодробните инфекции, като профилактира последващи белодробни увреди с прогресия до бронхоектазна болест [19].

Дефицитът на субклас IgG_3 е по-характерен при възрастни. IgG_3 осигурява защитата срещу белтъчни антигени (токсоиди и вируси), срещу Moraxella catarrhalis и M компонента на Streptococcus pyogenes [7, 16, 24-26]. Съставлява 4-8% от общия IgG и има най-къс полуживот за разлика от останалите субкласове. IgG_3 е с ключова роля в комплементната активация. Нещо повече, той се

свързва с висок афинитет към Fc рецепторите от повърхността на макрофагите, като участва в антитяло-медиираната фагоцитоза [7]. Основни клинични прояви при селективния IgG_3 са повтарящи се респираторни инфекции и алергии [7, 24]. Проучвания установяват, че 40% от лицата с IgG_3 дефицит имат астма [25]. При тежките форми на астма в детска възраст в 41-50% от случаите се установява IgG_3 дефицит [26].

Клиничното значение на IgG_4 селективния дефицит и ролята му за възприемчивостта към инфекции е неясна. Обикновено IgG_4 дефицитът се асоциира и с дефицит на някой от другите изотипове, като се развиват синопулмонални инфекции [14, 27]. IgG_4 дефицитът се асоциира най-често с автоимунна болест (СЛЕ, РА, др.) [28].

Таблица 2. ▼ *Асоциирани с IgG селективен дефицит патологични състояния [16]*

Патологично състояние	Абнормен IgG субклас
ИНФЕКЦИИ	
Повтарящи се инфекции с капсулирани бактерии	↓IgG_2 / IgG_4
Повтарящи се синопулмонални инфекции, бронхоектазии	↓IgG_2 / IgG_3 / IgG_4
Отит при деца	↓IgG_2
ХИВ / СПИН	↓IgG от различен субклас (вариабилно)
Гастро-интестинални прояви (диария, хранителна непоносимост)	↓IgG от различен субклас (вариабилно)
АЛЕРГИЧНИ СЪСТОЯНИЯ	
Бронхиална астма Васкулит на Хенох-Шонлайн	↓IgG_2 / IgG_3 / IgG_4 ↓IgG от различен субклас (вариабилно)
ДРУГИ	
Голяма част от автоимунните болести	↓IgG_2 (↓IgG_3 при ЗД тип I)
Атаксия-телангиектазия	↓IgG_2 / IgG_4
Атаксия на Фредерих	↓IgG_3
Епилепсия рефрактерна на терапия	↓IgG_2
Вроден дефицит на компоненти класическия път на комплемента	↓IgG_4
Аденозин-деаминазен дефицит	↓IgG_2
Селективен IgA дефицит	↓IgG_2 / IgG_3 / IgG_4

ИМУНОГЛОБУЛИН G_4-СВЪРЗАНА БОЛЕСТ

Имуноглобулин G_4-свързаната болест (IgG_4-RD) е с неизвестна етиология, като официално диагнозата е приета през 2011 г. Представлява имунно възпаление, съчетано с фиброза (локална или системна) и променлив клиничен ход с периоди на обостряне и подобрение. Засяга предимно мъже на средна възраст. Включва множество нарушения, между които автоимунен панкреатит, болест на Mikulicz, тиреоидит на Riedel, интерстициален нефрит, ретроперитонеална фиброза, дакриоаденит и периаортит. Общото между всички тях са характерни туморовидни отоци в засегнатите органи, тъканна инфилтрация с лимфоцити, олигоклонални IgG_4-секретиращи плазматични клетки, еозинофили и разностепенна фиброза с типична хистопатологична картина, както и облитеративен флебит. Първоначално се счита, че в патогенезата участват Th_2-тип имунни механизми, свързани с IgG_4-специфично превключване на имуноглобулиновите класове. Това води до повишени серумни нива на IgG_4 (>1.4 g/L) при 60-70% от пациентите. В последните години се обръща внимание на извънмерното активиране на клетките, участващи във вродения имунен отговор - мастни клетки, M_2-макрофаги, еозинофили, базофили. Вероятно те се активират от неизвестен микробен антиген като етиологичен фактор за IgG_4-RD [29, 30].

Проявите от страна на дихателната система са вариабилни - от безсимптомни до кашлица, диспнея, хемоптиза, болка поради плеврално ангажиране, псевдотумор и интерстициална пневмония [31-35]. Непознаването и/или ненавременното диагностициране на IgG_4 - свързаната болест увеличава риска от редица усложнения и развитие на неоплазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лицата с рекурентни бактериални инфекции и нормални нива на общите имуноглобулини, определянето на IgG субкласовете е от изключителна важност. Субституиращата терапия при дефицитните състояния с оптимално подбран имуноглобулинов препарат намалява броя и тежестта на инфекциите, както и честотата на употреба на антибиотици. От друга страна ранното диагностициране на IgG_4-свързаната болест и навреме стартираща терапия ограничава прогресиращите възпалителни прояви и развитието на фиброза, както и последващите в резултат на това усложнения.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Harry W Schroeder and Lisa Cavacini. Structure and Function of Immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(202): S41S52.
2. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? Curr Allergy Asthma Rep. 2002; 2(5):356-60.
3. Gestur Vidarsson, Gillian Dekkers and Theo Rispens. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. Frontiers in Immunology 2014; 5(16):520.
4. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? Curr Allergy Asthma Rep. 2002;2(5):356-360.
5. Herrod HG. Clinical significance of IgG subclasses. Curr Opin Pediatr. 1993;5(6):696-699.
6. Schur PH, Borel H, Gelfand EWet al. Selective gamma-g globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. N Engl J Med. 1970; 283(12):631-634.
7. Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. Clin Exp Immunol. 2010; 159(3):344-350.
8. Oxelius VA, Hanson LA, Bjцrkander Jet al. IgG3 deficiency: common in obstructive lung disease. Hereditary in families with immunodeficiency and autoimmune disease. Monogr Allergy. 1986; 20:106-115.
9. Barton JC, Bertoli LF, Barton JC. Comparisons of CVID and IgGSD: referring physicians, autoimmune conditions, pneumovax reactivity, immunoglobulin levels, blood lymphocyte subsets, and HLA-A and -B typing in 432 adult index patients. J Immunol Res.

2014; 2014: 542706.
10. Sarmiento E, Mora R, Rodrнguez-Mahou Met et al. Autoimmune disease in primary antibody deficiencies. Allergol Immunopathol (Madr). 2005; 33(2):69-73.
11. Sцderstrцm T, Sцderstrцm R, Avanzini Aet al. Immunoglobulin G subclass deficiencies. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1987; 82(3-4):476-480.
12. French MA, Denis KA, Dawkins Ret al. Severity of infections in IgA deficiency: correlation with decreased serum antibodies to pneumococcal polysaccharides and decreased serum IgG2 and/or IgG4. Clin Exp Immunol. 1995; 100(1):47-53.
13. Scadding GK, Lund VJ, Darby YCet al. IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 1994; 32(1):15-19.
14. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015; 136(5):1186-1205.
15. Wasserman RL, Sorensen RU. Evaluating children with respiratory tract infections: the role of immunization with bacterial polysaccharide vaccine. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18(2):157-163.
16. R. Jefferis and D.S. Kumararante. Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. Clin. exp. Immunoi (1990) 81, 357-367.
17. Oxelius, VA., A.B. Laurell, Lindquist, et al. 1981. IgG subclasses in selective IgA deficiencies: importance of IgG2-IgA deficiency. N. Engl. J. Med. 304:1476-1477. 32.
18. Hammarstrom, L., and C. I. Smith. 1986. IgG subclasses in bacterial infections. Monogr. Allergy 19:122-133.
19. De Gracia, Rodrigo, Morell, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1996: 153(2):650-5.
20. Stanley PJ, G. Corbo, and PJ. Cole. 1984. Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. Clin. Exp. Immunol. 58:703-708. 26.
21. French, M. A. H. and G. Harrison. 1987. Serum IgG subclasses in patients with an increased susceptibility to respiratory tract infections. Aust. N.Z. J. Med. 17:402-406
22. Siber, GR., PH. Schur, AC. Aisenberg, SA. Weitzman and G. Schiffman. 1980. Correlation between serum IgG-2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. N. Engl. J. Med. 303:178-182.
23. Ambrosino, DM, G. Schiffman, EC Gotschlich, et al. Correlation between G2m(n) immunoglobulin allotype and human antibody response and susceptibility to polysaccharide encapsulated bacteria. J. Clin. Invest. 75:1935-1942.
24. Olinder-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, Friman V, Vietorisz A, Bjцrkander J. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. Scand J Infect Dis. 2007; 39(1):44-50.
25. Jefferis R, Kumararatne DS. Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. Clin Exp Immunol 1990; 81: 357-67. 21.
26. Kim CH, Kim DG, Park SH, Choi JH, Lee CY, Hwang YI, Shin TR, Park SM, Park YB, Lee JY, Jang SH, Kim CH, Mo EK, Lee MG, Hyun IG, Jung KS. Incidence of immunoglobulin G subclass deficiencies in patients with bronchiectasis and the clinical characteristics of patients with immunoglobulin G subclass deficiency and bronchiectasis. Tuberc Respir Dis 2009; 66: 295-9.
27. Schwitzguйbel AJ, Jandus P, Lacroix JS, Seebach JD, Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2015 Dec; 136(6):1523-1531.
28. Joo-Hee Kim, Han-Jung Park, Gil-Soon Choi, Jeong-Eun Kim, Young-Min Ye, Dong-Ho Nahm, and Hae-Sim Park. Immunoglobulin G Subclass Deficiency is the Major Phenotype of Primary Immunodeficiency in a Korean Adult Cohort. J Korean Med Sci 2010; 25: 824-8.
29. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012; 366:539.
30. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet 2015; 385:1460.
31. Taniguchi T, Ko M, Seko S et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. Gut 2004; 53:770; author reply 770.
32. Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. Hum Pathol 2005; 36:710.
33. Yamashita K, Haga H, Kobashi Y, et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: report of 3 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 2008; 32:1620.
34. Shrestha B, Sekiguchi H, Colby TV, et al. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis: report of 6 and 12 cases with similar histopathology. Am J Surg Pathol 2009; 33:1450.
35. Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. Am J Surg Pathol 2009; 33:1886.

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ И КОНТРОЛ НА *C. DIFFICILE* ИНФЕКЦИЯТА

Иванка Гергова

Катедра Микробиология и вирусология – Военномедицинска академия, София

OPPORTUNITIES FOR PREVENTION AND CONTROL OF *C. DIFFICILE* INFECTION

Ivanka Gergova

Department of Microbiology and Virology - Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

C. difficile е основен причинител на диария, свързана с медицинското обслужване, с все по-широко разпространение в обществото. Препоръчваните мерки за превенция и контрол на инфекцията в болничните заведения включват прилагането на противопидемични мерки и на мерки, целящи превенция и ограничаване на антимикробната резистентност. Основните противоепидемични мерки са скрининг за *C. difficile*, изолационни мерки, използване на лични предпазни средства, правила за извършване на хигиенна дезинфекция на ръцете, ежедневна и крайна дезинфекция, използване на еднократно оборудване. Въвеждането на Програми за превенция и ограничаване на антимикробната резистентност в болничните заведения значително намалява честотата на случаите на *C. difficile.*

Ключови думи: *C. difficile, превенция, контрол*

ABSTRACT

C. difficile is a major cause of health-care associated diarrhea and is becoming more common in society. Recommended measures for prevention and control of infection in hospitals include the application of anti-epidemic measures and measures aimed at preventing and limiting antimicrobial resistance. The main anti-epidemic measures are screening for *C. difficile*, isolation measures, use of personal protective equipment, rules for performing hygienic hand disinfection, daily and final disinfection, use of disposable equipment. The introduction of Antimicrobial stewardship programs in hospitals significantly reduces the incidence of *C. difficile.*

Keywords: *C. difficile, prevention, control*

ВЪВЕДЕНИЕ

Clostridioides difficile (преди известен като *Clostridium difficile*) е най-честият причинител на диария, свързана с медицинското обслужване. Спорообразуващ Грам-позитивен облигатен анаероб, широкоразпространен повсеместно – в почвата, гастроинтестиналния тракт (ГИТ) на животните, новородени и здрави възрастни. Способността да образува спори е основната причина за продължителното разпространение във външна среда. Инфекцията с *C. difficile* може да протече симптомно или с различна по тежест клинична изява, до животозастрашаващ псевдомембранозен колит. За означаване на състоянието е възприет терминът *C. difficile*-асоциирана болест (*C. difficile*-associated Disease, CDAD) [22].

В световен мащаб, *C. difficile*-инфекцията създава значителна тежест за здравните системи, поради повишената заболяемост, увеличената продължителност на болничния престой, съпътстван от допълнителни разходи за лечение, леталитет [23].

В помощ на практиката са обобщени препоръчваните от международните гайд-лайни мерки за превенция и контрол на инфекцията.

ОСНОВНИ ПРОБЛЕМИ, СВЪРЗАНИ С *C. DIFFICILE* ИНФЕКЦИЯТА

В последните десетилетия, CDAD става все по-сериозен проблем като част от инфекциите, свързани с медицинското обслужване; същевременно се отчита и зачестяване на случаите в обществото, като се приема, че над една четвърт от всички случаи на инфекцията са придобити в обществото [4]. Различни източници, докладват, честота 4-15% от общата популация и до 20% при хоспитализираните и е отчетен нарастващ леталитет след 2000-та година, във връзка с появата и широкото разпространение на определени генотипове на *C. difficile* [23].

Установена е и различна патогеност на щамовете, в зависимост от PCR-RT, като PCR-RT 027 и 078 се свързват с повишен леталитет. Отчетено е повсеместно увеличение на случаите на инфекция, през средата на 2000-те, с вирулентния епидемичен щам PCR-RT 027 [8, 23, 19, 52]. Описаните епидемични взривове с щама са трудно контолируеми и опитът показва, че възможностите за успех се увеличават, ако се комбинират мерките за контрол на инфекциите и оптимизиране предписването на антибиотици [9]. Широкото прилагане на флуорохинолоните в световен мащаб, вероятно допълнително е допринесло за разпространението на PCR-RT 027, който е по-устойчив на флуорохинолони, в сравнение други щамове на *C. difficile* [23].

ВЪЗМОЖНОСТИ ДА ПРЕВЕНЦИЯ И КОНТРОЛ НА *C. DIFFICILE*-ИНФЕКЦИЯТА

Основни показатели за мониториране разпространението на *C. difficile*-инфекцията са: ч**естотата** на *C. difficile* инфекцията – изразяване в брой на установените случаи на 10 000 леглодни и **степен на разпространение** – брой на установените случаи на 1000 преминали пациенти. **Насоки за мониториране** на *C. difficile*-инфекцията при високи нива на разпространение на локално ниво са идентифициране на конкретните звена с установени случаи и насочване конкретно към тях на мерките за контрол.

Международните гайд-лайни препоръчват въвеждането на мерки за превенция и контрол на инфекцията в две основни направления – противоепидемични мерки и мерки, целящи превенция и ограничаване на антимикробната резистентност.

ПРОТИВО-ЕПИДЕМИЧНИ МЕРКИ

1. Извършване на скрининг за *C. difficile*, при пациенти с диария.

Скринирането за *C. difficile*, следва да се извършва паралелно със скрининга за множествено резистентни патогени и се препоръчва като минимална препоръка за осъществяване на сървейланс на инфекцията, за институции с ограничени ресурси [23].

2. Изолационни мерки.

Настаняване на инфектираните пациенти в самостоятелна стая, с отделен санитарен възел, с оглед снижаване възможностите за предаване на инфекцията на други пациенти. При невъзможност за изолиране в самостоятелна стая, се препоръчва отделяне на пациентите, колонизирани с аналогични изолати, но без да се допуска смесване с колонизирани с други множествено резистентни патогени на метицилин *Staphylococcus aureus* (MRSA) или резистентни към vancomycin *Enterococcus* spp. (VRE). Има проучвания, потвърждаващи позитивната тенденция на намаляване честотата на инфекцията при прилагане на скрининг и последваща изолация. Ако тези констатации се потвърдят в различни болнични условия, прилагането на скрининг и изолиране на асимптоматични носители може да бъде важна стратегия за намаляване на процента на *C. difficile*-инфекция [3]. Пациентите със съмнение за *C. difficile*-инфекция трябва да бъдат изолирани превантивно, до излизане на лабораторните резултати, които следва да бъдат извършени в същия ден, като изолацията трябва да продължи поне 48 часа след отзвучаване на симптомите [7].

3. Поведение спрямо идентифицирани асимптомни носители на *C. difficile* (при входящ скрининг за всички хоспитализирани).

Мненията са различни, но към момента няма достатъчно данни, за да се препоръча извършването на скрининг асимптомна колонизация и последващо прилагане на противоепидемични мерки. В здравни заведения с по-висок процент на CDAD (7.8-22.5/1000 леглодни) е установена по-висока честота на асимптомна колонизация, като носителите могат да представляват важен източник на инфекция [5, 9]. Математически модели предполагат намаляване на честотата на CDAD с 10-25% при скриниране и последващо изолиране на носителите [11, 21].

4. Използване на лични предпазни средства.

Медицинският персонал трябва да използва лични предпазни средства при обслужване на пациенти с установена *C. difficile*-инфекция. Редица епидемиологични проучвания доказват ефикасността на употребата на еднократни ръкавици, престилки и др. при обслужването на всеки пациент [11, 21].

5. Измиване и хигиенна дезинфекция на ръцете.

