LXXII 2/2020 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
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

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПЕРИОПЕРАТИВНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ
Л. Демиревска, И. Даскалов 3

КАКВО Е ПОВЕДЕНИЕТО ПРИ ПЕРИОПЕРАТИВНА АХ? ДИАБЕТНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ – НЯКОИ НОВОСТИ В ПРОФИЛАКТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО
К. Принова, Т. Вълова, Д. Дончев 10

ОСТРА МЕЗЕНТЕРИАЛНА ИСХЕМИЯ – АКЦЕНТ ВЪРХУ ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ПОВЕДЕНИЕ
А. Шабан, И. Даскалов, К. Рамшев, Л. Демиревска, З. Шабан 13

ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЦИРОЗА
Л. Демиревска, И. Дойчева, И. Даскалов 18

СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА МЕЗЕНТЕРИАЛНАТА ИСХЕМИЯ
А. Шабан, И. Даскалов, К. Рамшев, Л. Демиревска, З. Шабан, Т. Вълова 22

ДЪЛГОСРОЧНА ГРИЖА И САМОУПРАВЛЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ПРЕЖИВЕЛИ РАК ПАЦИЕНТИ
М. Мирева, М. Цеков 28

ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ЙОНИЗИРАЩАТА РАДИАЦИЯ ВЪРХУ ЖИВИТЕ СИСТЕМИ НА КЛЕТЪЧНО, ТЪКАННО И ОРГАНИЗМЕНО НИВО. ГЕНЕТИЧНИ УВРЕЖДАНИЯ. НАМАЛЯВАНЕ НА ВЪЗДЕЙСТВИЕТО НА ЙОНИЗИРАЩАТА РАДИАЦИЯ. РАДИОПРОТЕКТОРИ
Г. Рачева, М. Йончева, П. Петрунов 35

ФОСФОРОРГАНИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ И ОКСИДАТИВЕН СТРЕС
И. Съмналиев, А. Неджиб 42

АКТУАЛНИ ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИ ПРОБЛЕМИ

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИПЕРБАРНА ОКСИГЕНАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С COVID-19
Н. Шопов, Д. Дончев 51

АНАЛИЗ НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА СЕРОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ НА HBV И HCV СРЕД ИЗСЛЕДВАНИЯ КОНТИНГЕНТ НА ВМА ЗА ПЕРИОДА 2017-2018 ГОДИНА
А. Гоцева, М. Кунчев 57

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА ХИРУРГИЯ ПРИ УСЛОЖНЕНИ ФОРМИ НА БОЛЕСТ НА КРОН (НАЧАЛЕН ОПИТ)
В. Кьосев, П. Иванов, В. Мутафчийски, Г. Коташев, К. Василев, Г. Григоров, Д. Пенчев, М. Гаврилов 61

ЗА НЯКОИ ПСИХОСОМАТИЧНИ АСПЕКТИ ПРИ СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ
Р. Крумова-Пешева, Х. Пешев 68

СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА

КАВЕРНОЗЕН ХЕМАНГИОМ НА ДЯСНО ПРЕДСЪРДИЕ (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ)
М. Недкова, Л. Демиревска, К. Филчева, И. Даскалов, И. Такоров, В. Мутафчийски, Д. Николов, Д. Божинов, А. Чобанов 73

РЯДКО СРЕЩАНА КОМОРБИДНОСТ МЕЖДУ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ЛАЙМСКА БОЛЕСТ (СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА)
С. Стратиева, К. Принова, Т. Вълова, М. Цеков, С. Марангозов 77

ОРГАНИЗАЦИОННИ ВЪПРОСИ

ВЪЗМОЖНОСТИ И ПРАКТИКИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА ИНФРАСТРУКТУРАТА В ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ
А. Праматаров, Г. Кукушев 80

АНАЛИЗ НА НЕОСИГУРЕНИТЕ ПАЦИЕНТИ НА КЛИНИКАТА ПО ТОКСИКОЛОГИЯ НА МБАЛ-СОФИЯ, ВМА ЗА ТРИ ГОДИШЕН ПЕРИОД
Л. Нейкова-Василева, К. Паскалев, А. Праматаров 86

АНАЛИЗ НА КОЛИЧЕСТВЕНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДЕЙНОСТТА НА МБАЛ - СОФИЯ НА ВМА ЗА 2019 ГОДИНА
А. Александров, И. Попиванов, В. Васева, И. Алексиева 91

ИСТОРИЧЕСКА ХРОНИКА

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

ОБЗОРИ

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПЕРИОПЕРАТИВНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

Лилия Демиревска, Ивайло Даскалов

Клиника по кардиология – Военномедицинска академия, София

MANAGEMENT OF PERIOPERATIVE HYPERTENSION

Lilia Demirevska, Ivailo Daskalov

Department of Cardiology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Периоперативната артериална хипертония (АХ) се среща често при пациенти, подложени на хирургия. Острите хипертонични епизоди могат да възникнат поради влошаване на предшестваща АХ или де ново. Пациентите с високо артериално налягане са изложени на повишен риск от периоперативни хипертонични епизоди и е по-вероятно да имат лабилна хемодинамика по време на хирургичната процедура. Целта на този обзор е да представим възможностите за лечение на периоперативната АХ, за да може да се осъществи нейното безопасно и ефективно повлияване по време на несърдечна хирургия.

Ключови думи: *артериално налягане, периоперативна, артериална хипертония*

ABSTRACT

Perioperative hypertension commonly occurs in patients undergoing surgery. Acute episodes of hypertension may arise due to the aggravation of a pre-existing hypertension or as de novo phenomena. Patients with underlying high blood pressure are at increased risk of perioperative hypertensive episodes and more likely to have labile hemodynamics during a procedure. Our goal is to present treatment options to assist in safe and effective management of blood pressure in the time of non-cardiac surgery.