Препоръчваният метод е измиване на ръцете преди и след контакт (въпреки използването на ръкавици) с вода и антибактериален сапун или с хигиенни продукти, съдържащи алкохол [16, 20]. Измиващите гелове, съдържащи алкохол не унищожават спорите. При установени огнища на *C. difficile*-инфекция, се препоръчва хигиенна дезинфекция на ръцете с вода и сапун, с предпочитане пред прилагането на хигиенни продукти, съдържащи

алкохол. Счита се, че антибактериалният сапун отстранява по-ефикасно спорите. След измиване на ръцете се препоръчва дезинфекция с препарат, на основата на алкохол (по-ефективни при отстраняване на спори на *C. difficile*) [14, 25]. Допълнителен благоприятен ефект от използването на алкохолен продукт за хигиена на ръцете е установеното намаляване на нивата на разпространение на проблемни болнични изолати, включително MRSA, VRE [12]. Пациентите също трябва да бъдат насърчавани за поддържане на добра лична хигиена.

6. Ежедневна и крайна дезинфекция на болничната стая.

Препоръчва се ежедневната и крайната дезинфекция на стаята, в която е бил изолиран пациента да де извършва със спороциден агент. Препоръчва се и извършването на контрол на дезинфекцията след почистване на стаята.

7. Използването на еднократно оборудване.

Препоръчително е използването на еднократно оборудване за пациент, а при невъзможност за прилагане на мярката, средствата за многократна употреба да бъдат добре почистени и дезинфекцирани, за предпочитане със спороциден дезинфектант. *C. difficile* образува спори, които са устойчиви на повечето стандартни дезинфектанти, прилагани в болнични заведения [18].

8. Трансфер в друго лечебно заведение.

При трансфер по спешност: персоналът, свързан с транспортирането и приемащото лечебно заведение трябва да бъдат информирани. Средствата, използвани при транспортирането трябва да бъдат почистени и дезинфекцирани незабавно след използването им. ***При отложен трансфер***: приемащото лечебно заведение трябва да приеме пациента, лекуван за CDAD, при отсъствие на диария поне 48 часа и има оформени или нормални за самия пациент изпражнения.

МЕРКИ, ЦЕЛЯЩИ ПРЕВЕНЦИЯ И ОГРАНИЧАВАНЕ НА АНТИМИКРОБНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ

1. Увеличаване на лабораторния потенциал за диагностика на *C. difficile*

Въвеждане в лабораторната практика на скринингови методи за диагностика на *C. difficile.* Най-бързи и лесно изпълними са имунохроматографските методи за доказване на GDH и разделното определяне на токсините A и B. С оглед на определянето и проследяването на локалните клонове на *C. difficile* се препоръчва прилагане на молекулярно-генетични методи за диагностика. Методите за култивиране на причинителя са трудоемки, но прилагането им дава възможност за определяне на резистентността на изолаите към антимикробни средства.

2. Въвеждане на Програми за превенция и ограничаване на антимикробната резистентност в болничните заведения.

C. difficile се открива с висока честота (10-25%) в случаите на диария, свързана с прилагането на широкоспектърна антимикробна терапия (АМТ), като тя се явява най-важният модифицируем рисков фактор за развитието на *C. difficile*-инфекцията.

Важна роля за превенция на инфекцията има разработването и прилагането на Програми за управление употребата на антимикробни средства (Антибиотична политика) в здравните заведения, съобразени с локалните данни за изолираните щамове. Редица проучвания доказват, че правилно провежданата антибиотична политика е една от най-ефективните мерки за контрол на инфекцията [1, 2, 6, 10, 15, 27, 24, 29, 30].

Препоръчва се ограничаване приложението на антибиотици, високорискови за развитие на резистентност. Прилагането на пеницилини, цефалоспорини III и IV генерация [13], линкозамиди (clindamycin) [16], флуорохинолони, [26] и карбапенеми се свързва с по-висок риск за индукция на CDAD, в сравнение с препарати от други групи АМС [13]. В тази насока, се препоръчва употребата на флуорохинолони, клиндамицин и цефалоспорини (с изключение на периоперативната профилактика в хирургията).

Продължителността на прилаганата АМТ също повлиява развитието на CDAD. Прилаганите програми следва да дефинират и препоръчваната продължителност на курса на АМТ.

Друг ключов момент е преустановяването на АМТ при първа възможност, както и преминаване от емпирична широкоспектърна към таргетна (адаптирана) тясно спектърна АМТ ведната след изолиране на причинителя на инфекция и съобразно определената антимикробна чувствителност на изолата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

с оглед превенция и ограничаване на инфекцията е наложително прилагането на противоепидемични мерки и минимизирането на употребата и продължителността на високорискови за развитие на резистентност антимикробни средства.

БИБЛИОГРАФИЯ

1.Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Executive summary: implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016; 62:1197-1202.
2.Carling P, Fung T, Killion A, et al. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24:699-706.
3.Cartmill TD, Shrimpton SB, Panigrahi H, et al. Nosocomial diarrhoea due to a single strain of Clostridium difficile: a prolonged outbreak in elderly patients. Age Ageing 1992; 21:245-9.

4. Centers for Disease Control and Prevention. Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low riskfour states, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54:1201-1205.
5. Clabots CR, Johnson S, Olson M et al. Acquisition of Clostridium difficile by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis 1992; 166: 561-567.
6. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, et al. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired Clostridium difficile, extended-spectrum в-lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant Staphylococcus aureus. Int J Antimicrob Agents 2013; 41:137-142.
7. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35:628-645.
8. Eggertson L. Quebec strain of C. difficile in 7 provinces. CMAJ 2006; 174:607-608.
9. Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, et al. Diverse sources of C. difficile infection identified on whole-genome sequencing. N Engl J Med 2013; 369:1195-1205.
10. Gaynes R, Rimland D, Killum E, et al. Outbreak of Clostridium difficile infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. Clin Infect Dis 2004; 38:640-645.
11. Grigoras CA, Zervou FN, Zacharioudakis IM, et al. Isolation of C. difficile carriers alone and as part of a bundle approach for the prevention of Clostridium difficile infection (CDI): a mathematical model based on clinical study data. PLoS One 2016; 11:e0156577.
12. Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, Gill JA. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26:650-653.
13. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother 2012; 67:742-748.
14. Jabbar U, Leischner J, Kasper D, et al. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of Clostridium difficile spores from hands. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:565-570.
15. Jump RL, Olds DM, Seifi N, et al. Effective antimicrobial stewardship in a longterm care facility through an infectious disease consultation service: keeping a LID on antibiotic use. Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33:1185-1192.
16. Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 26:1027-34; quiz 1035-1036.
17. Khan R, Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on Clostridium difficile-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. J Hosp Infect 2003; 54:104-108.
18. Kim KH, Fekety R, Batts DH, et al. Isolation of Clostridium difficile from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981; 143:42-50.
19. Kuijper E, Barbut F, Brazier J, et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. Euro Surveill 2008; 13:18942.
20. Landelle C, Verachten M, Legrand P, et al. Contamination of healthcare workers hands with Clostridium difficile spores after caring for patients with C. difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35:10-15.
21. Lanzas C, Dubberke ER. Effectiveness of screening hospital admissions to detect asymptomatic carriers of Clostridium difficile: a modeling evaluation. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35:1043-1050.
22. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Preevot 1938. Anaerobe 2016; 40:95-99.
23. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
24. McNulty C, Logan M, Donald IP, et al. Successful control of Clostridium difficile infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. J Antimicrob Chemother 1997; 40:707-711.
25. Oughton MT, Loo VG, Dendukuri N, et al. Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of Clostridium difficile. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30:939-944.
26. Pйpin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41:1254-1260.
27. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, et al. Decrease in nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea by restricting clindamycin use. Ann Intern Med 1994; 120:272-277.
28. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis, 2011; 53:424-428.
29. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother 2011; 66:2168-2174.
30. Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, et al. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of Clostridium difficile diarrhoea. J Antimicrob Chemother 2004; 54:168-172.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА *CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE* ИНФЕКЦИЯТА

Иванка Гергова

Катедра Микробиология и вирусология – Военномедицинска академия, София

EPIDEMIOLOGY *OF CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE* INFECTION

Ivanka Gergova

Department of Microbiology and Virology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Clostridioides difficile (преди известен като Clostridium) е приет като основен причинител на диария, свързана с медицинското обслужване, с все по-широко разпространение в обществото. В световен мащаб, инфекцията създава значителна тежест за здравните системи, поради повишената заболяемост, респективно леталитет, увеличена продължителност на болничния престой, съпътстван от допълнителни разходи за лечение. Обзорът разглежда възприетите дефиниции на случаите на *C. difficile*-инфекцията и обобщава основните и допълните рискови фактори. Представени са общите епидемиологични характеристики – разпространение, честота, морбидитет и леталитет. Разгледани са източниците, основните механизми и пътища на предаване на инфекцията. Разяснени са методите, прилагани за генетично типиране на *C. difficile* и молекулярната епидемиология на инфекцията.

Ключови думи: *Clostridioides difficile, епидемиология, рискови фактори*

SUMMARY

Clostridioides difficile (formerly known as *Clostridium*) has been accepted as a major cause of health-care associated diarrhea and is becoming more common in society. Globally, the infection poses a significant burden to health systems due to increased morbidity and mortality, increased length of hospital stay, accompanied by additional treatment costs. The review examines accepted definitions of *C. difficile* infection cases and summarizes the main and additional risk factors. The general epidemiological characteristics – prevalence, frequency, morbidity and lethality are presented. The sources, the main mechanisms and ways of transmission of the infection are considered. The methods used for genetic typing of *C. difficile* and the molecular epidemiology of the infection are explained.

Keywords: *Clostridioides difficile, epidemiology, risk factors*

ВЪВЕДЕНИЕ

Clostridioides difficile (старо наименоване: *Clostridium difficile*) е Грам-позитивен облигатен анаероб, често изолиран от гастроинтестиналния тракт (ГИТ) на животни, установен също и като част от нормалната чревна микробиота при новородени и здрави възрастни. Способността да образува спори обуславя голямата му устойчивост във външна среда и е основна предпоставка за широкото му разпространение в почвата.

Инфекцията с *C. difficile* може да протича асимптомно или с различна по тежест клинична изява. За

означаване на състоянието е възприет терминът *C. difficile*-асоциирана болест (*C. difficile*-associated Disease, CDAD) [46, 47, 61]. Част от щамовете са токсигенни и причиняват различна по тежест клинична изява – от умерено изразена диария до животозастрашаващ псевдомембранозен колит. Псевдомембранозният колит е рядко (до 5% от случаите), но животозастрошаващо състояние. Потенциалната му прогресия до токсичен мегаколон, перфорация на колона и мултиорганни увреди, обуславя високия леталитет (35-50%).

Общоприето е становището, че *C. difficile* е най-честият причинител на диария, свързана с медицинското обслужване, въпреки, че състоянието невинаги е последица от приема на широко спектърни антимикробни средства (АМС).

Цел на обзора е да дефинира случаите на *C. difficile*-инфекцията, да обобщи основните рискови фактори, основните епидемиологични характеристики, с акцент върху молекулярната епидемиология.

Дефиниране на случаите на *C. difficile*-инфекцията

С оглед увеличаване на сравнимостта при анализа на случаите на CDAD са предложени препоръки за дефиниране на възможните варианти на *C. difficile* инфекцията, от епидемиологична гледна точка: придобита в обществото; придобита в обществото, но диагностицирана в здравно заведение; свързана с медицинското обслужване. Като минимална препоръка за осъществяване на сървейланс на инфекцията (за институции с ограничени ресурси) се препоръчва извършването на входящ скрининг при всички хоспитализирани [53].

ОСНОВНИ ЕПИДИМЕОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Разпространение, честота, заболяемост, леталитет

В последните десетилетия CDAD става все по-сериозен проблем като част от инфекциите, свързани с медицинското обслужване; същевременно се отчита и зачестяване на случаите в обществото, като се приема, че над една четвърт от всички случаи на инфекцията са придобити в обществото [8, 16, 30, 31, 44, 70]. В световен мащаб *C. difficile*-инфекцията създава значителна тежест за здравните системи, поради повишената заболяемост, увеличената продължителност на болничния престой, съпътстван от допълнителни разходи за лечение, леталитет [53].

C. difficile е най-честият причинител за инфекциозна диария в здравните заведения. Мащабно проучване, проведено в 28 държави сред хоспитализирани пациенти, в 711 болнични заведения се определя честота на лабораторно-потвърдените случаи на *C. difficile*-инфекция от 7.4/10 000 леглодни [9]. Различни източници, докладват честота 4-15 % от общата популация и до 20 % при хоспитализираните [26, 69]. Отчетените през 2011 г. в САЩ приблизително половин милион случаи на инфекцията са основанието, още през 2013 г., Центърът за контрол на заболявания (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) да постави инфекцията в групата с приоритет от най-висока категория, като заплаха от развитие на антимикробна резистентност [53]. Данните от прилагана в САЩ специално разработена и прилагана Програма за надзор на *C. difficile*-инфекцията (2011 г.), сочат 147.2/100 000 население, със значително по-висока честота във възрастовата група над 65 години (627.7/100 000), като 65% от случаите са регистрирани при хоспитализирани; общата честота достига до (94%) при добавяне на случаи, свързани с амбулаторни медицински манипулации и на тези с предшестваща такава [10, 48]. Скорошно мултицентрово проучване (2016/2017г.) поставя *C. difficile*-инфекцията на 6-то място по значимост за здравеопазването в Европа. Тежестта на *C. difficile*-инфекцията варира въз основа на лабораторни данни, резултати от физикален преглед, престой в интензивно отделение, колектомия, и/или летален изход. Приема се, че базовата честота при пациенти с колектомия при хоспитализирани пациентите е от 0.3-1.3%, докато през епидемични периоди нараства до 6.2% [45]. Други показатели за заболяемост включват рецидиви, повторна хоспитализация [73]. След първоначалното установяване на *C. difficile*, при 10-30% от пациентите се установява поне един рецидив, като рискът за рецидивиране се увеличава след всеки следващ епизод [54].

До 2000 г. **леталитетът,** свързан с CDAD е нисък (като пряка последица за летален изход са оценени до 2% от случаите) [13, 43, 50, 55, 59]. След 2000 г., се съобщават по-високи стойности, с вариации от 4.5-5.7%, а през епидемичните периоди, дори до 6.9-16.7% [45, 48]. Повишен риск от настъпване на летален изход (с 33%) е установен при наличие на рецидиви [60]. Отчетеното значимо нарастване на честотата, тежестта на протичане и повишаване на леталитета след 2000 г. е свързано с появата и широкото разпространение на определени генотипове на *C. difficile* [50, 56].

Източници, механизъм и пътища на предаване на инфекцията

Основен механизъм на предаване на инфекцията е фекално-оралният, с основен път на предаване контактно-битов. Най-често предаването на инфекцията се осъществява посредством контаминирани ръце на медицински персонал или пациенти, както и посредством контаминирана болнична среда, чрез ползване на общи предмети [6, 11, 21, 51, 67, 76].

Установеното наличие на аналогични клонове на *C. difficile* в зеленчуци, морски дарове и други хранителни продукти, предполага *C. difficile* да бъде интерпретиран и като хранителен патоген. Колонизацията сред селскостопанските животни е широко разпространена. Редица проучвания върху наличието и честотата на носителство на *C. difficile* при отглеждани във ферми животни, сочат наличие на определени риботипове *C. difficile* (RT 078), както в

готовата месна продукция, така и сред животновъдите, контактуващи с отглежданите животни, които в част от случаите развиват клинично проявена форма на инфекцията [53]. Попадайки в околната среда посредством фекални води, *C. difficile* оцелява с месеци, поради способността му да образува спори [27]. Спорите са термоустойчиви, което от своя страна прави възможно инфектирането при прием на недобре термично обработени продукти. Изброените особености на *C. difficile*, поставя редица проблеми по отношение възможностите за превенция и контрол на инфекцията.

РИСКОВИ ФАКТОРИ

Редица проучвания на епидемиологията на инфекцията определят като ключови рискови фактори прилагането на широкоспектърна антимикробна терапия (АМТ), възрастта на 65 години и болничния престой. Някои проучвания сочат, че CDAD засяга и групи пациенти, при които отсъстват традиционните рискови фактори (в млада възраст и не подлагани на широкоспектърна антимикробна терапия). При над 30% от клинично проявените случаи не се установяват типични рискови фактори [25, 78].

Отчетено е ежедневно нарастване на риска от развитие на инфекцията при хоспитализация, вероятно обвързано не само с продължителността на експозиция в болничната среда, но и с тежестта на основното заболяване и свързаната с него АМТ [33, 50]. АМТ се явява най-важният модифицируем рисков фактор за развитието на *C. difficile*-инфекцията. *C. difficile* се открива с висока честота (10-25%) в случаите на диария, свързана с прилагането на широкоспектърна АМТ. Доказана е пряка зависимост между развитието на псевдомембранозен колит и предшестващо прилагане на широкоспектърни антимикробни средства (АМС), като в почти всички случаи се установява наличие на *C. difficile*. Прилагането на пеницилини, цефалоспорини III и IV-генерация [26], линкозамиди (clindamycin) [33], флуорохинолони [50, 56, 63] и карбапенеми [26] се свързва с по-висок риск за индукция на CDAD, в сравнение с препарати от други групи АМС [47, 29, 43, 77, 36, 36]. Провеждането на АМТ, включително прилагането на препарати, насочени към овладяване на инфекция (metronidazole и vancomycin), може до доведе до клинична изява на заболяването. Продължителността на прилаганата АМТ също повлиява развитието на CDAD. Продължителната АМТ (над 4 седмици) повишава непосредствения риск 8-10 пъти, както и трикратно рискът за разгръщане на CDAD през следващите два месеца [4]. Някои автори сочат, че дори продължителност на антибиотичния курс над три дни, може да бъде причина за удвояване на риска [79]. Основен патогенетичен механизъм е потискането на нормалната микробиота на червата, което осигурява подходящи условия за развитието на *C. difficile* [15]. Относителният риск зависи от резистентността на локално разпространените щамове [33]. Нарушаването на чревната микробиота е дълготрайно и рискът от развитие на инфекцията се увеличава както по време на терапията, така и за продължителен период (до 3 месеца) след прекратяване й. Най-високият риск (7-10-кратно увеличение) е отчетен през първия месец след прилагане на АМТ [26]. По-продължителната и особено прилагането на комбинирана АМТ, увеличават риска от *C. difficile*-инфекция [63]. Дори много ограничена експозиция, като еднодозов прием (периоперативна профилактика в хирургията), увеличава риска от колонизация на *C. difficile* и разгръщането на CDAD [53].