Keywords: *blood pressure, perioperative, hypertension*

ВЪВЕДЕНИЕ

Периоперативната артериална хипертония (АХ) е най-честата медицинска причина за отлагане на планирана хирургична интервенция [1]. Тя се регистрира при повече от 25% от пациентите, подложени на голяма операция и се свързва както с повишена постоперативна смъртност и болестност, повишен риск за бъбречна недостатъчност, сърдечно-съдови усложнения и мозъчно-съдови инциденти като отражение на таргентно органно увреждане, така и с повишен риск от хирургични усложнения в целия периоперативен период [2, 3]. ACC/AHA определя периоперативната АХ като повишение на АН ≥160/90 mmHg или повишаване на САН с поне 20% от предоперативните стойности, което продължава повече от 15 минути [4]. Високи стойности на артериалното налягане (АН) в периоперативния период (непосредствено преди, по време и след хирургичната интервенция) може да се регистрират както при пациенти с предшестваща АХ, така и при пациенти без АХ. От една страна, АХ не е включена като рисков показател за увеличен сърдечно-съдов риск при несърдечна хирургия [5, 6]. От друга страна, когато АХ е причинила таргентна органна увреда като застойна сърдечна недостатъчност и бъбречна недостатъчност, вероятността за неблагоприятен сърдечен изход в периоперативния период се увеличава значително [7]. Балансът между високите стойности на АН и епизодите на хипотония, които се свързват сигнификантно с повишен сърдечно-съдов риск и смъртност, е от особена важност за добрата грижа при подложения на хирургична интервенция пациент.

КОГА И ДАЛИ ДА СЕ ОТЛОЖИ ПЛАНИРАНАТА ХИРУРГИЧНА ИНТЕРВЕНЦИЯ ПРИ АХ?

Пациентите с нелекувана АХ, подложени на анестезия и операция, имат по-голяма сърдечно-съдова нестабилност и са изложени на по-голям риск, отколкото тези с лекувана АХ. Те имат по-изразена хипотонична реакция при индуциране на анестезия и по-изразен хипертоничен отговор на стимули. Нивото на риска зависи от тежестта на АХ. Пациентите с добре контролирана АХ реагират подобно на лицата без АХ [8]. Стойности на диастолното АН (ДАН) > 110 mmHg непосредствено преди операцията е свързано с редица усложнения, включително аритмии, миокардна исхемия и инфаркт, неврологични усложнения и бъбречна недостатъчност [9]. При пациентите с лека и умерена АХ (ДАН < 110 mmHg) рискът не е повишен. Интраоперативното и следоперативното АН, обаче, трябва да се следят внимателно, за да се предотвратят епизоди на хипертония или хипотония [10, 11]. ДАН е една от основните детерминанти на средното АН, което е свързано с органната перфузия. Средно АН под 80 mmHg за повече от 10 минути се свързва със статистически значимо увеличение на общата смъртност. Дори кратките по продължителност понижавания на средното АН под 65 mmHg се свързват с повишена обща смъртност, както и с остър коронарен синдром, миокардно увреждане и инсулт [12]. Влиянието на систолната АХ върху оперативния риск е по-малко ясно. Изследвания показват, че систолно АН (САН) > 200 mmHg е свързано с повишен риск от следоперативна АХ и неврологичен дефицит при каротидна ендартеректомия и с повишен риск от сърдечно-съдова заболеваемост след аорто-коронарен байпас хирургия [2, 13]. САН <90 mmHg и изискващо лечение по време на всяка от периоперативните фази, е свързано със сигнификантно повишение на честотата на комбинацията от миокарден инфаркт и смърт [14].

В последните европейски препоръки за поведение при АХ от 2018 година при пациенти с АХ степен 1 или 2 не е задължително да се отлага плановата хирургия, но при САН ≥180 mmHg и/или ДАН ≥110 mmHg отлагането е препоръчително до понижаване или постигане на контрол върху АН [15].

КАКВИ СА ПРИЧИНИТЕ ЗА ПЕРИОПЕРАТИВНА АХ?

Лечението на периоперативната АХ изисква познаване на факторите за нейното развитие. Това може да бъдат както факториq свързани със самия пациент, така и фактори, свързани със самата оперативна интервенция като повишен симпатикусов тонус, медикаменти, използвани в периоперативния период и други. Повишеното АН може да е резултат на недиагностицирана и недобре лекувана АХ или на спиране на предшестващата антихипертензивна терапия. Ефектът от медицинската обстановка може да доведе до поява на хипертония на бялата престилка.

Основен фактор е симпатикусовата стимулация в резултат на страх, тревожност, болка, неадекватна аналгезия и анестезия, на самата оперативна интервенция като стрес за организма или на механична хирургична стимулация. По време на индукцията на анестезията симпатикусовата активация може да доведе до повишаване на АН с 20 до 30 mmHg и на сърдечната честота с 15 до 20 удара в минута при нормотензивни индивиди [9]. При пациенти с нелекувана АХ САН може да се повиши с 90 mmHg, а сърдечната честота с 40 удара в минута. Средното АН има тенденция да спада при задълбочаване на анестезията, поради различни фактори, в това число директни ефекти на упойката, инхибиране на симпатикусовата нервна система и загуба на барорефлексен контрол върху АН. Тези промени могат да доведат до епизоди на интраоперативна хипотония [16]. АН и сърдечната честота се увеличават бавно при излизане от анестезия в непосредствения следоперативен период. При хипертоници това увеличение може да бъде значително по-изразено [17]. От значение е манипулацията по дихателните пътища при ларингоскопия и екстубация, наличието на хипоксемия, хиперкарбия и хипотермия, предозирането с инотропни медикаменти и вазоконстриктори, обемното обременяване от прекомерното вливане на интравенозни течности в интраоперативния период. В рамките на 2448 часа след оперативната интервенция обемно обременяване може да настъпи при допълнителното навлизане на течности от извънсъдовото пространство към вътресъдовото пространство [18].