Възрастта е значим рисков фактор. Въпреки, че заболяването е нерядко диагностицирано и при млади пациенти, възрастта над 65 години се свързва с 5-10 пъти по-висок риск от развитие на CDAD, като в допълнение нарастват честотата на тежко протичащите клинични форми и на леталитета [12, 47].

Литературната справка за влиянието на продължителността на хоспитализацията са твърде различни. Въпреки, че най-често случаите на CDAD се свързват с хоспитализация, с не малка честота се регистрират и случаи при отсъствие на такъв. Счита се, че придобитата в обществото инфекция заема около една трета от общо диагностицираните форми [37].

Друг ключов рисков фактор за развитието на клинично проявена форма на инфекцията е предшестващата колонизация с *C. difficile*. Данни от скрининг при хоспитализацията сочат честота на колонизация между 2.1 и 20% [20, 28, 50, 52], като делът им нараства с удължаване на престоя. При предварително колонизираните пациенти, клинична изява на заболяването настъпва средно на третия ден от хоспитализацията, докато при неколонизирате – едва на 19-тия ден [53]. Различни проучвания докладват нарастване честотата на колонизация от 20 to 45.4% [28] и до 50%, след едномесечен болничен престой [28, 32]. Същите проучвания отбелязват, че колонизацията може да бъде и асимптоматична, като само при 25-30% впоследствие се разгръща клинична изява.

Допълнителни рискови фактори са: престой в отделение за интензивно лечение, свързан със спецификата на провежданата терапия; хоспитализацията в обща стая с вече колонизиран пациент [4, 13]; хипоалбуминемия; левкоцитоза; остра бъбречна недостатъчност [1].

Популации с повишен риск от C. difficile-инфекция

Рисковите фактори за *C. difficile*-инфекция в обществото не са добре дефинирани. Проучвания върху експозиция на вероятни рискови фактори в периода, предшестващ хоспитализацията (12 седмици), показват, че в повечето случаи (82%) е налице медицинска услуга през предшестващите 12 седмици; при 36% е имало прилагане на

антимикробни средства; 31% са получавали инхибитори на протонната помпа [10]. Една предлагана система за оценка на риска цели определяне на риска при пациенти, ползващи извънболнични медицински услуги [42]. Основните компоненти на системата включват малък брой показатели: възраст, скорошна хоспитализация, хронични заболявания (чернодробни и бъбречни заболяване, хроничен хеморагичен улцерозен колит, болест на Крон, неопластични заболявания), антимикробна терапия.

Значим рисков фактор се явява също коморбидността със заболявания на гастроинтестиналния тракт като хроничен гастрит [2, 14, 44, 47, 58, 72], хроничните възпалителни заболявания на колона (болест на Крон, хроничен улцеро-хеморагичен колит). Отчетен е повишен риск при пациентите с улцерозен колит, не само от първична инфекция, но и от настъпване на рецидиви, като в рамките на 5 години, инфекцията увеличава риска от колектомия, следоперативни усложнения и смърт с над 3 %, с 33% нараства риска от рецидиви [66]. Рискови групи са също пациенти след трансплантация на солидни органи (до 7.4%) – 5-кратно увеличаване на риска [17, 62], и вероятно този факт е свързан с налична имуносупресия [10, 47]. Рискът е най-висок при множествено-трансплантирани пациенти (до 20%) [62]. Сред пациентите след трансплантация на стволови клетки, честотата на диагностицираните *C. difficile*-инфекция е два пъти висока при алогенните, спрямо автоложните трансплантации, където честотата е около 10% При цялага група е установено значително по-често развитие на *C. difficile*-инфекция, приблизително 9 пъти, спрямо средната честота при хоспитализирани [80]. Пациентите с хронична бъбречна недостатъчност имат до 2.5 пъти повишен риск от *C. difficile*-инфекция и рецидив; увеличен е и рискът от тежко протичане и летален изход [64, 71]. Като рискови фактори са дефинирани също онкологичните заболявания, прием на препарати, инхибитори на протонната помпа [5, 7, 69] и на имуносупресори [10, 47]; хирургични интервенции и процедури (вкл. поставяне на назо-гастрална сонда) [4, 13].

Потенциална роля на асимптомната колонизация

При асимптомните форми, *C. difficile* се доказва при отсъствието на клинични симптоми, но те имат важна епидемиологична роля като източник на инфекцията. Асимптомната инфекция се свързва с повишен риск от развитие на последваща клинично изявена инфекция. Няколко проучвания установяват, че 29% от случаите на инфекцията, диагностицирани в болнични заведения, са свързани с асимптоматични носители, в сравнение с 30%, свързани с клинично проявени пациенти [11]. Две аналогични проучвания установяват, че само 25-35% от случаите са генетично свързани с предшестващи изяви на инфекцията, което предполага ролята и на други източници на предаване като асимптомни носители и околната среда [19, 4]. Количеството на спори на *C. difficile* е особено високо сред пациенти, лекувани наскоро за същата инфекция, дори след отзвучаване на симптомите, което предполага популация от асимптоматични носители [6].

МОЛЕКУЛЯРНА ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА *C. DIFFICILE*-ИНФЕКЦИЯТА

Молекулярно-биологични методи за типизиране

Молекулярно-епидемиологичните проучвания се базират на стандартизирани молекулярно-биологични методи за типизиране, с висока възпроизводимост, дискриминационна сила и възможност за типизиране. За определяне на генотипните характеристики на вида *C. difficile*, са разработени множество методики, като с най-голям успех се прилагат бандовите типизиращи методи, като рестрикционен ензимен анализ (restriction enzyme analysis, REA), електрофореза в импулсно поле (pulsed-field-gelelectrophoresis, PFGE) и PCR-риботипиране [40]. Определянето на риботипа (RT) посредством електрофореза в капилярен гел (capillarygel-based electrophoresis ribotyping), е стандартизиран и утвърден като стандарт за типизиране метод за изследване на *C. difficile* [53]. Прилагат се методи, базирани на доказване на генни последователности, допълващи данните за анализ. Такива са многолокусно типиране на последователности (multilocus sequence typing, MLST), както и цяло геномното секвенциране (whole-genome sequencing, WGS) и по-специално типирането на еднонуклеотидни полиморфизми (single-nucleotide polymorphism typing, SNPT) типизиране) [38-40]. Молекулярното типизиране посредством PCR-риботипиране (амплификация на рибозомните 16S-23S интергенниспейсерни последователности) [40] на *C. difficile* е подходящ метод за епидемиологично проследяване и е от решаващо значение за епидемиологичните проучвания и улеснява ефективната превенция на инфекцията [57].

Географско разпространение и еволюция на генотиповете C. difficile

Молекулярно-епидемиологични проучвания върху географското разпространение на *C. difficile* сочат по-висока честота на отделни риботипове. Така например, PCR-риботипове (PCR-RT) 001, 002 и 014/020 са широко разпространени в Европа и Северна Америка, докато други PCR-RT (017, 018, 106, 176, 244) са описани при отделни епидемични взривове [3, 22, 49, 65]. Данните от мащабно европейско проучване сочат, че най-често срещани в Европа са PCR-RT: 014 и 020 (в 19 страни), 001 (в 13 страни), 078 (18 страни); PCR-RT 027 е на шесто място и е открит в 6 страни [12]. Въпреки, че *C. difficile*-инфекцията се разглежда основно като свързана с медицинското обслужване и с приема на АМС по време на хоспитализация, все повече се налага мнението, че състоянието е в пряка зависимост от разпространението на причинителя в обществото. В подкрепа на това твърдение са

данните, че PCR-RT, изолирани при хоспитализирани имат голямо припокриване с установените при здрави носители в обществото, което предполага общ източник на инфекцията [20, 24].

Установена е и различна патогеност на щамовете, в зависимост от PCR-RT, като PCR-RT 027 и 078 се свързват с повишен леталитет, докато PCR-RT 010 е непатогенен, поради липса на гените, кодиращи токсините на *C. difficile*. Отчетеното повсеместно увеличение на случаите на инфекция с *C. difficile*, най-често се свързва с поява и бързо разпространение на клона PCR-RT 027 [34]. Други широко разпространени на регионално или национално ниво клонове са PCR-RT 17621 в Източна Европа, PCR-RT 018 в Италия, PCR-RT 017 в Азия (Южна Корея, Китай и Япония) и PCR-RT 24422 в Австралия и Нова Зеландия [3, 49, 65].Появата на вирулентния епидемичен щам PCR-RT 027 е свързано с повишена честота, тежест и смъртност през средата на 2000-те и доведе до формиране на огнища в различни части на света - Северна Америка [18, 53, 56], Великобритания [23, 7], Европа [41] и Азия [35]. Като особено вирулентен щам на *C. difficile* се определя PCR-RT 027, токсинотип III и PFGE NAP1 тип (North American pulsed field type 1), описан първоначално в Канада [44, 50, 56]. Той е резистентен на флуорохинолони, причинява клинично по-тежко протичаща инфекция при хоспитализирани пациенти, повече усложнения и по-висок леталитет [53, 56, 68]. Същият високовирулентен щам е докладван от редица болници в много европейски страни: Белгия, Германия, Финландия, Франция, Ирландия, Люксембург, Холандия, Швейцария и Обединеното Кралство, Австрия, Дания, Унгария, Норвегия, Полша, Испания и Шотландия [5, 10]. Описани са трудно контолируеми епидемични взривове и опитът показва, че възможностите за успех се увеличават, ако се комбинират мерките за контрол на инфекциите и оптимизиране предписването на антибиотици [20, 27]. При асимптомните пациенти са доказвани по-често други риботирове [50].

Прилагането на молекулярното типизиране дава възможност за откриване на нововъзникващи щамове *C. difficile* с нови фактори на вирулентност, рискови фактори, и модели на резистентност към антибиотици. Такъв пример е появата на друг вирулентен щам, RT 078 от Нидерландия, свързан със случаи, клинично проявени със сходна тежест на проявените при RT 027, но установен при по-млади хора [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последните две десетилетия се наблюдава значително нарастване в честотата на *C. difficile*-инфекцията в световен мащаб, като се предполага че тази промяна е обвързана отчасти с появата и бързото разпространение на клона PCR-RT 027. Също така, следва да бъдат отчетени нарасналите лабораторно-диагностични възможности, както и повишената информираност, по отношение на инфекцията, сред медицинското съсловие.

БИБЛИОГРАФИЯ

1.Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in Clostridium difficile infection: a systematic review. PLoS One 2014; 9:e98400.
2.Arriola V, Tischendorf J, Musuuza J et al. Assessing the risk of hospital-acquired Clostridium Difficile infection with proton pump inhibitor use: a meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2016; 37:1408-1417.
3.Baldan R, Trovato A, Bianchini V, et al. Clostridium difficile PCR ribotype 018, a successful epidemic genotype. J Clin Microbiol. 2015; 53:2575-2580.
4.Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334-9.
5.Beaulieu M, Williamson D, Pichette G, Lachaine J. Risk of Clostridium difficile-associated disease among patients receiving proton-pump inhibitors in a Quebec medical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28:1305-1307.
6.Bobulsky GS, Al-Nassir WN, Riggs MM, et al. Clostridium difficile skin contamination in patients with C. difficile-associated disease. Clin Infect Dis 2008; 46:447-50.
7.Campbell KA, Phillips MS, Stachel A et al. Incidence and risk factors for hospital-acquired Clostridium difficile infection among inpatients in an orthopaedic tertiary care hospital. J Hosp Infect 2013; 83:146-149.
8.Centers for Disease Control and Prevention. Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low riskfour states, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54:1201-1205.
9.Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevention Clostridium difficile infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012. Available at: http://www. cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6109a3.htm.
10.Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011. JAMA Intern Med 2013; 173:1359-1367.
11.Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, et al. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in Clostridium difficile transmission. Clin Infect Dis 2013; 57:1094-102.
12.Czepiel J, Kкdzierska J, Biesiada G et al. Epidemiology of Clostridium difficile infection: results of a hospital-based study in Krakow, Poland. Epidemiology & Infection 2015; 143:3235-3243.
13.Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg 2002;235:363-372.
14.Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P et al. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and metaanalysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2015; 36:452-460.
15.Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol 2008; 6:e280.
16.Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA 2005; 294:2989-2995.
17.Donnelly JP, Wang HE, Locke JE, et al. Hospital-onset Clostridium difficile infection among solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2015; 15:2970-2977.
18.Eggertson L. Quebec strain of C. difficile in 7 provinces. CMAJ 2006; 174:607-608.
19.Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, et al. Diverse sources of C. difficile infection identified on whole-genome sequencing. N Engl J Med 2013; 369:1195-1205.
20.Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, et al. Diverse sources of C difficile infection identified on whole-genome sequencing. N Engl J Med. 2013; 369:1195-1205.
21.Fawley WN, Wilcox MH. Molecular epidemiology of endemic Clostridium difficile infection. Epidemiol Infect 2001; 126:343-350.
22. Freeman J, Bauer MP, Baines SD et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. Clin Microbiol Rev. 2010; 23:529-549.
23. Health Protection Agency. Outbreak of Clostridium difficile infection in a hospital in southeast England. CDR Wkly 2005; 15.
24. Hensgens MP, Dekkers OM, Demeulemeester A, et al. Diarrhoea in general practice: when should a Clostridium difficile infection be considered? Results of a nested case-control study. Clin Microbiol Infect. 2014; 20:O1067- O1074.
25. Hensgens MP, Goorhuis A; van Kinschot CM, et al. Clostridium difficile infection in an endemic setting in the Netherlands. Eur J

Clin Microbiol Infect Dis. 2011; 30:587-593.
26. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother 2012; 67:742-748.
27. Hensgens MPM, Keessen EC, Squire MM et al. Clostridium difficile infection in the community: a zoonotic disease? Clin Microbiol Infect 2012; 18:635-645.
28. Hung YP, Lee LC, Lin HJ et al. Clinical impact of Clostridium difficile colonization. J Microbiol Immunol Infect 2015; 48:241-248.
29. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. Arch Intern Med 2002;162:2177-84.
30. James AH, Katz VL, Dotters DJ, Rogers RG. Clostridium difficile infection in obstetric and gynecologic patients. South Med J 1997; 90:889-892.
31. Johal SS, Hammond J, Solomon K, et al. Clostridium difficile associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. Gut 2004; 53:673-677.
32. Johnson S, Clabots CR, Linn FV et al. Nosocomial Clostridium difficile colonization and disease. Lancet 1990; 336:97-100.
33. Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 26:1027-34; quiz 1035-1036.
34. Karlsson S, Lindberg A, Norin E, et al. Toxins, butyric acid, and other shortchain fatty acids are coordinately expressed and downregulated by cysteine in Clostridium difficile. Infect Immun. 2000; 68:5881-5888.
35. Kato H, Ito Y, van den Berg R, et al. First isolation of Clostridium difficile 027 in Japan. Euro Surveill 2007; 12:EO70111.3.
36. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. Annu Rev Med 1998; 49:375-390.
37. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population based study. Am J Gastroenterol 2012; 107:89-95.
38. Knetsch CW, Hensgens MP; Harmanus C, et al. Genetic markers for Clostridium difficile lineages linked to hypervirulence. Microbiology. 2011; 157:3113-3123.
39. Knetsch CW, Terveer EM, Lauber C, et al. Comparative analysis of an expanded Clostridium difficile reference strain collection reveals genetic diversity and evolution through six lineages. Infect Genet Evol. 2012; 12:1577-1585.
40. Knetsch CW, Lawley TD, Hensgens MP, et al. Current application and future perspectives of molecular typing methods to study Clostridium difficile infections. Euro Surveill. 2013; 18:20381. An updated review of typing methods for C. difficile.
41. Kuijper E, Barbut F, Brazier J, et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. Euro Surveill 2008; 13:18942.
42. Kuntz JL, Johnson ES, Raebel MA, et al. Predicting the risk of Clostridium difficile infection following an outpatient visit: development and external validation of a pragmatic, prognostic risk score. Clin Microbiol Infect 2015; 21:256-262.
43. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. Clin Infect Dis 2002; 34:346-353.
44. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 653-659.
45. Kwon JH, Olsen MA, Dubberke ER. The morbidity, mortality, and costs associated with Clostridium difficile infection. Infect Dis Clin North Am 2015; 29:123-134.
46. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Preevot 1938. Anaerobe 2016; 40:95-99.
47. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2015; 373:287-288.
48. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med 2015; 372:825-834.
49. Lim SK, Stuart RL,1,2 Mackin KE, et al. Emergence of a ribotype 244 strain of Clostridium difficile associated with severe disease and related to the epidemic ribotype 027 strain. Clin Infect Dis. 2014; 58:1723-1730.
50. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Engl J Med 2011; 365:1693-1703.
51. Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of Clostridium difficile. Clin Infect Dis 2000; 31:995-1000.
52. Marciniak C, Chen D, Stein AC et al. Prevalence of Clostridium difficile colonization at admission to rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 2006; 87:1086-1090.
53. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
54. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, et al. Recurrent Clostridium difficile disease: epidemiology and clinical characteristics. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20:43-50.
55. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, et al. Canadian Hospital Epidemiology Committee. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea in Canadian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23:137-140.
56. 36, Muto CA, Blank MK, Marsh JW, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent Clostridium difficile BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. Clin Infect Dis 2007; 45:1266-1273.
57. Nadon CA, Trees E, Ng LK , et al. Development and application of MLVA methods as a tool for inter-laboratory surveillance. Euro Surveill. 2013; 18:20565.
58. Novack L, Kogan S, Gimpelevich L et al. Acid suppression therapy does not predispose to Clostridium difficile infection: the case of the potential bias. PLoS One 2014; 9:e110790.
59. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT Jr., Gerding DN. Ten years of prospective Clostridium difficile-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15:371-381.
60. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, et al. Recurrent Clostridium difficile infection is associated with increased mortality. Clin Microbiol Infect 2015; 21:164-170.
61. Oren A, Garrity GM. List of new names and new combinations previously effectively, but not validly, published. Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67:3140-3143.
62. Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, et al. Prevalence of Clostridium difficile infection among solid organ transplant recipients: a meta-analysis of published studies. PLoS One 2015; 10:e0124483.
63. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41:1254-1260.
64. Phatharacharukul P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. The risks of incident and recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea in chronic kidney disease and end-stage kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci 2015; 60:2913-2922.
65. Pituch H, Obuch-Woszxzatynski P, Lachowicz D, et al. Hospital-based Clostridium difficile infection surveillance reveals high proportions of PCR ribotypes 027 and 176 in different areas of Poland, 2011 to 2013. Euro Surveill. 2015; 20:30025.
66. Razik R, Rumman A, Bahreini Z, et al. Recurrence of Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease: the RECIDIVISM Study. Am J Gastroenterol 2016; 111:1141-1146.
67. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial Clostridium difficile diarrhea. Am J Med 1996; 100:32-40.
68. See I, Mu Y, Cohen J, et al. NAP1 strain type predicts outcomes from Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2014; 58:1394-1400.
69. Shah S, Lewis A, Leopold D et al. Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. QJM 2000; 93:175-181.
70. Terhes G, Urbбn E, Syki J, et al. Community-acquired Clostridium difficile diarrhea caused by binary toxin, toxin A, and toxin B gene-positive isolates in Hungary. J Clin Microbiol 2004; 42:4316-4318.
71. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Phatharacharukul P, et al. Chronic kidney disease and end-stage renal disease are risk factors for poor outcomes of Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract 2015; 69:998-1006.
72. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol, 2017; 23:6500-6515.