По-рядко срещаните причини за персистираща или рефрактерна интраоперативна АХ включват ретенция на пикочния мехур (поради липсващ или запушен уретрален катетър), повишено вътречерепно налягане, синдроми на отнемане на алкохол или бензодиазепин или скорошна употреба на кокаин или амфетамин. Понякога тежка персистираща АХ може да бъде причинена от серотонинов синдром, карциноиден синдром, тиреоидна буря или малигнена хипертермия [18]. Неподозиран феохромоцитом може да причини тежка АХ, обикновено свързана с тахикардия и аритмии [19].

Различните оперативни интервенции са насочени към различни популации от пациенти и оказват различно въздействие върху АН и органната перфузия. Хипертоничните прояви се срещат по-често при пациенти, подложени на операция на каротидите, последвани от операция на коремната аорта, периферни съдови процедури, интраперитонеална и интраторакална хирургия [20].

КАКВИ СА ПРИЦЕЛНИТЕ СТОЙНОСТИ НА АН В ПЕРИОПЕРАТИВНИЯ ПЕРИОД?

Няма точно определени прицелни стойности на АН в периоперативния период. Те се определят от изходното ниво на АН, риска от органна исхемия и

кървене и вида на оперативната интервенция. Препоръките са базирани на малки и основно нерандомизирани проучвания и целят баланс между рисковете, които са свързани с периоперативната хипертония и хипотония. От особена важност е индивидуалният подход [21]. Най-общо, целта е да се поддържа АН в рамките на 10-20% от изходните стойности в зависимост от изходните стойности (табл. 1).

Таблица 1. *Препоръки за прицелни стойности на АН и поведение при хирургични пациенти*

		КЛАС ПРЕПОРЪКИ	НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВА
НЕСЪРДЕЧНА ХИРУРГИЯ			
1	**Индивидуален подход**	I	B
	Поддържайте АН 90%–110% от изходното (допустимо понижаване / увеличаване на АН ≤10% от изходното ниво на АН)		
2	**Ако има ниско изходно АН** (САН <90 mmHg или ДАН <50 mmHg)	IIa	B
	Средно АН ≥60 mmHg		
	Поддържайте АН = 100% –120% от изходното (допустимо понижение на АН 0% от изходното и допустимо увеличение на АН ≤20% от изходното)		
3	**Ако АН е нормално** (САН 90–129 mmHg и ДАН 50–79 mmHg)	IIa	C
	Средно АН ≈65–95 mmHg		
	Поддържайте АН = 90%–110% от изходното (допустимо понижаване / увеличаване на АН ≤10% от изходното)		
4	**Ако има високо изходно АН** (САН ≥130 mmHg или ДАН ≥80 mmHg)	IIa	C
	САН <160 mmHg		
	Поддържайте АН=80-110% от изходното (допустимо понижаване ≤20% от изходното и увеличаване на АН ≤10% от изходното)		
5	**Ако изходната стойност на АН е неясна**	IIa	C
	Необходима е внимателна клинична преценка и повишено внимание		
6	**При висок риск от органна исхемия**	IIa	C
	Поддържайте АН в горния допустим диапазон, определен от № 2–4, заедно с други клинични интервенции		
7	**Ако има висок риск от свързано с АН кървене**	IIa	C
	Поддържайте АН в долния допустим диапазон, определен от № 2–4, заедно с други клинични интервенции		
СЪРДЕЧНА ХИРУРГИЯ ПРЕДИ И СЛЕД АОРТО-КОРОНАРЕН БАЙПАС			
1	Липсват директни доказателства; вижте съображенията за несърдечна хирургия	IIb	C
СЪРДЕЧНА ХИРУРГИЯ ПО ВРЕМЕ НА АОРТО-КОРОНАРЕН БАЙПАС			
1	Средно АН (перфузионно налягане) 70-100 mmHg	I	B
2	Регулирайте средното АН в допустимия диапазон въз основа на изходните стойности на пациента и рисковете от органна исхемия и хирургично кървене, свързани с АН	IIa	C
ХИРУРГИЯ НА КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ И МОЗЪЧНОСЪДОВА ХИРУРГИЯ			
1	По време на временното запушване на каротидната артерия	IIb	C
	Поддържайте средно АН ≥120% от изходното		
2	По време на временно клампиране на хранещата аневризмата артерия	IIb	C
	Поддържайте САН >90 mmHg и средно АН >70 mmHg		
	АН≥ изходното АН		

КАКВО Е ПОВЕДЕНИЕТО ПРИ ПЕРИОПЕРАТИВНА АХ?

Постигането на хемодинамична стабилност е по-важна от достигането на таргентни стойности на АН. Най-добрият подход е профилактиката на АХ чрез повлияване на преципитиращите фактори: агресивно лечение на болката, избягване и корекция на хиперволемията, хипоксията, хиперкапнията и хипотермията.

1. Поведение в предоперативния период

При пациенти на хронична антихипертензивна терапия оралните антихипертензивни лекарства трябва да продължат до момента на операцията като се приемат рано сутринта в деня на операцията с една глътка вода и трябва да се възстановят при първа възможност. С малки изключения това е сравнително безопасно. Рязкото спиране на някои медикаменти като бета- блокери и централно действащи симпатиколитици (clonidine, methyldopa) може да бъде доведе до значителен рибаунд ефект. Бета-блокерите намаляват интраоперативната миокардна исхемия и рязкото им спиране може да провокира исхемична симптоматика, миокарден инфаркт и внезапна сърдечна смърт. Освен това, приложението на bisoprolol при пациенти с висок риск за коронарна болест преди операцията, намалява смъртността [5, 22]. Според настоящите препоръки приемът на бета-блокери трябва да продължи в периоперативния период при пациенти с умерен и висок риск, които са го приемали продължително време (повече от 1 седмица) [15].

В повечето случаи инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и блокерите на ангиотензин II рецепторите (АРБ) трябва да се спрат 24-48 часа преди операцията или поне в деня на операцията, освен ако няма сериозни причини да се продължат, каквито са сърдечната недостатъчност или неадекватно лекуваната високостепенна АХ, която не може да се подобри преди операцията [23]. Теоретично те могат да притъпят компенсаторното активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система по време на операцията и да доведат до продължителна хипотония и повишена постоперативна смъртност. Няколко проучвания съобщават за по-висока честота на хипотония при пациенти, които са приемали ACE инхибитори или АРБ, преди да се подложат на операция [24, 25].