73. Vallabhaneni S, Almendares O, Farley MM, et al. Epidemiology and factors associated with candidaemia following Clostridium difficile infection in adults within metropolitan Atlanta, 2009-2013. Epidemiol Infect 2016; 144:1440-1444.
74. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al. Characterisation of Clostridium difficile hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. PLoS Med 2012; 9:e1001172.
75. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005; 366:1079-1084.
76. Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N et al. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of Clostridium difficile infection. J Hosp Infect 2003; 54:109-114.
77. Wilcox MH. Gastrointestinal disorders and the critically ill. Clostridium difficile infection and pseudomembranous colitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17:475-493.
78. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, et al. A case-control study of communityassociated Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother. 2008; 62:388-396.
79. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2001; 47:43-50.
80. Zacharioudakis IM, Ziakas PD, Mylonakis E. Clostridium difficile infection in the hematopoietic unit: a meta-analysis of published studies. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20:1641-1665.

РЕЗУЛТАТИ ОТ ЕТФ ТЕСТ ПРИ ЕДНОСТРАННА НЕПРОХОДИМОСТ НА ЕВСТАХИЕВАТА ТРЪБА

Константин Георгиев[1], Яна Пачолова[2], Николай Николов[1]

[1]МБАЛ Варна – Военномедицинска академия, София
[2]Фамилен център „ПАН" – Варна

RESULTS OF THE ETF TEST FOR UNILATERAL UNPASABILITY OF THE EUSTACHIUM TUBE

Konstantin Georgiev[1], Yana Pacholova[2], Nikolaj Nikolov[1]

[1]MBAT Varna – Military Medical Academy, Sofia
[2]Family Center PAN – Varna

РЕЗЮМЕ

Цел на нашето проучване е да сравним резултатите от тимпанометрия и ETF-тест със способността на изследваните лица (с и без водолазен опит), да компенсират промяната на околното налягане в хипербарна камера (ХБК). От групата лица със затруднения в компенсирането отделихме подгрупа на лица с едностранни затруднения, при които с висока вероятност изключваме неправилна техника на изравняване на налягането. Считаме, че успешно компенсиралите промените в налягането, имат адекватна проходимост на Евстахиевите тръби, ето защо резултатите могат да бъдат интерполирани в ежедневната клинична практика.

Резултат: Установихме статистически значима корелация между резултатите от ETF-тест и компресия в ХБК при лица с едностранни затруднения в компенсацията на налягането.

Ключови думи: *ETF-тест, Проходимост на Евстахиева тръба, Хипербарна камера (ХБК)*

SUMMARY

The aim of our study is to compare the results of tympanometry and ETF-test with the ability of subjects (with and without diving experience) to compensate for the change in ambient pressure in a hyperbaric chamber (HBK). From the group of persons with disabilities in compensation, we separated a subgroup of persons with unilateral disabilities, in whom it is highly likely to exclude an incorrect pressure equalization technique. We believe that successfully compensating for changes in pressure have adequate patency of the Eustachian tubes, so the results can be interpolated in daily clinical practice.

Results: We observed a statistically significant correlation between the unilateral troubles in barotest and the ETF-test results. This shows that the ETF test could be used as a diagnostic tool of Eustachian passibility.

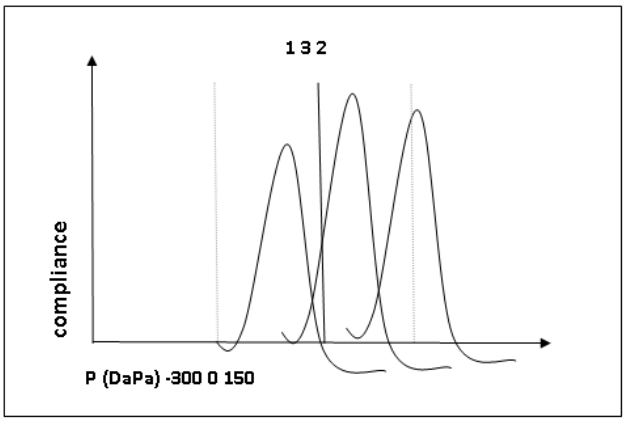
Keywords: *ETF test, Eustachian tube passability, Hyperbaric chamber(HBC),*

УВОД

Способността на индивида да реагира адекватно на промяната на околното налягане е важно условие за нормалната дейност на водолази, както и при лечението в хипербарни камери. Тази способност е анатомично възможна, благодарение на пропускливостта на Евстахиевата тръба. Дисфункцията на Евстахиевата тръба (ETD) не е рядко явление и е значима причина за разнообразна патология на средното ухо [1]. Според Smith и Tysome[8] няма единичен тест, който е „златен стандарт" за диагностика на ETD, ето защо се налага прецизиране на диагностиката с комбина-

ция от изсдледвания. Още през XIX век Valsalva и Toynbee са предложили прости тестове за изследване на проходимостта на тръбата. С изобретяването на тимпанометъра от Metz през 1948 г. става възможно тестовете на Valsalva и Toynbee да се документират обективно и графично. Предложени са и други методи, като тубосонометрия от Politzer, 9-стъпковия тест на Bluestone теста на Holmquist и др. Баротестът в ХБК дава точен отговор, доколко е проходима Евстахиевата тръба, но самият той може да причини баротравма.

Що е ETF тест? Измерване и сравняване на налягането в средното ухо в спокойно състояние и след маньоврите на Valsalva и Toynbee (фиг. 1).



Фигура 1. ▲ ETF-тест в норма

В спокойно състояние на средно ухо импедансметърът изобразява графичен резултат 1. При повишаване на налягането в епифаринкса (маньовър на Valsalva) и проходими Евстахиеви тръби се получава графичен резултат 2, при преглъщане и проходими Евстахиеви тръби – графика 3. Съществува и sniff-test вариант, при който изследваният симулира подсмърчане. При неправилна техника на изравняване или Евстахиева непроходимост трите криви са близки една до друга [2].

Що е тест барофункция? Изследване на възможностите на организма да бъдат компенсирани промените на околното налягане. В различните държави налягането се повишава за 1 минута до 2.0-2.2 ATA (симулация на 10-12 м дълбочина под вода). В САЩ тестът изисква достигане на симулирана 60 Фута дълбочина (2.8 ATA) за 40 секунди. При лечение на пациенти, обикновено се прилага компресия със скорост 0.3 ATA/мин.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

В настоящото изследване сравняваме резултатите от тимпанометрия и ЕТФ-тест с изследване на барофункция в хипербарна камера. Определена е критичната стойност на ETF теста, над която Евстахиевата тръба е проходима.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

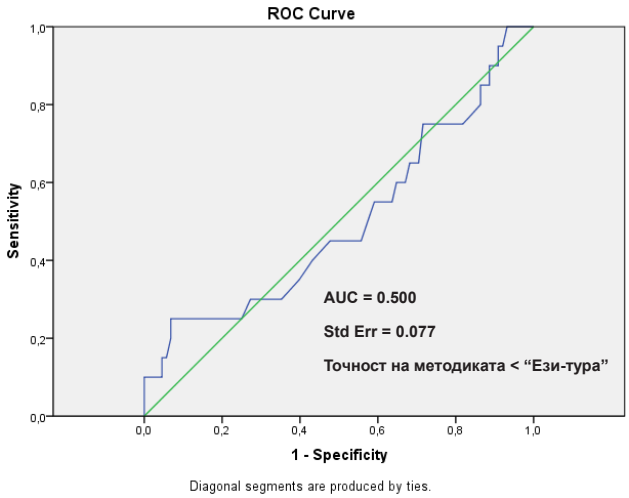
Изследвани са следните групи лица: 15 професионални водолази, преминали успешно баротест и 39 лица без опит във водолазното дело. Съпоставени са резултатите от тимпанограма в покой и ETF тест, изпълнени на тимпанометър MI-24 на фирма MAIKO и компресия в хипербарна камера ПДК-2. Отчетено е налягането в средното ухо преди и след маньовъра на Valsalva и евентуалните трудностите при компресия/декомпресия. За да се изключат неправилните техники на изпълнение на ETF-теста или барофункцията, се съпоставиха резултатите в абсолютни стойности в здравите и проблемните уши при 13 лица с едностранни затруднения в компенсацията на външното налягане.

Извършен статистически анализ на променливите:

- Начално (в покой) интратимпанално налягане;
- ETF-test преди и след маньовър на Valsalva;
- Трудности при баротест (критерийза Евстахиева проходимост), като флаг да/не;
- При лица с едностранни затруднения при барофункция бяха определени критичните стойности на ЕТФ-тест, над които проходимостта на Евстахиевата тръба е адекванта.

РЕЗУЛТАТИ

Нормалното интратимпанално налягане в покой е между -150 и +50 DaPa. Ние открихме лица, значително откланящи се от тези граници, без субективни оплаквания и проблеми при последваща компресия. 37 лица преминаха успешно баротеста, а 13 бяха с едностранни и 4 с двустранни проблеми при компресия/декомпресия. Средната начална стойност на интратимпаналното налягане при 87 уши без затруднения в компресията бе -34.4 DaPa при STDEV 44.44. При 21 уши със затруднения – съответно -22.0 DaPa при STDEV 46.0 Доверителните интервали на двете групи силно се припокриваха, ето защо статична тимпанограма не е метод за оценкана проходимостта на Евстахиевата тръба.



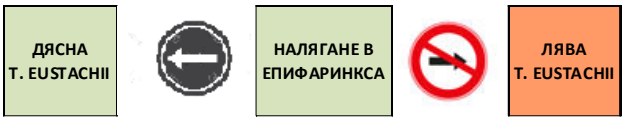
Фигура 2. ▲ ROC-анализ на точността на тимпанограма като инструмент за диагностициране на Евстахиева непроходимост

Резултатите от ETF-test при професионалните водолази, както и при пациентите без опит, преминали без затруднения компресия до 2.2 ATA показаха сходни стойности и особено изключително висока дисперсия. При пациентите със затруднения при изравняване на налягането средната стойност от ETF-test, така и в получената дисперсия бе значително по-ниска.

Таблица 1. ▼ Обобщена описателна статистика на ETF-test при изследвани лица

	Брой уши	ETF DaPa Minimum	ETF DaPa Maximum	Mean	Std. Deviation
Водолази (всички в норма)	30	0.00	239.00	57.50	64.10
Всички нормални уши (Включително водолази)	87	0.00	239.00	59.58	62.33
Всички уши в дисфункция	21	0.00	21.00	7.14	6.33

В групите здрави лица без и с водолазен опит дисперсията на резултатите е толкова висока, че двата доверителни интервала се припокриваха с доверителния интервал на проблемните пациенти. Прибавяйки и възможността за неправилно или недобросъвестно изпълнение на маньоврите на Valsalva и Toynbee отделихме група на пациенти с едностранни затруднения. При тях с висока вероятност се изключва субективният фактор. Логиката бе, че при тези лица, при едно и също налягане в епифаринкса, двете Евстахиеви тръби провеждат газ по различен начин:



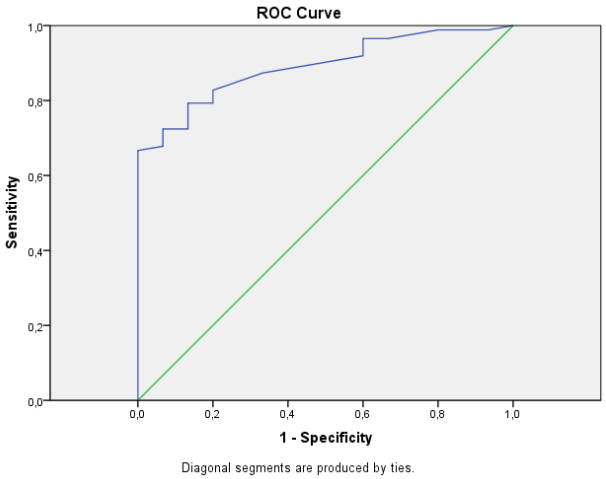
Фигура 3. ▲ Разлика в провеждането на газове при левостранна непроходимост на T. Eustahii

Средната стойност на промяната в налягането при ЕТФ-теста в проблемното ухо е 7.93 DaPa, а в здравото – 75.71 DaPa. На таблицата по-долу е представен описателен анализ на получените резултати :

Таблица 2. ▼ Описателна статистика на ЕТФ тест на групата лица с едностранни затруднения при барофункция

	Брой уши	ETF DaPa Minimum	ETF DaPa Maximum	Mean	Std. Deviation
Едностранно нормални уши	13	29.00	199.00	75.71	51.7
Едностранно дисфункция	13	2.00	13.00	7.93	6.18

Средните стойности и стандартните девиации на ЕТФ теста на здравите и проблемните уши кореспондират с резултатите от таблица 1. Макар и при относително малка група изследвани лица горната граница на 70% доверителнен интервал за лица с туботимпанална дисфункция 14.1 DaPa (ср. ст. +1 ст. дев.) е статистически значимо по-нисък от долната граница на 70% доверителния интервал за здрави лица (ср. ст. -1 ст. дев.) 24 DaPa. Ето защо при стойности на ETF-теста над 26 DaPa (Mean +3xSt.Dev) може с 99% сигурност да се очаква, че индивидът ще понесе добре компресия. Стандартната девиация при всички уши без затруднения (87 проведени теста) бе изключително висока (62.33), затова техните резултати не са предиктор – лошите резултати при ETF-тест сами по себе си не са абсолютно противопоказание за компресия.



Фигура 3. ▲ ROC-анализ на резултат ETF тест/затруднения в ХБК

ROC анализът на лицата с едностранни затруднения при компресия показва, че с висока достоверност (AUC площ 0.891 при стандартна грешка 0.034) може да предсказваме затруднения при компресия /декомпресия след проведен ETF-тест.

Таблица 3. ▼ Стойности на кривата от ROC-анализ при ETF-test

ЕТФ разлика (DaPa)	-1.0	0.5	10.5	15.5	**20.5**
Чувствителност	1.000	0.989	0.851	0.724	0.667
Специфичност	0.000	0.067	0.733	0.867	1.000

При резултати над 20.5 DaPa проходимостта на Евстахиевите тръби е адекватна. При по-ниски стойности е необходимо повишено внимание към лицето, подложено на компресия и предварителна подготовка с деконгестанти.

ОБСЪЖДАНЕ

Нормалното интратимпанално налягане в покой е от -150 до +50 DaPa. Установихме лица с отклонения от тези приети стойности, без никакви клинични изяви и затруднения в компресията/декомпресията. Не установихме съществена зависимост между налягането на средното ухо в покой и затруднения в компресията/декомпресията.Това кореспондира с наши и чужди изследвания [2, 7].