Има някои съображения при прием и на останалите антихипертензивни медикаменти. При хипокалиемия в резултат на хронична диуретична терапия може да има усилване на ефекта на мускулните релаксанти, използвани по време на анестезия, както и предразположение към сърдечни аритмии и паралитичен илеус [18]. Няма доказателства за преки вреди от тиазиднити или бримковите диуретици. Решението за спирането им и продължаването им трябва да бъде строго индивидуално [23]. Приложението на калциеви антагонисти се

свързва с повишена честота на постоперативно кървене, но множеството ползи от приложението им надвишават малкия риск от продължаване на терапията с тях [18, 20]. Малки проучвания показват понижаване на честотата на миокардната исхемия и на надкамерните тахикардии при приложение на diltiazem [26].

Болката или тревожността в непосредствения предоперативен период са чести и могат да доведат до повишено АН. При такива пациенти е разумно приложението на малки дози венозен анксиолитик (напр. midazolam 1 до 2 mg) и/или венозен опиоид (напр. fentanyl 25 до 50 mcg). Тези, които ежедневно приемат бензодиазепин или опиоид, сутрешната доза се прилага в деня на операцията [18].

2. Поведение в интраоперативния период

По време на интраоперативния период се препоръчва периодично неинвазивно мониториране на АН с маншет. По време на интензивна хирургична манипулация и по време на индукцията в обща анестезия измерването трябва да бъде на по-кратки интервали – на всяка 1-2 минути [27]. Поведението при хипертензивен отговор се основава на повлияване на преципитиращите фактори.

За потискане на симпатикусовия отговор при ларингоскопия и ендотрахеална интубация може да се приложи propofol 1 mg/kg с допълнителни болуси от 0.5 mg/kg, ако е необходимо, в комбинация с допълнителни венозни анестетици като fentanyl 1 до 3 mcg/kg, lidocaine 1 до 2 mg/kg или потентни инхалаторни анестетици като sevoflurane. Може да се приложат предварително и антихипертензивни средства като esmolol 10 до 20 mg или clonidine 1 mcg/kg [28, 29]. Някои използват локален lidocaine за анестезия на фаринкса и ларинкса преди директната ларингоскопия [30]. Използването на супраглотичен дихателен път води до по-малко симпатикусова стимулация, отколкото ларингоскопията и ендотрахеалната интубация. Ако хипертензивният отговор на ларингоскопията и интубацията е тежък или постоянен, се прилагат допълнителни антихипертензивни средства. При събуждане болката и възбудата, които причиняват симпатикусова стимулация с последваща АХ и тахикардия, може да се контролират чрез осигуряване на адекватна аналгезия преди появата им (например, чрез прилагане на системен опиоид или дози локален анестетик чрез невроаксиален или регионален катетър) [17, 18].

Повишеното интраоперативно АН в резултат на неадекватната дълбочина на анестезията по време на болезнена хирургична стимулация може да бъде ефективно понижено чрез задълбочаване на анестезията (например, повишаване на концентрацията на инхалаторния анестетик, добавяне на допълнителен азотен оксид или прилагане на венозни опиоидни агенти, dexmedetomidine, lidocaine или допълнителни дози локален анестетик напр. чрез невроаксиален или регионален катетър или директно на мястото на интервенцията [17, 18, 29, 30].

Повлияването АХ, обусловено от наличието на хипоксемия и/или хиперкарбия, включва прилагане на по-висока концентрация кислород и/или подобряване на изкуствената вентилация. Хиперкарбията се среща често при хирургични процедури, изискващ инсуфлация на въглероден диоксид в перитонеума или гръдния кош. В тези случаи може да се наложи временно спиране на инсуфлацията [17, 18].

Хиперволемията се оценява трудно при пациенти с дългогодишна АХ. Измерването на централното венозно налягане може да предостави допълнителни данни, но е лош предиктор за отговора към течностите. Хиперволемия трябва да се подозира при пациенти с АХ, които приемат диуретик, и е по-вероятна, ако е била пропусната предоперативната сутрешна диуретична доза. Тя може да се появи и по време на някои процедури, при които се използва голям обем венозни вливания (напр. трансуретрална резекция на простатата, хистероскопия). В такива случаи интраоперативно се прилага венозен бримков диуретик [17, 18].

Ако няма обратими причини за повишеното АН или повишението продължава повече от няколко минути, се прилагат интравенозни медикаменти. Предпочитат се краткодействащи агенти, за да се избегне прекомерното лечение и последващата хипотония, като болусна доза бета-блокер (напр., esmolol 10 до 50 mg, labetalol 5 до 25 mg, metoprolol 1 до 5 mg) и/или краткодействащ калциев антагонист (clevidipine в продължителна инфузия, nicardipine като болусни дози 100 до 500 mcg или в продължителна инфузия) или nitroglycerin като болусни дози 4 до 25 mcg или в продължителна инфузия [18,31].

3. Поведение в непосредствения постоперативен период

Като остра следоперативна хипертония се определя САН>190 mmHg и/или ДАН>100 mmHg при две последователни измервания след хирургичната интервенция. Това може да се случи в първите 20-30 минути на следоперативния период, а разрешаването му може да изисква до 3-4 часа [32]. Поведението се основава също на борба с провокиращите фактори. В непосредствения постоперативен период това са фактори като болка, възбуда, хиперкарбия, хипоксия, хиперволемия и ретенция на урина. При пациенти на постоянна антихипертензивна терапия, тя трябва да се възстанови възможно най-бързо при съобразяване със стойностите на АН. На тези, които не могат да приемат перорални лекарства, трябва да се предпише сравнима алтернатива.

С изключение на бета- блокерите и clonidine, не е необходимо пациентите, които не са в състояние да възобновят пероралните медикаменти, да продължат да приемат същия клас лекарства в

следоперативения период. Независимо от това, в много случаи е налична сравнима парентерална алтернатива:

Пациентите, приемащи диуретици, могат да получават парентерален furosemide, bumetanide или torasemide.

– Пациентите, приемащи бета блокери, могат да получават парентерален propranolol, labetalol или esmolol.
– Пациентите, които приемат ACE инхибитор, могат да получават парентерален enalaprilat.
– Пациентите, приемащи централно действащи средства, могат да получат пластир или инжекционен clonidin.
– Пациентите, приемащи блокери на калциевите канали, могат да получат интравенозно nicardipine [33].

Венозната антихипертензивна терапия се основава на общите правила за лечение на хипертонични кризи и АН трябва да бъде понижено постепенно за 30-60 минути, но не с повече от 25% (табл. 2) [15].

Таблица 2. *Антихипертензивно лечение при хипертонични спешни състояния*

МЕДИКАМЕНТ	ДОЗИ	НАЧАЛО НА ЕФЕКТА	ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ДЕЙСТВИЕТО	СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ	ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ВАЗОДИЛАТАТОРИ					
Clevidipine	2 mg/h IV, дозата се повишава с 2 mg/h през 2 мин. до достигане на таргетното АН	2-3 мин.	5-15 мин.	Главоболие, рефлекторна тахикардия	*Забележка*: Липидна емулсия. Максимална доза 1000 ml макс/ 24 часа (21 mg /час) поради липидно натоварване
Enalaprilat	1.25 до 5 mg на всеки 6 часа IV	5-15 мин.	4-6 часа	Рязко спадане на АН при състояния с висок ренин; променлив отговор, главоболие, замаяност	Анамнеза за ангиоедем, остра левокамерна СН, ОМИ, бременност
Fenoldopam	0.1 μg/kg/min IV, повишение през 15 мин. до максимална доза 1.6 mcg/kg/min или достигане на таргетното АН	5-15 мин.	30-60 мин.	Тахикардия, главоболие, гадене, зачервяване	Повишено внимание при глаукома и повишено вътречерепно налягане.
Nicardipine	5-15 mg/h в IV инфузия, начална доза 5 mg/h, повишаване с 2.5 mg на 15-30 мин. до достигане на таргетното АН, след това намаляване до 3 mg/h	5-15 мин.	30-40 мин.	Тахикардия, главоболие, замаяност, гадене, зачервяване, локален флебит, оток	Избягва се при остра СН, чернодробна недостатъчност
Nitroglycerin (glyceryl trinitrate)	5 до 100 mcg/min като IV инфузия	1- 5 мин.	3-5 мин.	Тахикардия, главоболие, зачервяване, метхемоглобинемия,толеранс при дълга употреба	
Nitroprusside	0.3-10 mg/kg/min, повишаване с 0.5 mg/kg/min на всеки 5 min до достигане на таргетното АН	Незабавно	1-2 мин.	Повишено вътречерепно налягане, намален коронарен кръвоток при КАБ, цианидна токсичност, зачервяване, изпотяване	Да се избягва при ОМИ, КАБ, повишено вътречерепно налягане, бъбречно или чернодробно увреждане.
АДРЕНЕРГИЧНИ ИНХИБИТОРИ					
Esmolol	0.5-1 mg/kg болус; 50-300 mg/kg/min в непрекъсната IV инфузия	1-2 мин.	10-30 мин.	AV блок II и III степен, систолна СН, брадикардия, зачервяване, бронхоспазъм	Да се избягва при остра декомпенсирана СН, високостепенни проводни нарушения
Labetalol	0.25-0.5 mg/kg IV; 2-4 mg/min до достигане на таргетното АН, след това 5-20 mg/h	5-10 мин.	3-6 часа	Гадене, повръщане, парестезии, бронхоспазъм, замаяност, гадене, сърдечен блок	Да се избягва при остра декомпенсирана СН, високостепенни проводни нарушения. С внимание при бронхиална обструкция
Metoprolol	Начално 1.25 до 5 mg IV последвани от 2.5 до 15 mg на всеки 3-6 часа	1-2 мин.	5-8 часа	Както при labetalol	Да се избягва при остра декомпенсирана СН, високостепенни проводни нарушения.
Phentolamine	0.5-1 mg/kg болус или 50-300 μg/kg/min в непрекъсната IV инфузия	1-2 мин.	10-30 мин.	Тахикардия, зачервяване, главоболие, гадене / повръщане	
МЕДИКАМЕНТИ С ЦЕНТРАЛЕН МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ					
Clonidine	150-300 μg IV за 5-10 мин.	30 мин.	4-6 часа	Седация, ребаунд-хипертония	Високостепенни проводни нарушения, ОМИ

IV: интравенозна инжекция; ОМИ: остър миокарден инфаркт; IM: интрамускулна инжукция; ОКС: остър коронарен синдром; КАБ: коронарна артериална болест; СН: сърдечна недостатъчност; мин: минути

При пациенти, лекувани за следоперативна АХ, които не са имали предшестваща АХ, антихипертензивната терапия се прекратява, след като пациентът е хирургично стабилен и АН е нормално най-малко 24 часа. След това наблюдението на тези пациенти трябва да продължи за период от 48 до 72 часа. Антихипертензивната терапия трябва да бъде възобновена, ако АН остава постоянно повишено [18, 33].

КАКЪВ МЕДИКАМЕНТ ДА ИЗБЕРЕМ ЗА ПОВЛИЯВАНЕ НА СПЕШНО ПЕРИОПЕРАТИВНО ХИПЕРТЕНЗИВНО СЪСТОЯНИЕ?