Тези резултати потвърждават, че Евстахиевата непроходимост съществено се отличава от дисфункциите, дължащи се на други причини, например пареза на фарингеална мускулатура. При последните е възможно с активното прилагане на маньовъра на Valsalva да се компенсира промяната в околното налягане. Електромиографски (ЕМГ) изследвания при Евстахиева дисфункция дават противоречиви резултати: Honjo [4] не установява значими отклонения в ЕМГ, без обаче да се увери, че изследваните лица не са с тубарна обструкция. Sapci [6] счита, че значими промени в ЕМГ се наблюдават предимно при сериозни структурни дефекти на мекото небце. За разлика от тях Picciotti [5] открива патологични отклонения в 78.5% от лицата с Евстахиева дисфункция.

От приложените анализи се установи, че има значима корелация в способността да се компенсира промяната в околното налягане в резултатите от ETF тест и при двете групи изследвани лица (ИЛ) (с и без водолазен опит). По-детайният анализ обаче показа, че за тях допринасят единствено резултатите на ИЛ без водолазен опит. При тях резултатът от ETF тест може да предскаже резултата от барокамерния тест.

При ИЛ с водолазен опит, резултатът на барокамерния тест не може да бъде предсказан от ETF резултатите. Тренирана тъпанчева мембрана на водолаз може да понесе рязка промяна в околното налягане до 1 атмосфера, за разлика от нетренран индивид, където стойности над 100 mmHg са критични. Разнообразните техники за изравняване на налягане, които се прилагат в реална среда помагат на водолазите дори и при неефективен маньовър на Валсалва. Наличието на субективен елемент и при двата теста също ще даде невярна информация. Изследваното лице може нарочно да не изпълни правилно маньовър на Валсалва или да симулира баротравма в ХБК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ETF-тестът е субективно изследване, но некоректните резултати могат да бъдат единствено по-ниски от реалните. Стойности над 20 DaPa убедително доказват адекватна проходимост на Евстахиевите тръби.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бозов Х., Георгиев К. Поведение при УНГ заболявания на борда на кораб; Военна Медицина 3/2017стр. 34-38, ISSN 1312-2746
2. Shopov N., Georgiev K., Vazharov Iv, Bozov Hr. Evaluation of Eustachian tubes function in divers. 23 congress BMMR, Turkey Antalya 11-14. May 2018,
3. Beck D.L. et al. “Tympanometry and Acoustic Reflex: Innovation, Review, and Application” Hearing Rewiew 3 Apr. 2009
4. Honjo I. , T. Kumazawa, K. Honda, S. Shimojo Electromyographic study of patients with dysfunction of the eustachian tube; Archives of oto-rhino-laryngology; March 1979, Volume 222, Issue 1, pp 47-51
5. Picciotti P.M., Della Marca G., D’Alatri L., Lucidi D., Rigante M., Scarano E..Tensor veli palatini electromyography for monitoring Eustachian tube rehabilitation in otitis media. J Laryngol Otol. 2017 May;131(5):411-416. doi: 10.1017/S0022215117000482.
6. Sapci T., E. Mercangoz, M. Fatih Evcimik, A. Karavus, E. Gozke The evaluation of the tensor veli palatini muscle function with electromyography in chronic middle ear diseases Eur Arch Otorhinolaryngol (2008) 265:271-278 DOI 10.1007/s00405-007-0435-5
7. Shupak A., Sharoni Z., Ostfeld E, Doweck I. Pressure chamber tympanometry in diving candidates.Ann Otol Rhinol Laryngol. 1991 Aug;100(8):658-60.
8. Smith, M.E, Tysome, J.R (2015) Tests of Eustachian Tube Function: linical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery 40(4) April 2015

СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА

РЕМИСИЯ ПРИ ОГНИЩНА И СЕГМЕНТНА ГЛОМЕРУЛНА СКЛЕРОЗА, ПОСТИГНАТА С ИНТРАВЕНОЗЕН ИМУНОГЛОБУЛИН G

Мариан Йорданов, Фердане Рушидова, Атанаска Венелинова, Райна Робева

Катедра по урология и нефрология, Клиника по нефрология – Военномедицинска Академия, София

REMISSION IN THE FOCAL AND SEGMENTAL GLOMERULAR SCLEROSIS, ACHIEVED WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN G

Marian Yordanov, Ferdane Rushidova, Atanaska Venelinova, Raina Robeva

Department of Urology and Nephrology, Clinic of Nephrology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Огнищната и сегментна гломерулна склероза (ОСГС) е сред гломерулонефритите с относително неблагоприятна прогноза и трудно лечение. Използването на интравенозен IgG при болни с влошена бъбречна функция не се препоръчва, поради риск от допълнително бързо покачване на серумния креатинин. Нашата пациентка е с доказана с ПББ ОСГС от 2007 г., когато е имала тежък нефрозен синдром с протеинурия 13.7 g/24 h, серумен албумин 21 g/l, изразени отоци при запазена бъбречна функция. Лекувана с пулсово лечение с кортикостероиди последвано от конвенционално такова с дехидрокортизон, ендоксан и хепарин с постигане на частична ремисия – протеинурия 1.2 g/24 h, серумен албумин 40 g/l, изчезване на отоците и запазване на бъбречната функция в норма. Осем години по-късно рецидив на нефрозния синдром с постепенна повишаване на серумния креатинин без повлияване от лечението с кортикостероиди, ендоксан и хепарин. Приложението на IgG довежда до нова частична ремисия, продължаваща повече от 4 години с протеинурия – 0.65 g/24 h и възстановяване на бъбречната функция – креатинин 96 μmol/l. Приложението на IgG при умерено повишен креатинин (най-вероятно остро възникнал във връзка с тласъка на заболяването), довежда до ремисия при липса на ефект от другите приложени лекарствени средства и така не само не влошава, но допринася за възстановяване на бъбречната функция.

Ключови думи: *огнищна и сегментна гломерулна склероза, IgG*

ABSTRACT

The focal and segmental glomerular sclerosis is among the types of glomerulonephritis with a relatively unfavorable prognosis and difficult treatment. The use of intravenous immunoglobulin G (IgG) for patients having an impaired renal function is not recommended due to the risk of a further rapid increase in the serum creatinine. Our patient has been diagnosed with a PBB focal and segmental glomerular sclerosis since 2007, when she had a severe nephrotic syndrome with proteinuria 13.7 g/24 hours, serum albumin 21 g/l, clearly visible and explicit edema with a preserved renal function. She has been treated with a pulse treatment with corticosteroids, followed by a conventional treatment with dehydrocortisone, endoxan and heparin with partial remission – proteinuria 1.2 g/24 hours, serum albumin 40 g/l, which was followed by the disappearance of the edema and preservation of the normal renal function. Eight years later there was a recurrence of the nephrotic syndrome with a gradual increase in the serum creatinine, without a response to the treat-

ment with corticosteroids, endoxan and heparin. The use of IgG led to a new partial remission lasting for more than 4 years with proteinuria - 0.65 g/24 h and a recovery of the renal function – creatinine 96 μmol/l. The use of IgG with a moderately increased creatinine (most likely acute in connection with the impetus of the disease) led to a remission in the absence of an effect from the other administered drugs and thus it not only does not worsen, but also contributes to the restoration of the renal function.

Keywords: *focal and segmental glomerular sclerosis, immunoglobulin G*

ВЪВЕДЕНИЕ

Огнищната и сегментна гломерулна склероза (ОСГС) е сред гломерулонефритите с относително неблагоприятна прогноза и трудно лечение. Тя се характеризира със склероза в отделни сегменти на някои от гломерулите и увреждане на подоцитите. В много страни това заболяване е водеща причина сред гломерулните увреждания за достигане до терминален стадий на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ). Зачестяването на ОСГС и увеличаването на относителния дял на тази хистологична форма по отношение на другите гломерулонефрити се наблюдава по целия свят [4, 5]. В България е установена честота 27.3% от бъбречните биопсии [1]. Поставянето на диагнозата става възможно след осъществяване на пункционна бъбречна биопсия с доказване на типичния морфологичен образ и след анализ на голям обем клинична и лабораторна информация. Клиничната картина е разнолика. От нискостепенна до нефрозна протеинурия, със или без нефрозен синдром, със или без еритроцитурия, със или без нарушена бъбречна функция. Необходимо е да се изключат системни и други първични болести, които биха могли да имат подобна на ОСГС клинико-лабораторна проява.

Лечението трябва да бъде индивидуализирано на базата на специфичната мофологична характеристика, както и на фактори, характерни за конкретния пациент като протеинурия, гломерулна филтрация, възраст и съпътстващи болести.Терапията, особено при наличие на нефрозен синдром, налага използването на кортикостероиди и имуносупресори и предполага директен ефект върху подоцитите. Успехът на лечението зависи отчасти от неговата продължителност. Прекалено краткото лечение (по-малко от 3 месеца) крие риск от рецидив. Продължителното лечение (6 до 12 месеца) дава възможност за постигане на пълна ремисия в 35% и частична в 20 до 30% от случаите [6, 7, 10, 14,15,18].

ОСГС може да отговори на кортикостероидна терапия, но рецидивите са обичайни. Рандомизираните и контролирани проучвания са малко. Установено е, че функционален полиморфизъм в глюкокортикоидния рецептор, кодиран от NR3C1 предопределя възможност за чести рецидиви [3].

При част от болните може да се използва алкилиращият имуносупресор циклофосфамид. Той въздейства върху Т лимфоцитите и се използва като съпътстваща терапия заедно с дехидрокортизона при случаи на недостатъчно повлияване или кортикозависимост, респективно самостоятелно при непоносимост. Счита се, че лечението с него има успех при част от кортико-чувствителните и зависими форми на болестта.

При коркозависими и кортикорезистентни форми на ОСГС има данни за успешно лечение с интравенозен IgG. Използването му, обаче, при болни с влошена бъбречна функция не се препоръчва поради риск от допълнително бързо покачване на серумния креатинин.

Ние представяме клиничен случай на болна с ОСГС, резистентна към конвенционалното лечение и с леко влошена бъбречна функция, която се повлиява от лечението с IgG и постига дълготрайна частична ремисия с подобряване на бъбречната функция.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Нашата пациентка постъпва за първи път в Клиниката през 2007 г. по повод на тежък нефрозен синдром (протеинурия 13.7 g/24 h, серумен албумин 21 g/l, холестерол 7.2 mmol/l, изразени отоци), еритроцитурия и артериална хипертония със значителна давност, аггравирала от май 2007 до максимални стойности 220/120 mmHg при обичайни такива около 150/90 mmHg на комбинирана терапия. Осъществена пункционна бъбречна биопсия с доказване на ОСГС. Започнато лечение с метилпреднизолон 1 g/24 h за 3 дни, последвано от дехидрокортизон 120 mg през ден в постепенно намаляващи дози, вливания на хепарин 30000 Е на перфузор, оптимизиране на комбинираната антихипертензивна комбинация. Няколко месеца по-късно протеинурията намаляла до 4.32 g/24 h с персистиране на хипоалбуминемията и отоците. Започнато лечение с Циклофосфамид 1 g във венозна инфузия ежемесечно и на третия месец протеинурията, достигнала до 2.7 g/24 h с изчезване на нефрозния синдром. На фона на продължаващо лечение с кортикостероиди и пулсове с циклофосфамид на 3 месеца, след 12 месеца е постигната частична ремисия с протеинурия 1.2-0.6 g/24 h, албумин 40 g/l при запазване на бъбречната функция в нормални граници. Лечението, преустановено при персистиране на ремисията с поддържане на нискостепенна протеинурия в продължение на осем години, когато на фона на тласък на белодробна инфекция е регистриран рецидив на нефрозния синдром. Междувременно в периода между двата тласъка, болната има чести уроинфекции, лекувани с различни антибиотици.Установен й е хроничен бронхит, заподозрян е пространство заемащ процес в левия бял дроб. Проведен КАТ с контраст с данни за поствъзпалителна пневмофиброза. След изследването е регистрирано временно

повишение на серумния креатинин до 239 μmol/l и последвало спадане до 109 μmol/l. При новия тласък на нефрозния синдром е установена протеинурия 5.6 g/24 h, серумен албумин 26 g/l, отоци. Този път е регистрирано повишение на серумния креатинин до 135 μmol/l, при креатининов клирънс 42 ml/min. Започнато е лечение с пулс метилпреднизолон 1 g/24 h за три дни, последван от конвенционално перорално приложение на дехидрокортизон, циклофосфамид 1 g/месечно интравенозно и хепарин 30000 E в бавна венозна инфузия. Поради липса на ефект от тези средства 6 месеца след началото на терапията е приложен курс с IgG (Имуновенин интакт) общо 15 g. Три месеца по-късно протеинурията намалява до 1.8 g/24 h, а след още няколко месеца до 0.65 g/24 h. Серумният креатинин спада до 96 μmol/l, креатининов клирънс – 60 ml/min. При периодичните контроли се установява, че постигнатата частична ремисия продължава повече от 4 години без прием на имуномодулиращи лекарства.

ОБСЪЖДАНЕ

Приложението на IgG при болни с имунни заболявания води началото си от опита на Imbach и сътр. за успешно лечение на имунна тромбоцитопенична пурпура [8].Точният механизъм на действие и до днес не е напълно известен. Предполага се блокиране на Fc рецепторите на макрофагите или инхибиране на активирани съставки на комплемента [2]. Съществуват данни за благоприятен ефект на IgG при болни с идиопатични и лупусни гломерулонефрити, протичащи с нефрозен синдром [11, 12, 13]. Налице са съобщения за повлияване и на IgA и Шонлайн-Хено гломерулни увреждания [16]. Предвид високото белтъчно съдържание се счита, че приложението на IgG при влошена бъбречна функция може допълнително да повиши остатъчноазотните тела.

При нашата пациентка с ОСГС и умерено повишен креатинин (най-вероятно остро възникнал във връзка с тласъка на заболяването), приложението на IgG в комбинация с кортокостероиди довежда до ремисия при липса на ефект от другите приложени лекарствени средства и така не само не влошава, но допринася за възстановяване на бъбречната функция. Това още един път доказва необходимостта от стриктно прецизиране на причините за влошаване на бъбречната функция. Когато повишението на серумния креатинин е резултат от активност на болестния процес, при тласък съществуват реални възможности за приложение на препарата без риск от влошаване на функцията и с шанс за благоприятно повлияване. В този случай ехографският образ може да насочи към правилна оценка, а при възможност за осъществяване повторната биопсия може да бъде от полза за изключване на напреднали дефинитивни склеротични лезии.

Прави впечетление, че благоприятният резултат при нашата болна е получен с много по-малка обща доза (250 mg /kg тегло в 3 приложения) от тази, съобщена от други автори постигнали частична ремисия при кортикорезистентни болни с ОСГС (400 mg/kg тегло в 5 приложения) [8].

ИЗВОДИ

1. IgG в комбинация с кортикостероиди може да бъде ефективно лечение за кортико- и циклофосфамид резистентните форми на ОСГС.

2. Умереното повишение на серумния креатинин в хода на тласък на ОСГС може да бъде проява на активността на болестния процесс и да се окаже възвратимо при овладяването й.

3. Приложението на IgG при тласък на ОСГС с нефрозен синдром и леко влошена бъбречна функция трябва да се прецизира индивидуално чрез изключване възможността за изразени склеротични промени. В този случай то може да намали креатинина чрез овладяване на активността на болестния процес.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Йорданов М, Ананиев Ю, Минкова В,Тодоров Т. Морфологични характеристики на огнищната и сегментна гломерулосклероза. Нефрология, диализа и трансплантация, 2020, 4:42-49.
2. Огнянов М,Алтънкова И, Робева Р, Бочева Т, Монова Д, Беловеждов Н. Механизми на действие на интравенозния имуноглобулин(Ig G) при имунномедиираните болести. Съвр. Медицина,1994, 2:7-12.
3. Beer A, Mayer G, Kronbichler A. Treatment strategies of adult primary focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review focusing on the last two decades. BioMed Res Int 2016: 4192578.
4. Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Risler T, Willis NS. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. Cochrane Database Syst Rev,2008, 3: CD003233.
5. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N EnglJ Med. 1982 , 9;307(11):652-9.
6. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL; North America Nephrotic Syndrome Study Group. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int , 1999, 56: 2220-2226.
7. Crook ED, Habeeb D, Gowdy O, Nimmagadda S, Salem M . Effects of steriods in focal segmental glomerulosclerosis in a predominantly African- American population. Am.J.Med Sci, 2005,33:19-24.
8. Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A, Rossi E,Vest M, Barandun S, Baumgartner C, Morella, Schoni M, Wagner HP. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981, i:1228-1230.
9. Kano K,Hoshi E, Ito S, Kyo K, Yamada Y, Ando T, Arisaka O, Tomita S, Ueda Y. Effects of Combination Therapy Consisting of Moderate- Dose Intravenous Immunoglobulin G,Pulsed Methylprednisolone and Pravastatin in Children with Steroid-Resistant N.
10. Mallipattu SK, Guo Y, Revelo MP, Roa-Pena L, Miller T, Ling J, Shankland SJ, Bialkowska AB, Ly V, Estrada C, Jain MK, Lu Y, Maayan A, Mehrotra A, Yacoub R, Nord EP, Woroniecki RP, Yang VW, He JC. Kruppel-like factor 15 mediates glucocorticoid-induced restoration of podocyte differentiation markers. J Am Soc Nephrol, 2016, 28: 166-184.
11. Monova D, Belovezhdov N, Altunkova I, Monov S. Intravenous Immunoglobulin G in the Treatment of Patients with Chronic Glomerulonephritis:Clinical Experience Lasting 15 Years. Nephron,2002,90:262-266.