Няма никакви данни от контролирани проучвания, които да посочат кое лечение е най-доброто. Изборът на медикамент за овладяване на хипертоничната криза се определя от опита на лекарите и от особеностите на медикаментите в периоперативни условия. За краткосрочен контрол на тежка следоперативна АХ, например, се предпочита интравенозен labetalol или nicardipine. Labetalol е комбиниран алфа-1 и неселективен бета-блокер, който понижава системната съдова резистентност без влошаване на периферния и висцералния кръвоток. Забавя леко сърдечната честота, но сърдечният дебит се задържа (за разлика от чистите бета-блокери). Esmolol, който е кратко действащ кардиоселективен бета-блокер, е идеален при тахикардия и повишен сърдечен дебит при постоперативна АХ. Тези два медикамента обаче, са противопоказани при брадикардия, астма, проводен блок и сърдечна недостатъчност. Приложението на enalaprilat е свързано с много затруднения в титрирането. Този медикамент има бавно начало на ефекта и пик с голяма продължителност. Това го прави лош избор при спешност, но може да се комбинира с краткодействащите labetalol или nicardipine. Nicardipine е краткодействащ дихидропиридинов калциев антагонист от II генерация, който предизвиква селективна коронарна и мозъчна вазодилатация. Той може да понижи риска от миокардна исхемия и е много ценен при аортокоронарен байпас хирургия. Nitroglycerin е директен вазодилататор на периферните капацитивни съдове и на коронарните съдове. Негов недостатък е възможността за развитие на рефлекторна тахикардия и хипотония, които могат да доведат до компрометиране на мозъчния и бъбречния кръвоток. Затова не се препоръчва като първи избор. Nitroprusside има подобен механизъм на действие. Негови недостатъци са възможността да предизвика сигнификантно понижение на коронарното перфузионно налягане при коронарна болест, понижение на мозъчната перфузия, повишаване на интракраниалното налягане и цианидна токсичност. Затова се избягва при хипертензивна енцефалопатия и мозъчно-съдов инцидент [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Периоперативната АХ се дефинира като АХ, която е директно свързана с и установена по време на хоспитализация за извършване на хирургична интервенция. Тя води до повишен риск за сърдечно-съдови и хирургични усложнения. В основата на лечението стои повлияване на преципитиращите фактори и поддържане на АН в рамките на (80) 90-110% (120) от изходното АН при избягване на хипотониите. Повлияването и изисква мултидисциплинарен индивидуализиран подход, работа в екип и стриктно проследяване в целия периоперативен период.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Калайджиев А., Войнов Л.- Поведение за контрол на инфекция, възпаление и вътреочно налягане при операция на катаракта// сп.Военна медицина бр.2/2018;29-34.
2. Калайджиев А., Войнов Л.// Диференциална диагноза на червено око; сп.GPNews бр.4/2018;32-35.
3. Dix P, Howell S. Survey of cancellation rate of hypertensive patients undergoing anaesthesia and elective surgery. Br J Anaesth, 2001; 86:789.
4. Aronson S, Boisvert D, Lapp W. Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. Anesth Analg, 2002; 94:1079.
5. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe MJ, et al. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. Anesthesiology, 2009; 110:58.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ ASH/ ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2018;71:e127-e248.
7. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation andmanagement of patients undergoing noncardiac surgery: a reportof the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol, 2014;64:e77 137.
8. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and man-agement: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovas-cular assessment and management of the European Society ofCardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology(ESA). Eur Heart J. 2014;35:2383431.
9. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med, 1977; 297:845.
10. Голх P, Meloche R, Prys-Roberts C. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. 3. Pulmonary gas exchange during spontaneous ventilation. Br J Anaesth, 1971; 43:644.
11. Wolfsthal SD. Is blood pressure control necessary before surgery? Med Clin North Am 1993; 77:349.
12. Howell SJ. Preoperative Hypertension. Current Anesthesiology Reports, 2018; 8:2531.
13. Howell SJ, Sear YM, Sear JW, Yeates D, Goldacre M, Foex P.Nested case-control study of risk factors for cardiovascular deathafter anaesthesia and surgery. Br J Anaesth. 1997;78:466.
14. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, et al. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. Br J Anaesth, 2018; 121:706.
15. Towne JB, Bernhard VM. The relationship of postoperative hypertension to complications following carotid endarterectomy. Surgery, 1980; 88:575.
16. Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, et al. Period-dependent associations between hypotension during and for four days after noncardiac surgery and a composite of myocardial infarction and death: a substudy of the POISE-2 Trial. Anesthesiology. 2018;128:317327.

17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), European Heart Journal, 2018;39;33; 30213104.
18. Prys-Rroberts C. Anaesthesia and hypertension. Br J Anaesth, 1984; 56:711.
19. Prys-Roberts C, Meloche R. Management of anesthesia in patients with hypertension or ischemic heart disease. Int Anesthesiol Clin, 1980; 18:181.
20. Hazzi R, Mayock R. Perioperative management of hypertension. J Xiangya Med, 2018;3:25.
21. Myklejord DJ. Undiagnosed pheochromocytoma: the anesthesiologist nightmare. Clin Med Res, 2004; 2:59.
22. Venkatesan S, Myles P, Manning H, et al. Cohort study evaluating preoperative blood pressure (BP) values and risk of 30-day mortality following elective non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2017;119:6577.
23. Meng L, Yu W, Wang T et al. Blood Pressure Targets in Perioperative Care Provisional Considerations Based on a Comprehensive Literature Review. Hypertension. 2018;72:806-817.
24. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. N Engl J Med, 1999; 341:1789.
25. Sanders RD, Hughes F, Shaw A et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on preoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. British Journal of Anaesthesia, 2019, 122 (5): 552e562.
26. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, et al. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? Anesth Analg, 2001; 92:26.
27. Colson P, Saussine M, Sйguin JR, et al. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Anesth Analg, 1992; 74:805.
28. Wijeysundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. Anesth Analg, 2003;97:634-41.
29. Kuck K, Baker PD. Perioperative Noninvasive Blood Pressure Monitoring. Anesth Analg, 2018; 127:408.
30. Helfman SM, Gold MI, DeLisser EA, Herrington CA. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol? Anesth Analg, 1991; 72:482.
31. Kakkar A, Tyagi A, Nabi N, et al. Comparision of clonidine and dexmedetomidine for attenuation of laryngoscopy and intubation response - A randomized controlled trial. J Clin Anesth, 2016; 33:283.
32. Denlinger JK, Ellison N, Ominsky AJ. Effects of intratracheal lidocaine on circulatory responses to tracheal intubation. Anesthesiology, 1974; 41:409.
33. Espinosa A, Ripollйs-Melchor J, Casans-Francйs R, et al. Perioperative Use of Clevidipine: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One, 2016; 11:e0150625.
34. Gal TJ, Cooperman LH. Hypertension in the immediate postoperative period. Br J Anaesth, 1975; 47:70.
35. Cygan R, Waitzkin H. Stopping and restarting medications in the perioperative period. J Gen Intern Med, 1987; 2:270.

ДИАБЕТНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ – НЯКОИ НОВОСТИ В ПРОФИЛАКТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО

Кана Принова[1], Татяна Вълова[2], Дончо Дончев[3]

[1]Клиника по неврология – Военномедицинска академия, София
[2]Клиника по кардиология – Военномедицинска академия, София
[3]Клиника по ушни, носни и гърлени болести – Военномедицинска академия, София

DIABETIC NEUROPATHY – SOME CONTEMPORARY ASPECTS IN PREVENTION AND TREATMENT

Kana Prinova[1], Tatiana Valova[2], Doncho Donchev[3]

[1]Clinic of Neurology– Military Medical Academy, Sofia
[2]Department of Cardiology – Military Medical Academy, Sofia
[3]Clinic of Otorhinolaryngology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Захарният диабет е социално значимо заболяване. Диабетната полиневропатия (ДПНП) е едно от най-честите му усложнения. Наблюдава се периферно-нервна увреда, със засягане на сетивни, моторни и вегетативни нервни влакна. Не винаги оплакванията на пациентите корелират с тежестта и наличието на заболяването. Все повече изследвания доказват, че ДПНП често се развива още в предклиничните стадии на захарния диабет, поради което е необходимо провеждането на редовни профилактични прегледи и упоритото търсене на усложненията на диабета. Ранното диагностициране на ДПНП, контролът на рисковите фактори и навременното лечение са свързани с по-добри терапевтични резултати.

Ключови думи: *диабетна полиневропатия, захарен диабет, лечение*

SUMMARY

Diabetes mellitus is a socially significant disease. Diabetic neuropathy is one of its most common complications. Peripheral nerve damage is observed, affecting sensory, motor and autonomic nerve fibers. Patients complaints do not always correlate with the severity and presence of the disease. Recent clinical and scientific data proves that diabetic neuropathy is often presented in the preclinical stages of diabetes, so regular preventive medical examinations and persistent examination for complications of diabetes are strongly recommended. Early diagnosis, control of risk factors and timely treatment are associated with better therapeutic results.

Keywords: *diabetes mellitus, diabetic neuropathy, treatment*

Диабетната полиневропатия (ДПНП) е едно от най-честите усложнения на захарния диабет тип 1 и тип 2, което засяга около 50-60% от диабетиците и е първа по честота от всички видове полиневропатии [1]. Тя е главният фактор за развитие на диабетно стъпало. Ампутациите на долни крайници са 15 пъти по-чести при диабетици, а 40-70% от всички ампутации са резултат от усложнение на диабета [12]. ДПНП при захарен диабет тип 1 има по-бърза прогресия и по-сериозни последствия [14].

Етиологията на ДПНП е мултифакторна [5]. Гликемичният контрол, нивата на гликиран хемоглобин, тежестта и продължителността на диабета са от първостепенно значение [2, 9]. Резултатите от скорошни проучвания показаха, че ДПНП е свързана с повишен риск от смъртност [11]. Честотата на заболяването нараства с продължителността на диабета и варира от 10% (през първата година след поставяне на диагнозата) до 50% (25 години след диагнозата) [7, 15] със средно

преобладаване с 30% [10].

Обсъждат се множество различни теории в патогенезата на заболяването:

– исхемично-хипоксична (ендоневрална исхемия при повишен кръвен вискозитет);
– метаболитна (повишена интрацелуларна глюкоза в периферните нерви);
– теория за смутена продукция и транспорт на невротрофични фактори;
– теория за оксидативния стрес (ендоневрална хипоксия и нервна дисфукция);
– имунно-възпалителна теория (увреда на съдовия ендотел с автоимунна генеза);
– повишена активност на полиоловия (сорбитолов) път – (натрупване на сорбитол и фруктоза, нарушен осмотичен баланс, изчерпване на антиоксидантите таурин и миоинозитол, нарушена функция на АТФ и променен йонен потенциал);
– теория за неензимно гликолизиране с натрупване на крайни продукти от гликолизата в миелиновите обвивки на периферния нерв;
– нарушен метаболизъм на есенциалните мастни киселини, водещо до понижен синтез на вазоактивни простациклини;
– дефицит на невротрофични фактори (растежен нервен фактор, невротропин-3) и др.

В резултат се забавя аксоналният транспорт, настъпва аксонална дегенерация и нарушение в регенерацията. Наличието на повишено количество свободни радикали и нарушеното им инактивиране води до ендоневрален микроваскуларен дефицит, повишена генна експресия на вазоконстриктора ендотелин-1, повишена активност на ренин-ангиотензиновата система и нарушена функция на ендотелните клетки. Възниква вазоконстрикция, забавя се невралният кръвен ток, нарушава се оксигенацията, натрупва се липохиалин, задебелява се съдовата стена. Забавеният кръвен ток води до адхезия на левкоцитите и тромбоцитите, създавайки условия за тромбообразуване. Нарушава се кръвоснабдяването на периферните нерви [3, 4].

Крайният общ патогенетичен път е развитието на оксидативен стрес с редукция на всички ензимни антиоксиданти (каталази, пероксидази, редуктази), създаване на условия за липидна пероксидация, увреждане на митохондриалните структури и клетъчна дегенерация [8].