12. Orbach H,Tishler M, Shoenfeld Y.Intravenous immunoglobulin and the kidney- a two-edged sword.Semin Arthritis Rheum, 2004,34:593-601.
13. Palla R, Cirami C, Panichi V, Bianchi AM, Parrini M, Grazi G. Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephtopathy: efficacy and safety.Clin Nephrol,1991,35:98-104.
14. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. Am J Med. 1987 May;82(5):938-44.
15. Ponticelli C, Graziani G. Current and emerging treatments for idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis in adults. Expert Rev Clin Immunol , 2013, 9: 251-261.
16. Rostoker G,Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M,Philippon C, Deforges L, Terzidis H, Intrator L, Andre C, Adnot S, Bonin P, Bierling P,Remy P, Lagrue G, Lang P, Weil B.High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura, Ann Intern Med,1994,120:476-484.
17. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van den Akker EL, Kersten MC, Boersma E, Krabbe HG, Knoers NV, van der Heijden AJ, Koper JW, Nauta J. Genetic and in vivo determinants of glucocorticoid sensitivity in relation to clinical outcome of childhood nephrotic syndrome. Kidney Int , 2014,85: 1444-1453.
18. Scolari F, Ponticelli C.Focal and segmental glomerular sclerosis.In:Treatment of Primery Glomerulonephritis/ Ponticelli C and Glassock G, eds/ , 2009,Oxford Univ Press, 215-260.

ОРГАНИЗАЦИОННИ ВЪПРОСИ

ОЦЕНКА НА РИСКА ОТ СЪРДЕЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ВОЕННОСЛУЖЕЩИ

Георги Севдалов[1], Николета Славова[2]

[1]Катедра „Авиационна и морска медицина" – Военномедицинска академия, София
[2]Аварийно-спасителен отряд – Български военноморски сили

CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT FOR MILITARY PERSONNEL

Georgi Sevdalov[1], Nikoleta Slavova[2]

[1]Department of Aviation and Marine Medicine – Military Medical Academy, Sofia
[2]Emergency Rescue Squad – Bulgarian Navy

РЕЗЮМЕ

Въведение: Сърдечносъдовите заболявания са сред най-социалнозначимите в световен мащаб. Целта на проучването е да се направи оценка на риска от този вид заболявания сред военнослужещи от зенитно-артилерийски дивизион и да се набележат мерки за неговата превенция.

Материал и методи: Разработена е анкетна карта с 26 въпроса относно рисковите фактори, която е попълнена от 191 военнослужещи респондента (156 мъже и 35 жени). Средна възраст 36.67±6.2343 години; среден ръст 174.51±7.6563 cm; средно тегло 81.12±15.0321 kg; BMI 26.42±3.7974 kg/m^2. Проведени са лабораторни и антропометрични изследвания.

Резултати: Резултатите показват: 97 военнослужещи (50.79%) са с наднормено тегло, затлъстяване 32 (16.75%); коремна обиколка над 102 cm при мъжете – 56 (35.89%); коремна обиколка над 88 cm при жените – 13 (37.14%); артериална хипертония (АХ) – 35 (18.31%); хиперхолестеролемия – 73 (38.22%); хипергликемия – 13 (6.80%); пушачи – 85 (44.50%); адинамия – 95 (49.73%); лоши хранителни навици – 86 (45.03%); фамилна обремененост с: АХ – 57 (29.84%), с инсулт – 14 (7.33%), със съдречен инфаркт – 16 (8.37%). При изчисление на SCORE индекса на 64 човека над 40 години: 21 човека (32.81%) показаха „много нисък риск" (<1%); 41 човека (64.06%) показаха „нисък риск" (1-2%), а двама (3.13%) се оцениха със „среден риск" (2-4%).

Заключение: Въпреки, че рискът от сърдечносъдови заболявания при военнослужещите е сравнително нисък, ние го определяме като съществен, предвид по-младата възраст на изследваната група и повишените изисквания към физическата и психическа издръжливост на военните лица. Това налага повишаване на мерките за превенция сред този контингент.

Ключови думи: *рискови фактори, сърдечносъдови заболявания, превенция*

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are among the most socially significant worldwide. The purpose of the study is to evaluate the risk of this type of disease among the military of the anti-aircraft artillery division and outline measures for its prevention.

Material and Methods: A questionnaire was developed with 26 questions on risk factors, which was completed by 191 military respondents (156 men and 35 women). Mean age 36.67±6.2343 years; average height 174.51±7.6563 cm; mean weight 81.12±15.0321 kg; BMI 26.42±3.7974 kg/m^2. Laboratory and anthropo-

metric studies have been conducted.

Results: The results show: 97 (50.79%) are overweight, obesity – 32 (16.75%); waist circumference of over 102 cm in men – 56 (35.89%); waist circumference of over 88 cm in women – 13 (37.14%); arterial hypertension (AH) – 35 (18.31%); hyperglycemia – 13 (6.80%); hypercholesterolemia – 73 (38.22%); smoking – 85 (44.50%); adynamia – 95 (49.73%); poor eating habits - 86 (45.03%); family burden with: AH - 57 (29.84%), with stroke – 14 (7.33%), with heart attack - 16 (8.37%). When calculating the SCORE index of 64 people over 40 years: 21 people (32.81%) showed "very low risk" (<1%); 41 (64.06%) showed "low risk" (1-2%), and two (3.13%) are determined as "medium risk" (2-4%).

Conclusion: Although the risk of cardiovascular disease in the military cohort is relatively low, we consider it is significant, keeping in mind the young age of the study group and the increased demands of the physical and mental resistance of the military personnel. That requires an increase in prevention measures among this contingent.

Keywords: *risk factors, cardiovascular disease, prevention*

УВОД

Контролът на сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) е една от основните цели на медицината в световен мащаб. Основните резултати в посока намаляване на тези заболявания са постигнати чрез превенция и действия, които са насочени към елиминиране или минимизиране на ССЗ и свързаните с тях увреждания [12]. В последните години широкообхватни международни проучвания констатират, че има нарастване на броя на хората със сърдечносъдови рискови фактори [16], като тази тенденция се наблюдава както сред цивилното население, така и сред военнослужещите, включително и в България [6]. Поради повишените оперативни изисквания към военния персонал от решаващо значение е да се оцени точно наличието на рискови фактори за появата на ССЗ сред този контингент.

ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да установим наличието на коригируеми рискови фактори за ССЗ и да визуализираме тяхното влияние и значимост за настоящия здравен статус на военнослужещите от Сухопътни войски. На базата на това да предложим мерки за превенция и ограничаване на тези фактори.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването доброволно вземат участие 191 военнослужещи (156 мъже, което е 81.68% от изследваните и 35 жени – 18.32%) от зенитно-артилерийски дивизион на Сухопътни войски със следните антропометрични данни: средна възраст 36.67±6.2343 години; среден ръст 174.51±7.6563 cm; средно тегло 81.12±15.0321 kg; BMI 26.42±3.7974 kg/m^2. Специално за изследването е разработена анкетна карта с 26 въпроса относно рисковите фактори. Те включват основни конституционални показатели и психосоматични фактори, които имат отношение към риска от ССЗ. Проведени са лабораторни и антропометрични изследвания. На 64 лица над 40 години се оцени сърдечносъдовия риск според системата SCORE (**S**ystematic **Co**ronary **R**isk **E**valuation) [3]. Данните се обработиха със статистическа програма GraphPad.

ЕТИЧНИ СЪОБРАЖЕНИЯ

По време на изследователския процес са спазвани етичните принципи за провеждане на медицински изследвания, включващи хора, в съответствие с Декларацията от Хелзинки.

РЕЗУЛТАТИ

Получените резултати след статистическата обработка са представени таблично. В таблица 1 е разпределението по групи в зависимост от стойностите на индекса на телесната маса (BMI). Таблица 2 представя взаимовръзката на лицата със затлъстяване първа и втора степен с основни показатели, определящи риска от ССЗ.

◄

Таблица 1.

Разпределение по групи в зависимост от индекса на телесната маса (BMI)

BMI (n=191)	брой	процент
под нормата[1]	9	4.71
нормално тегло[2]	53	27.75
наднормено тегло[3]	97	50.79
затлъстяване I ст.[4]	31	16.23
затлъстяване II ст.[5]	1	0.52

[1]– под 20 kg/m^2; [2]– 20-24.99 kg/m^2; [3]– 25-29.99 kg/m^2; [4]– 30-34.99 kg/m^2; [5]– над 35 kg/m^2

Таблица 2. ▼ *Брой и процент на лицата със затлъстяване, имащи и други рискови фактори за ССЗ*

	общ брой	холестерол над 5.2 mmol/l		кръвна захар над 6.1 mmol/l		АХ		пушачи		КО	
затлъстяване I и II степен	32	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%
		17	53.12	5	15.62	9	28.12	11	34.37	27	84.37

АХ – артериална хипертония; КО – коремна обиколка (за мъжете над 102 cm, за жените над 88 cm)

На таблица 3 е отразена зависимостта на лицата със затлъстяване от наличието на фамилно обременяващи фактори относно риска от ССЗ.

Таблица 3. *Брой и процент на лицата със затлъстяване, имащи и фамилна обремененост*

	общ брой	ФО с инсулт		ФО с инфаркт		ФО с диабет		ФО с АХ	
затлъстяване I и II степен	32	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%
		8	25	7	21.87	6	18.75	17	53.12

ФО – фамилна обремененост; АХ – артериална хипертония

В таблица 4 са представени изследваните рискови фактори на целия контингент военнослужещи. Включени са, както физиологични и психосоматични фактори, така и наличието на фамилно обременяване с основни рискови фактори.

Таблица 4. *Брой и проценти на изследваните рискови фактори за всички военнослужещи*

рискови фактори (n=191)	брой	%
артериална хипертония (АХ)	35	18.32
хиперхолестеролемия над 5.2 mmol/l	73	38.22
хипергликемия над 6.1 mmol/l	13	6.80
коремна обиколка над 102 cm за мъже	56	35.89
коремна обиколка над 88 cm за жени	13	37.14
фамилна обремененост с АХ	57	29.84
фамилна обремененост с инсулт	14	7.33
фамилна обремененост с инфаркт	16	8.37
фамилна обремененост с диабет	37	19.37
смърт на родител от ССЗ преди 50 г.	13	6.80
пушачи	85	44.50
честа употреба на алкохол	21	10.95
склонност към рязко качване на тегло	35	18.32
адинамия	93	48.69
лоши хранителни навици	86	45.03
лесна раздразнимост	25	13.09
непълноценен сън	47	24.61
изтръпване на крайниците	7	3.66
често главоболие	8	4.19
лесна уморяемост	12	6.28

При 64 лица на възраст над 40 години, ние изчислихме индекса за риск от ССЗ по системата SCORE. Резултатите са интерпретирани в таблица 5.

Таблица 5. *Оценка на риска за ССЗ по системата SCORE за лицата над 40 години*

резултати по SCORE (n=64)	брой	%
много нисък риск - < от 1%	21	32.81
нисък риск - между 1% и 2%	41	64.06
среден риск - между 2% и 4%	2	3.13

ОБСЪЖДАНЕ

Основните заболявание на ССС биват: исхемична болест на сърцето, инфаркт на миокарда, хипертонична болест, сърдечна недостатъчност, нарушения на сърдечния ритъм, сърдечни пороци, заболявания на съдовете (флебити, тромбози, аневризми, Бюргер, Рейно). Те са най-значимата причина за смъртност в световен мащаб [5]. Най-ефективното действие срещу тях се оказва контролът на рисковите фактори. Те най-общо се делят на модифицируеми и немодифицируеми, като тези от тях, на които можем да повлияем са: тютюнопушене, хранителни навици, наднормено тегло и затлъстяване, физическа активност, сърдечна честота, артериална хипертония, плазмените липиди, захарния диабет, метаболитен синдром, редица психосоциални фактори и маркерите на възпалението и хемостазата. Към другата група се отнасят генетичните фактори [3]. За да определим риска сред военослужещите за възникване на ССЗ, трябва да определим тяхната експозиция на рискови фактори, като под това разбираме постоянното или продължителното наличие на един или повече от тези фактори [2].

На базата на резултатите от нашето проучване се наблюдават следните тенденции. Много висок процент от военнослужещите в зенитно-артилерийския дивизион (67.54%) са с тегло над нормата, като 16.75% са със затлъстяване. Подобни неудовлетворителни данни, макар и в по-нисък процент отчитат Шопов и сътр. и сред плавателния състав на ВМС за 2017 г., където 32.1% от изследваните са с наднормено тегло, а 8.52% от тях със затлъстяване [4]. Според изчисления на Световната здравна огранизация за Европейския регион 23% от жените и над 20% от мъжете са със затлъстяване. Въпреки по-малкия процент, което е обяснимо с това, че към военнослужещите има по-завишени изисквания, нашите данни са в съответствие с тенденциите в Европа. Тъй като не всички индивиди със затлъстяване са изложени на по-висок риск от ССЗ, повишено внимание трябва да има към тези лица, чието затлъстяване е свързано с метаболитен синдром. Използвайки критериите, установени от National Cholesterol Education Panel (NCEP), метаболитният синдром се определя като три или повече от следните: **1)** обиколка на талията за мъже над 102 cm и за жени над 88 cm; **2)** триглицериди на гладно от 150 mg/dl или повече (≥1.7 mmol/l); **3)** липопротеин с висока плътност (HDL) холестерол под 40 mg/dl (<1.0 mmol/l) за мъже и по-малко от 50 mg/dl (<1.3 mmol/l) за жени; **4)** кръвно налягане по-голямо от 130/85 mmHg; **5)** плазмена глюкоза на гладно от 110 mg/dL или повече (≥6.1 mmol/l) [7].

От изследваната група военнослужещи 10 души имат наличие на повече от 2 симптома на метаболитния синдром, което увеличава значително риска от ССЗ.

Друг тревожно висок процент е този на военнослужещите, които употребяват тютюневи изделия. Съществуват доказателства, които недвусмислено определят тютюнопушенето като важен рисков фактор за поява на ССЗ. Една от илюстрациите на този ефект е проведеното изследване на група от 77 субекта на средна възраст 42 години, които са имали напълно нормална ангиография, но са имали ОМИ. Изследователите установяват, че тютюнопушенето е единствения рисков фактор, документиран при 69% от участниците [9]. Въпреки свързаната с това заболеваемост, сред персонала в американската армия се наблюдава повишаване на нивата на тютюнопушене. Като най-високият процент е при войниците – 38.2% [13]. Сред изследваните в настоящото проучване 85 души или 44.5% са пушачи, като всеки от тях е пушач с повече от 10 годишен стаж. При голяма част от пушачите или 49 души се наблюдава и наличие на адинамия. Обратнопропорционално отношение между тютюнопушенето и физическата активност се забелязва още от ученическа възраст [8], като тенденцията се запазва и се наблюдава и сред изследваната група.

Адинамията като неблагоприятен фактор в етиологията на възникването на ССЗ в изследваните от нас военнослужещи се разкри при 93 лица, което представлява доста висок процент (48.69) за хора, към които се предявяват завишени изисквания за физическа издръжливост и готовност за бойни действия.

Придружаващ фактор, който не бива да бъде пренебрегван са и лошите хранителни навици. Отчитаме наличие на проблем с пълноценното и разнообразно хранене при почти всеки втори от анкетираните (45.03%). Това от своя страна благоприятства хиперхолестеролемията, която се наблюдава при 38.22% в изследваните от нас лица. В комбинация тези рискови фактори многократно увеличават вероятността от възникване на ССЗ. Тази комбинация от фактори е изследвана и при военнослужещи от флота, като при тях също се демонстрират подобни негативни тенденции [6], като в комбинация и с наследствена предиспозиция те са в основата на появата на инфаркти и инсулти в млада възраст [7].

По отношение на друг от изследваните фактори – артериалната хипертония, данните от проучването са в съответствие с тенденциите в България. Честотата на АХ сред българската популация е 38.9%, значимо по-често при мъжете – 45.1% в сравнение с жените – 33.5%. При възрастовата група (20-44 г.) те са 23.8% [1]. Повишеното артериално налягане (АН) е широко разпространено, а хипертонията е недостатъчно диагностицирана и слабо контролирана сред населението в трудоспособна възраст, особено сред хората под 40 години [17]. Този проблем дава отражение и сред военнослужещите от зенитно-артилерийския дивизион, като делът от анкетираните със стойности на АН над нормата е 18.32%. По-ниският процент спрямо българската популация може да бъде обоснован с подбора преди назначаване на служба, както и с ежегодните профилактични прегледи, но трябва да имаме предвид и възможността действителните резултати да са по-високи. Допълнителен утежняващ фактор е и наличието на фамилна обремененост при 44.4% от проявяващите признаци на АХ. Няма данни за спад в разпространението на хипертонията в продължение на 4 десетилетия, въпреки подобрения подход в нейното откриване и лечение. Това показва спешна нужда от първична профилактика чрез контрол на теглото, упражнения и намален прием на сол и алкохол [10].

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ

Откриването и регулирането на рисковите фактори в по-млада и в по-зряла възраст трябва да бъде основният фокус на дългосрочната профилактика. Това показва изследването на новопостъпили в американската армия, при които са отчетени подобрени липидни профили, подобрена гликемична регулация и благоприятни промени във физическата кондиция след участие в базова военна подготовка. Промяната на начина на живот по време на подготовката включва забрана за употреба на алкохол и тютюнопушене, подобряване на диетичните навици, задължителното физическо обучение [14]. В по-дългосрочен план усилията на всеки военнослужещ трябва да се насочени към преодоляване на адинамията, чрез включване в различни спортни мероприятия, ходене пеша, каране на велосипед и др.

В подкрепа на това е проведеното изследване през 2016 г., обхванало над 60 000 души, в заключението на което се съобщава за 50% намаляване на сърдечносъдовия риск след подобряване на факторите на средата, дори при наличие на генетична обремененост [11]. От тези факти следва да се направи извод, че рисковите фактори трябва да бъдат контролирани още от млада възраст, което от своя страна показва нуждата от програми за превенция и своевременно адекватно лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки, че рискът от сърдечносъдови заболявания при военнослужещите е сравнително нисък, ние го определяме като съществен, предвид по-младата възраст на изследваната група и повишените изисквания към физическата и психическа издръжливост на военните лица. Това налага повишаване на мерките за превенция сред този контингент.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Борисова АМ, Шинков А, Влахов Й. Разпространение на артериалната хипертония в българската популация. Ендокринология, 2015; (2): 76-81.
2. Димитров Х. Профил на сърдечносъдовия риск и заболяванията на сърдечносъдовата система сред ОПЛ в България. Автореферат на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор": стр. 151.

3. Стоянов М. Оценка на сърдечносъдовия риск според системата SCORE. Наука Кардиология, 2010; 3: 142-147.
4. Шопов Н, Пачева М, Еленкина С. Анализ на повишените стойности на кръвното налягане и теглото сред плавателния състав. Авиционна, морска и космическа медицина, 2018; 8 (2): 14-17.
5. Шопов Н. Медицинска помощ на борда на кораб. СТЕНО, 2020; 316.
6. Шопов Н, Пачева М, Еленкина С. Изследване на рискови фактори за инфаркт и инсулт сред плавателния състав. Авиационна, морска и космическа медицина, 2016; 6 (2): 29-32.
7. Шопов Н, Възаров И, Пачева М. Четири случая на инфаркти, два мозъчни и два миокардни при млади военнослужещи от флота. Авиационна, морска и космическа медицина, 2013; 3 (2): 38-42.
8. Audrain-McGovern J, Rodriguez D, Moss HB. Smoking progression and physical activity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Nov;12(11 Pt 1):1121-9. PMID: 14652270
9. DiNicola AF, Stanton EL, Destfino DR. Cigarette smoking among enlisted military personnel during deployment. Mil Med. 2006 Jun;171(6):v-vi. PMID 16808119
10. Kannel WB. Blood Pressure as a Cardiovascular Risk Factor: Prevention and Treatment. *JAMA*. 1996;275(20):1571-1576. doi:10.1001/jama.1996.03530440051036
11. Khera V, Emdin C, Drake I. et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. N Engl J Med., 2016 December 15; 375 (24): 2349-2358.
12. Massimo P., Arno H., Agewall S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). European Heart Journal, 2016; 37 (29): 2315-2381 , https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106
13. McGraw, L. K., Turner, B. S., Stotts, N. A., & Dracup, K. A. (2008). A Review of Cardiovascular Risk Factors in US Military Personnel. The Journal of Cardiovascular Nursing, 23(4), 338-344. doi:10.1097/01.jcn.0000317437.75081.e7
14. Pasiakos SM, Karl JP, Lutz LJ, et al. Cardiometabolic risk in US Army recruits and the effects of basic combat training. PLoS One., 2012; 7(2): e31222. DOI:10.1371/journal.pone.0031222
15. Poirier P, Eckel R. Obesity and cardiovascular disease. Current Atherosclerosis Reports, 2002; 4: 448-453.
16. Sheridan S, Pignone M, Mulrow C. Framingham-based tools to calculate the global risk of coronary heart disease: a systematic review of tools for clinicians. J Gen Intern Med. 2003;18(12):1039-52. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2003.30107.x , PMID: 14687264
17. Stein, A.D., Stoyanovsky, V., Mincheva, V. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a working Bulgarian population. Eur J Epidemiol, 2000; 16: 265-270. https://doi.org/10.1023/A:1007601107752

ПРОБЛЕМЪТ С НЕОСИГУРЕНИТЕ ПАЦИЕНТИ, СТРАДАЩИ ОТ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА НЕГОВОТО РЕШЕНИЕ

Стратина Стратиева[1], Антон Праматаров[2]

[1]Клиника "Нервни болести", Катедра по неврология и неврохирургия – Военномедицинска академия, София
[2]Служба "Учебна и научно-изследователска дейност" – Военномедицинска академия, София; Бизнес факултет – Университет за национално и световно стопанство

THE PROBLEM OF UNINSURED PATIENTS SUFFERING FROM NEUROLOGICAL DISEASES AND OPPORTUNITIES FOR ITS SOLUTION

Stratina Stratieva[1], Anton Pramatarov[2]

[1]Clinic of Neurology, Department of Neurology and Neurosurgery – Military Medical Academy, Sofia
[2]Education, Science and Research Department – Military Medical Academy, Sofia; Business Faculty – University of National and World Economy

РЕЗЮМЕ

По данни на Световната Здравна Организация заболеваемостта от исхемичен мозъчен инсулт варира между 1.8 и 2.8/1000, като нараства с възрастта. Една от причините за високите нива на заболеваемост от мозъчен инсулт са поведенческите рискови фактори – високите нива на тютюнопушене, както активно, така и пасивно, употребата на алкохол, небалансирани хранителни навици и др. сред населението на Република България. Наблюдава се тенденция за продължителен болничен престой при инсултно болните пациенти. Същевременно е налице висок процент (около 15%) на български граждани, които нямат здравноосигурителни права. Според различни данни над 700 000 българи или 12% от активното население на страната не са обхванати от системата. Това излага на риск финансовата устойчивост както на отделните лечебни заведения, така и на здравноосигурителната система като цяло.

Ключови думи: *здравно-неосигурени лица; мозъчен инсулт; рискови фактори*

ABSTACT

According to the World Health Organization, the incidence of ischemic stroke varies between 1.8 and 2.8/1000, increasing with age. One of the reasons for the high levels of stroke is the behavioral risk factors – high levels of smoking, both active and passive, alcohol use, unbalanced eating habits, etc. among the population of the Republic of Bulgaria. There is a tendency for prolonged hospital stay in stroke patients. At the same time, there is a high percentage (about 15%) of Bulgarian citizens, who do not have health insurance rights. According to various data, over 700,000 Bulgarians or 12% of the active population of the country are not covered by the system. This puts at risk the financial sustainability of both the individual medical institutions and the health insurance system as a whole.

Keywords: *risk factors, stroke, uninsured patients*

ВЪВЕДЕНИЕ

Едно от най-големите предизвикателства пред ръководителите на лечебни заведения, които са публична собственост – държавна или общинска, както и на собствениците и финансовите мениджъри на частни лечебни заведения в наши дни е предоставянето на спешна и специализирана медицинска помощ и на допълнителни здравни услуги на фона на значителния брой неосигурени и незастраховани лица, при поддържане на фискална отговорност, във времена на нарастващи разходи и все по-сложни наредби и регулации.

Според годишния доклад на Европейската комисия, публикуван в края на 2019 година, в който са анализирани профилите на здравните системи в държавите от общността, болестите на органите на кръвообръщението са една от основните причини за смъртността в България – над 1100 на 100 000 души. На инсулти се дължат 300 от тях (в сравнение със средно 80 за ЕС). Всъщност, инсултът е бил причина за около една пета от всички смъртни случаи (фигура 3). За разлика от това, смъртността от исхемична болест на сърцето – втората най-често срещана причина за смърт, е намаляла повече от наполовина от 2000 г. насам.

ЦЕЛ

Целта на настоящата разработка е да фокусира вниманието върху един от сериозните и значими проблеми в здравната система на Република България, а именно – от една страна високите нива на заболеваемост от болести на органите на кръвообращението, а от друга – значителния брой на неосигурени лица, подлежащи на задължително здравно осигуряване.

ОБСЪЖДАНЕ

Мозъчните инсулти биват исхемични, хеморгични и причинени от тромбоза на мозъчни вени и/или дурален синус. Честотата им се разпределя по следния начин: 60-85% исхемични инсулти, 10-20% – паренхимни, 10-12% – субарахноидна хеморагия, 0.5-1% – тромбози на мозъчни вени и синуси. Вижда се, че най-широко разпространени са исхемичните мозъчни инсулти. Наблюдава се тревожна тенденция за спадане на възрастовата граница, която до голяма степен се обуславя от широко застъпените изменяеми и неизменяеми рискови фактори. Рисковите фактори са разпределени по този начин според възможностите да бъдат променяни и повлиявани. Към неизменяемите спадат: пол, възраст, раса, етнос, генетична предиспозиция. Изменяемите включват: артериална хипертония, ИБС, захарен диабет, дислипидемия, асимптомни каротидни стенози, обезитас, тютюнопушене, употреба на алкохол и наркотици, неправилно хранене, намалена физическа активност, сърдечно-съдови, ревматологични, хематологични, онкологични и др. заболявания. Именно при изменяемите рискови фактори се отчита ръст, независимо от съществуващите лечебни стратегии.

За лечението на приетите лица, след стриктно изпълнение на процедурите и следване на съответния лечебен алгоритъм, описани в медицинската документация, лечебното заведение получава от НЗОК съответно 882 лв. за „*Диагностика и лечение на исхемичен мозъчен инсулт без тромболиза при лица над 18 години*" по клинична пътека 0500.1 и 2800 лв. За "*Диагностика и лечение на исхемичен мозъчен инсулт с тромболиза"* по клинична пътека 0501.1. По двете пътеки минималният болничен престой е съответно 4 и 5 дни, но много често се налага допълнителен престой, в зависимост от състоянието на пациента.

За лечението и престоя на неосигурени пациенти със същата диагноза, приети по спешност във всяко едно лечебно заведение, съгласно Методиката за субсидиране на лечебни заведения Министерството на здравеопазването заплаща по 28 лв.

Таблица 1. *Икономически показатели на лечебните заведения за 2018 г. в лева*

Видове лечебни заведения	Среден разход за текуща издръжка на:				
	един преминал болен	едно легло	един леглоден	един лекарстводен	един храноден
Многопрофилни болници за активно лечение					
Университетски и национални	1 447.92	73 248	292.20	60.09	2.54
Областни	758.57	37 551	153.42	14.76	2.21
Общински	613.07	26 971	128.03	8.45	1.98
Специализирани болници за активно лечение					
Университетски и национални	1 674.22	85 647	315.71	127.19	2.21
Белодробни болести	797.87	19 830	70.55	12.58	2.28
АГ болести	770.50	41 104	175.66	11.74	2.13
Държавни психиатрични болници	2 983.98	13 325	48.71	1.66	2.51
Пневмо-фтизиатрични заболявания	552.84	16 649	66.68	7.83	3.65
Други лечебни заведения					
Комплексни онкологични центрове	1 866.99	108 142	482.12	268.29	2.83
Центрове за кожновенерически заболявания	506.63	20 235	68.13	5.70	2.66
Центрове за психично здраве	1 015.55	15 657	47.88	1.74	3.05

Източник: *Национален център по обществено здраве и анализи*

В България от 1999 г. насам функционира модел на социално здравно осигуряване. Той представлява система, при която всеки гражданин на обществото е задължен на солидарен принцип да участва с редовни вноски, свързани с дохода си, но не и с обема от здравни грижи, от които се нуждае. По различни причини, според данни от 2019 г. на Националната агенция за приходите (НАП) и Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) над 1.2 млн. души са здравноосигурените сред работоспособното население, а здравната каса губи годишно около 500 млн. лв. от неплатени осигуровки. В контекста на продължаващи обществени и експертни дебати относно финансирането на здравеопазването и в частност причините за дефицит в болничната система, този факт се явява една от основните причини за финансовите проблеми на държавните и общинските болници. Съгласно действащите нормативни разпоредби, те нямат право да откажат хоспитализация и лечение на пациенти при спешни и застрашаващи живота състояния, но впоследствие изпитват трудности в събирането на изразходваните средства за тях. Според различни публикации в медиите, за 2019 година най-големите университетски болници в страната са натрупали дефицит от над половин милион лева от лечението на такива болни. Само на четири от тях задълженията, натрупани от лечението на здравно неосигурени, възлизат на 587 640 лева. Става въпрос за "Пирогов", Университетската болница "Света Анна" в София (бивша Окръжна), варненската "Света Марина" и Универси-

тетската болница в Бургас (https://www.varna24.bg/novini/varna/UMBAL-Sv-Marina-sus-zagubi-za-blizo-28-000-lv-ot-neosigureni-pacienti-854239).

По една или друга причина, проблемът с неосигурените лица все още няма решение на институционално ниво, вследствие на отсъствието на работещ модел и на широк обществен дебат за начините и способите за намаляване на броя на здравно-неосигурените лица – български граждани или трайно пребиваващи чужди граждани в Република България. Разходите за тяхното медицинско обслужване и здравни грижи са за сметка на съответните бюджети – държавен, общински или болничен, но на практика лечението на този контингент от хора продължава да се извършва за сметка на здравно-осигурените граждани. Според статистика, изготвена от дирекция „Управление на риска" при НАП, броят на българските граждани, които подлежат на задължително здравно осигуряване в страната, но не са осигурени към края на 2017 г., са приблизително 719 хиляди лица.

Официални данни за профила на здравно-неосигурените в България липсват, въпреки разработките на няколко експертни групи и неправителствени организации. Малко са данните и за финансовите загуби на спешните медицинските звена, лекували този контингент. Повече от 50% от дейността на спешните звена е свързана с оказване на медицинска помощ на пациенти, които трябва да се обслужват от лечебните заведения за първична и/или специализирана помощ. Това се утвърждава като практика за заобикаляне на осигурителната система от здравно-неосигурените лица.

Според разработка на Националния център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА) средният разход за текущата издръжка на един преминал болен през университетски и национални болници, е приблизително 1 450 лв. Видно е, че разликата от субсидията, заплатена от МЗ е значителна. Този дисбаланс в разходите чувствително натоварва бюджета на всяко лечебно заведение.

Липсата на нормативен акт, определящ ясни правила за реда и начина на медицинското обслужване на здравно-неосигурените лица и за адекватното финансиране на тази дейност, води до финансов дефицит в лечебните звена и заведения и ощетяване на осигурените лица. Въпреки, че има възможност за онлайн проверка на здравния статус на интернет страницата на Националната Здравно Осигурителна Каса (НЗОК) всеки един пациент, който се подготвя за хоспитализация, не винаги това се случва. Изключително е трудно снабдяването с информация за това, дали даден пациент има валидна застраховка за болничен престой.

За да обслужват по-добре пациентите и с цел превенция, много болници прибягват към разработване на политики и правила за работа с неосигурени и незастраховани лица. В различни лечебни заведения в България се прилагат разнообразни практики, за да гарантират заплащането на предоставените услуги от страна на неосигурени и непритежаващи здравна застраховка пациенти.

Отчита се увеличен брой здравно-неосигурени пациенти, при които има ясна тенденция за по-висока честота на хронични заболявания. Вероятно това се обуславя от недостатъчна грижа за собственото здраве от една страна и липсата на системен достъп до здравни услуги от друга страна. Проблемът доведе до пилотно разкриване на специални кабинети в някои общински болници, чиято ефективност като метод за справяне на проблема с неосигурените пациенти тепърва предстои да бъде доказвана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пренасочването на здравно-неосигурените лица от болнична помощ към първични здравни грижи би намалило свръхизползването на здравни услуги, водещо до инфлация на здравните грижи и ще намали финансовия дефицит. По този начин би се гарантирал достъп до качествена медицинска помощ и възможност всички пациенти да получат адекватни здравни услуги и лечение.

На здравната система също така е необходима експертна икономическа оценка и ясни процедури за повишаване на събираемостта на здравноосигурителните вноски и създаване на икономически стимули за участие във втория стълб на здравното осигуряване.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ'2014: състояние, проблеми, решения, предизвикателства - март, 2014 г.; доклад на Българска стопанска камара.
2. НАЦИОНАЛНА ЗДРАВНА СТРАТЕГИЯ 2014-2020 г. проект.
3. Министерство на финансите https://www.minfin.bg/bg/wreply/2019-02/10627
4. Национален център по обществено здраве и анализи http://ncphp.government.bg/files/nczi/zdr.statistika/health_F_1.pdf
5. Георгиев В., Мишева Е., Младенова Д., Божкова М., Праматарова Ц., Благоев А., Калпачка Д., Венчева С., Калпачки Р. Болнично лечение при епилепсия - кога и защо, Българска неврология том 17, бр. 1, Доп. юни 2016, 110
6. Калпачки Р. Съвременно лечение на мозъчни инсулти - предизвикателства и решения, Българска Неврология, Том 19, Доп. 2, Май 2018, 24
7. Миланов, И. Съдови заболявания на нервната система. В: Неврология, ред. София, Медицина и физкултура, 2012, 416-445.
8. Нейкова-Василева Л, В. Васева. СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ЗДРАВНО НЕОСИГУРЕНИ ЛИЦА (ИНТОКСИКАЦИИ С ПСИХОАКТИВНИ ВЕЩЕСТВА) // Сп. Военна медицина, София, 2017, бр. 2, стр. 67-72.
9. Нейкова-Василева Л, К. Паскалев, А.Праматаров АНАЛИЗ НА НЕОСИГУРЕНИ ПАЦИЕНТИ НА КЛИНИКАТА ПО ТОКСИКОЛОГИЯ НА ВМА ЗА ТРИ ГОДИШЕН ПЕРИОД // Сп. Военна медицина, София, 2020, бр. 2, стр. 86-90.
10. Цеков, М. К.Гиров, С.Марангозов, М.Мирева, Е.Алексиев ПОВЪРХНОСТЕН ТРОМБОФЛЕБИТ СОЦИАЛЕН АСПЕКТ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО // Сп. Военна медицина, София, 2018, бр. 4, стр. 41-43.
11. Brust, J.C.M. Cerebral infaction. In: Merritt s textbook of neurology, 9th ed., Rowland, L.P., ed., Baltimore, 1995, 246-256.
12. Classification of ceberbovasular diseases III. Stroke, 1990, 21, 637-676.
13. Ropper, A.H., Samuels, M.A. Cerebrovascular diseases. In: Adams and Victors Principles of Neurology. Ropper. A.H., Samuels, M.A., edc., McGraw-Hill Companies, Inc. 2009.
14. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2017), България: Здравен профил за страната 2017, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels. http://dx.doi.org/10.1787/9789264285071

РОЛЯТА НА ФАСИЛИТИ МЕНИДЖМЪНТА В ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ В СИТУАЦИЯ НА ПАНДЕМИЯ

Антон Праматаров

Служба "Учебна и научно-изследователска дейност" - Военномедицинска академия, София; Бизнес факултет - Университет за национално и световно стопанство

THE ROLE OF FACILITI MANAGEMENT IN HOSPITALS DURING A PANDEMIC SITUATION

Anton Pramatarov

Education, Science and Research Department – Military Medical Academy, Sofia; Business Faculty – University of National and World Economy

РЕЗЮМЕ

Целта на настоящата разработка е да анализира основните мерки в лечебните заведения в България за борба с пандемията от коронавирусна инфекция на COVID-19. Представени са се основните мерки, предприети във връзка с реорганизацията на немедицински дейности и услуги в болниците в България в условията на пандемията COVID-19.

Ключови думи: *covid-19, медицински заведения, България, мерки за борба с covid-19*

ABSTRACT

The purpose of this article is to analyze the main measures in medical institutions in Bulgaria to combat the COVID-19 coronavirus infection pandemic. The main measures taken in connection with the reorganization of non-medical activities and services in hospitals in Bulgaria in the conditions of the COVID-19 pandemic are studied.

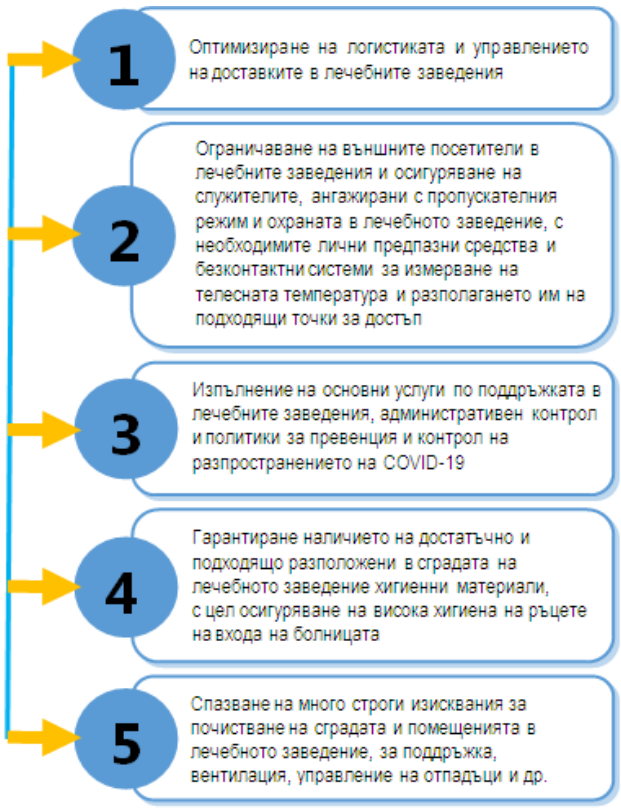
Keywords: *covid-19, medical institutions, Bulgaria, measures to combat covid-19*

Както във всяка една организация, така и във всеки един комплекс от лечебни заведения, поддържащите дейности, т.е. Фасилити мениджмънта играе важна роля за информирането и анализирането на дадена кризисна ситуация, които би могла да повлияе негативно на основната дейност и да бъде причина за нейното преустановяване . Пандемията вследствие коронавирусната инфекция CODIV-19 е глобална криза, която заплашва, дори и добре подготвени лечебни заведения, да „излязат извън строя". За справяне с това предизвикателство, във всяко едно от тях е необходимо се предприемат конкретни приоритетни действия - сериозни предпазни мерки и ограничения за движението на хората и цялостната организация на работа, с цел запазване здравето както на пациентите, така и на медицинския и административния персонал.

От началото на пандемията COVID-19 и най-вече последните месеци на 2020 година, лечебните заведения са поставени под сериозно напрежение. Според редица експерти съществува реална опасност от насищане и претоварване на системата на здравеопазване в Република България. В ситуация на рязко увеличение на болни и заразени с вируса, включително и на медицинските специалисти, затрудненият достъп до необходими ресурси и без оптимизиране използването на сградния фонд на лечебните заведения, е налице реална опасност от блокиране на дейността на дадено лечебно заведение. Поради необходимостта от висока сигурност и строги хигиенни стандарти, в ситуацията на пандемията от COVID-19 се предприемат и прилагат редица важни мерки в

немедицинските дейности и услуги в болничните заведения, които са анализирани и систематизирани в следващите редове.

Фигура 1. Ключови мерки в немедицинските дейности и услуги в лечебните заведения в България за борба с пандемията COVID-19

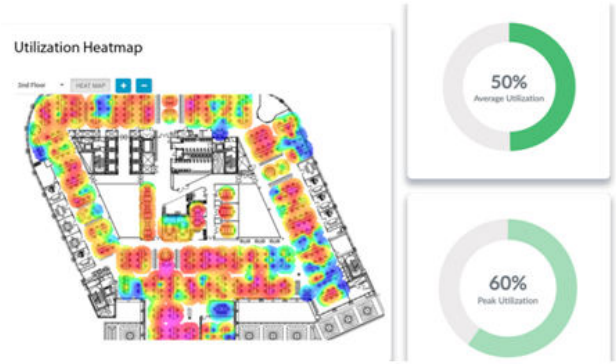


1. Оптимизиране на логистиката и управлението на доставките в лечебните заведения. Постоянното осигуряване на необходимото оборудване, фармацевтични продукти и консумативи изискват активен подход към ресурсите в лечебните заведения. Важно е да се калкулира и следи за тяхното потребление за определен период от време - например, на седмична база. За да се гарантира **непрекъсваемостта** на осигуряването на основни лекарства и консумативи (например, институционални и централни складови наличности, споразумения с местни доставчици при спешни случаи, дарения) е необходимо непрекъснато консултиране със здравните власти, както и се изисква отделните звена в болниците да заявяват сертификати за качество. Сключват се споразумения за извънредни ситуации с доставчици (например, меморандум за разбирателство, споразумение за взаимопомощ) за закупуване и бърза доставка на оборудване, продукти и други ресурси в период на недостиг. Във всяка сграда се определя физическото пространство за съхранение и складиране на допълнителни доставки. Факторите, които трябва да се вземат предвид са: достъпност, сигурност, температура на околната среда, вентилация, излагане на светлина и влажност.

2. Ограничаване на външните посетители в лечебните заведения и осигуряване на служителите, ангажирани с пропускателния режим и охраната в лечебното заведение с необходимите ЛПС и безконтактни системи за измерване на телесната температура и разполагането им на подходящи точки за достъп. Това се извършва посредством забрана на свижданията и временно преустановяване на прием на пациенти, които нямат спешна необходимост от медицинска помощ, както и на посетители в болниците. В лечебните заведения се разкриват и специални комуникационни канали – телефон, електронна поща и възможност за видео-конферентна връзка, чрез които се установява нивото на спешност и възможността за насрочване на преглед или прием. Срещите на персонала и събранията в болничните заведения се ограничават до максимум. Целта е да се избягва струпването на повече от двама души на входа на лечебното заведение или в затворено помещение. Усъвършенстване на технологията за проверка на телесната температура е чрез поставянето на входа на лечебното заведение на комбинирана термографска мрежова IP камера за измерване на температурата на лица с точност $\pm 0.5^0$C, за задаване на температурен праг и за звуково алармиране за превишаването му. Обхватът на камерата е от 1.5 метра до 9 метра.

3. Изпълнение на основни услуги по поддръжката в лечебните заведения, административен контрол и политики за превенция и контрол на разпространението на COVID-19. Основните действия, свързани с поддръжката в лечебните заведения в условията на пандемията, включват [19]: а) Изчисляване на допълнителните доставки, изисквани от услуги за поддръжка и въвеждане на механизъм за гарантиране на непрекъснатата наличност на тези консумативи. б) Адаптиране на услугите за поддръжка към увеличеното търсене. в) Предвиждане на въздействието на COVID-19 върху хранителните доставки в болницата и предприемане на проактивни мерки за осигуряване наличието на хранителни продукти. г) Осигуряване на подходящи резервни варианти на споразумения на болницата с контрагенти за осигуряване на основни жизнени линии, включително вода, мощност и кислород. д) Повишаване сигурността в болницата чрез идентифициране на потенциални ограничения за сигурност и оптимизиране на контрола на достъпа до съоръжения, основни фармацевтични запаси, поток на пациенти, трафик и паркинг услуги. е) Определяне на зона за използване като временна морга; осигуряване на адекватно снабдяване с чанти за тяло и калъфи за покров. ж) Съставяне на план за извънредни грижи в болницата със съответни контрагенти (например погребални агенти и фирми за погребални услуги) след смъртта на починали от COVID-19 лица.

4. Гарантиране наличието на достатъчно и подходящо разположени в сградата на лечебното заведение хигиенни материали, с цел осигуряване на висока хигиена на ръцете на входа на болницата, така че всеки влизащ в лечебното заведение да ги използва задължително Поддържането на здравето на служителите и санитарните условия на работното място са основните приоритети. Хигиенните материали включват диспенсери с вода, дезинфектанти, сапун и гелове за ръце и др. Подходящи пространства за позициониране на хигиенните материали са между етажите на сградата, пространствата пред асансьорите и други подходящи места, в зависимост от спецификата на сградата, които са отдалечени от санитарните помещения. Болниците трябва да гарантират, че се спазват процедурите за почистване и дезинфекция последователно и правилно.



Фигура 2. *Примерно разположение на хигиенни материали*

5. Почистването на сградата и помещенията в лечебните заведения в ситуацията на пандемия е от изключително значение. Не само в инфекциозните отделения, но навсякъде в болниците се прилагат изключително строги предпазни мерки, включително висока хигиена и използване на ЛПС, за да не се допусне контакт и въздушни капки, по които се разпространява COVID-19. Болничните стаи, помещенията за пациенти, чакалните, манипулационните, лекарските кабинети, в които е бил прегледан, изследван или хоспитализиран вероятен или потвърден случай на COVID-19, са обект на изключително добро хигиенизиране и дезинфектиране, проветряват се с чист въздух на всеки час, като по възможност в тях се поставят и временни филтри над вентилационните отвори.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поддържането на нормалното функциониране на лечебните заведения става все по-трудно, тъй като постепенно се изчерпва разполагаемият медицински персонал за борба с болестта. Това изисква необходимостта лечебните заведения непрекъснато да използват нови стратегии, механизми и методи за справяне със създалата се ситуация, както и за смекчаване на последиците от кризата, да реорганизират дейността си и системите си за управление на фасилити дейностите. Те също така ще развият своята готовност да се изправят пред бъдещи ситуации, тъй като разполагат с ефективни планове за реакция.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Гилина, Н. (2018) Рискови събития при транзакцията на жилищна недвижима собственост. Сп.„Управление и устойчиво развитие”, Vol. 72 (5), София, ISSN 1311-4506, стр. 67 - 72,
2. ЕСБС. Съвети за здравните работници: поведение при пациенти с 2019-nCov инфекция, 2020.
3. Колева, Цв., Титянова, Е., Попов, Г., Мутафчийски, В. Неврологични прояви при COVID-19. Невросонология и мозъчна хемодинамика, ISSN 1312-6431, Том 16, Брой 2, 2020, 112-121:
4. Праматаров,А. С.Трифонова, Фасилити дейности в лечебни заведения в България по време на пандемията COVID-19 *сп. Недвижими имоти и бизнес сп. Недвижими имоти и бизнес ISSN 2603-2759* Том IV (1) 2020 стр.7-24
5. Праматаров,А, Трифонова,С. Анализ на ключовите мерки в лечебните заведения в България за борба с Covid-19. сп. Невросонология и мозъчна хемодинамика, том.16 2020, бр. 3 стр. 152-163
6. Наредба № 3 от 8 май 2013 г. за утвърждаването на медицински стандарт по превенция и контрол на вътреболничните инфекции, Обн., ДВ, бр. 43 от 14 май 2013 г., в сила от 11.05.2013 г.
7. Министерски съвет на Република България, Решение № 159 от 8 март 2020 г. за предприемане на мерки във връзка със заболяването COVID-19.
8. Министерски съвет на Република България, Решение № 325 от 14.05.2020 г. за обявяване на извънредна епидемична обстановка.
9. Министерство на здравеопазването на Република България, Заповед № РД-01-124/13.03.2020 г. на министъра на здравеопазването.
10. Министерство на здравеопазването на Република България, Заповед № РД-01-184/06.04.2020 г. на министъра на здравеопазването.
11. Министерство на здравеопазването на Република България, Заповед № РД-01-189/09.04.2020 г. на министъра на здравеопазването.
12. Министерство на здравеопазването на Република България, Заповед № РД-01-228/21.04.2020 г. на министъра на здравеопазването.
13. Министерство на здравеопазването на Република България, Заповед № РД-01-236/24.04.2020 г. на министъра на здравеопазването.
14. Министерство на здравеопазването на Република България, Заповед № РД-01-284/29.05.2020 г., изм. и доп. със Заповед № РД-01-301 от 2020 г., Заповед № РД-01-336 от 12.06.2020 г., Заповед № РД-01-409 от 17.07.2020 г. за реда за регистрация, съобщаване и отчет на COVID-19.
15. Министерство на здравеопазването на Република България, Заповед № РД-01-452 от 04.08.2020 г. за въвеждане на противоепидемични мерки на територията на Република България.
16. Министерство на здравеопазването на Република България, Заповед № РД-01-446 от 31.07.2020 г. за въвеждане на противоепидемични мерки на територията на Република България - правила за хигиена и дезинфекция, мерки при работа с клиенти, носене на маски и др.
17. Министерство на здравеопазването на Република България, Препоръки към гражданите за правилно използване на предпазни маски за лице, 2020.
18. WHO, Министерство на здравеопазването на Република България, “Предпазвайте себе си и околните от заболяване”, 2020.

19. WHO, Advice on the use of masks in the context of COVID-19, Interim Guidance, 6 April, World Health Organization, 2020.
20. WHO, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 38, 27 February, World Health Organization, 2020.
21. WHO, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 48, 8 March, World Health Organization, 2020.
22. WHO, Hospital Readiness Checklist for COVID-19), Interim version, February 24, World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, 2020.
23. WHO, Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected, Interim Guidance, 19 March, World Health Organization, 2020.
24. WHO, Mass Casualty Management Systems Strategies and guidelines for building health sector capacity, Health Action in Crises Injuries and Violence Prevention, Geneva, World Health Organization, ISBN: 978 92 4 159605 3, 2007.
25. WHO, Novel Coronavirus (2019-nCov) Situation Report 17 - ERRATUM, 6 February, World Health Organization, 2020.
26. https://coronavirus.app/
27. https://coronavirus.bg/

SUMMARY

REVIEWS

CARDIAC ASSESSMENT OF LIVER TRANSPLANT CANDIDATES
L. Demirevska, I. Doycheva, A. Chobanov, I. Daskalov, Y. Mihaylova, B. Slavchev 3

TECHNIQUES FOR SPINAL DECOMPRESSION AND STABILIZATION: CORPODESIS AND DORSAL FIXATION PROCEDURES
O. Pavlov 16

TOPICAL PROBLEMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC

METHODS OF TREATMENT FOR ANASTOMOTIC LEAK IN COLORECTAL SURGERY
I. Teodosiev, K. Kjossev, S. Petkov, G. Popivanov, V. Mutafchiyski 25

LABORATOTY DIAGNOSIS OF SARS-COV-2
A. Gotseva, M. Kunchev 30

SIGNIFICANCE OF THE COMPLEMENT DETERMINATION
E. Vikentieva 35

ASSESSMENT OF IMMUNOGLOBULIN G (IGG) SUBCLASSES – CLINICAL SIGNIFICANCE
E. Vikentieva 40

OPPORTUNITIES FOR PREVENTION AND CONTROL OF C. DIFFICILE INFECTION
I. Gergova 44

EPIDEMIOLOGY OF CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE INFECTION
I. Gergova 48

RESULTS OF THE ETF TEST FOR UNILATERAL UNPASABILITY OF THE EUSTACHIUM TUBE
K. Georgiev, Y. Pacholova, N. Nikolov 55

CASE REPORTS

REMISSION IN THE FOCAL AND SEGMENTAL GLOMERULAR SCLEROSIS, ACHIEVED WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN G
M. Yordanov, F. Rushidova, A. Venelinova, R. Robeva 59

MATTERS OF ORGANIZATION

CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT FOR MILITARY PERSONNEL
G. Sevdalov, N. Slavova 63

THE PROBLEM OF UNINSURED PATIENTS SUFFERING FROM NEUROLOGICAL DISEASES AND OPPORTUNITIES FOR ITS SOLUTION
S. Stratieva, A. Pramatarov 68

THE ROLE OF FACILITI MANAGEMENT IN HOSPITALS DURING A PANDEMIC SITUATION
A. Pramatarov 71

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