Патоморфологично се установява трайна и значителна загуба на миелинизирани и немиелинизирани нервни влакна в резултат на хипоксично-исхемичната увреда и натрупване на токсични метаболити. Тези промени са по-изразени в дисталната част на нерва. Характерна е комбинацията от аксонална дегенерация (предимно при диабет тип 1) и сегментна демиелинизация (предимно при диабет тип 2). Микроангиопатията е основният патогенетичен фактор на полиневропатията.

Клиничната картина на ДПНП включва следните симтоми: изтръпване, боцкане, мравучкане, парене, студенеене в крайниците, с по-често засягане на долните крайници. Могат да се наблюдават нарушения в двигателната и рефлексната дейност. Сетивните нарушения влошават значително качеството на живот [6].

Лечението на ДПНП е комплексно [1, 5]. Строгият контрол на кръвната захар е фактор с първостепенно значение. При 50% от пациентите обаче, се развива ДПНП, дори и при оптимален гликемичен контрол. Препоръчва се ограничаване и по възможност елиминиране на рисковите фактори - артериална хипертония, контрол на телесното тегло и мастния профил, отказ от тютюнопушене и употреба на алкохол, спазване на хранителен и двигателен режим и др.

Алфа-липоевата киселина (Thiogamma, Thioctacid) има ключова роля в лечението на ДПНП [13]. Представлява коензим, необходим за въглеродния метаболизъм. Притежава антиоксидантни свойства, удължава действието на витамин С и Е и засилва резистентността към оксидативния стрес. Терапевтичният ефект на алфа-липоева киселина се дължи на:

– понижаване на оксидативния стрес;
– инхибиране на алдолазните редуктази чрез потискане на полиоловия път;
– редукция на исхемията чрез повишаване на кръвния ток в невроните;
– повишаване на глюкозната утилизация;
– подобряване на окислителния метаболизъм;
– стимулиране регенерацията на нервните влакна;
– мощен антиоксидативен ефект.

Прилага се в доза 600 мг. дневно. При дълготрайно лечение се отчита редукция на болковия синдром и подобряване на нервната функция, дължащи се на повишени ендоневралната перфузия и кръвен ток и редукция на хипоксията и исхемията. Алфа-липоевата киселина повлиява благоприятно както възбудните (болка, парестезии), така и отпадните сетивни симптоми (нарушен усет за допир, температура и вибрации).

Лечението на ДПНП с алфа-липоева киселина се предпочита поради доказания терапевтичен ефект, добрата поносимост и ниската честота на странични ефекти. Тъй като клиничните симптоми не винаги показват корелация с тежестта на полиневропатията, продължителността на терапевтичния курс се определя от функционалното състояние на нерва, а не от симптомите. Важно е да се отбележи, че липсата на субективни оплаквания не изключва наличието на ДПНП [10]. Не са редки случаите, в

които захарният диабет се открива при посещение при лекар по повод изява на някое от усложненията на захарния диабет [16]. Терапията продължава до живот с алтернириращи схеми на интравенозно и перорално приложение.

При лечението на ДПНП се използват и медикаменти, потискащи полиоловия път на метаболизма на глюкозата, периферни вазодилататори и антиагреганти. Най-широка употреба намират Pentoxiphyllin (Agapurin, Trental, Pentoxipharm) в дози 600-800 mg дневно, в продължение на 2-3 месеца. Подобен ефект имат и Sermion, Cavinton, Antistenocardin, Dusodril, Acetysal, Ticlodipin, Plavix и др.

Болезнените форми на ДПНП представляват сериозен терапевтичен проблем. В тези случаи се прилагат Amitriptyline 50-150 mg дневно., Gabapentin (Neurontin) 800-900 mg/дн., Pregabin 75-300 mg дневно, Phenytoin 100-300 mg дневно, Carbamazepine (Tegretol, Finlepsin) 200-600 mg дневно, както и различни видове обезболяващи кремове, съдържащи Lidocaine, Capsaicine.

Приложението на Benfotiamin (Benfogamma) в доза 150 mg дн. може да подобри субективните оплаквания.

От голямо значение при диабетиците е грижата за кожата, особено в случаите със загуба на усета за болка и допир.

Лечението с кортикостероиди може да се обсъжда единствено в случаите с тежка, болезнена, проксимална ДПНП. Някои автори препоръчат употребата на интравенозен имуноглобулин.

В заключение лечението и профилактиката на ДПНП включва:

– редовни профилактични прегледи (веднъж годишно) за ранно откриване и лечение на захарния диабет и усложненията му;
– спазване на хранителен режим и физическа активност;
– стриктен контрол на кръвната захар със следене нивата на гликирания хемоглобин;
– ограничаване и/или елиминиране на рисковите фактори;
– прилагане на алфа-липоева киселина като медикамент на първи избор;
– прилагане на симптоматично лечение при необходимост.

Крайната цел е ефективен контрол, профилактика и лечение на ДПНП [17].

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Миланов И., Неврология, Медицина и Физкултура 2012, 496-499.
2. С. Пашкунова, С. Стратиева, З. Рамшева Корелация между нивото на гликиран хемоглобин и изява на диабетна полиневропатия сп. Военна медицина 2020, бр. 1, 27.
3. A. STIRBAN ET AL.: MOLECULAR ASPECTS OF DIABETES COMPLICATIONS: a summary of a congress series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17:189 212.
4. A. STIRBAN ET AL.: MOLECULAR ASPECTS OF DIABETES COMPLICATIONS longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Diabetes Care 1999; 22:14791486.
5. Bosh, E., Mitsumoto. H. Disorders of peripheral nerves. In: Neurology in Clinical Practice. The neurological disorders - volume II. Bradlay, W., DAROFF, r., Fenichel, G., Marsden, C., eds., Boston: Butterworth-Heinemann, 1986, 1881-1952.
6. Brannagan, T.H., Weimer, L.H., Latov, N. Acquired neuropaties. In: Merritts Neurology. 11th ed., Rowland, L.P., ed., Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2005, 748-767.
7. Chapelle JP, Teixeira J, Maisin D, Assink H, Barla G, Stroobants AK, Delzenne B,van den Eshof W: Multicentre evaluation of the Tosoh HbA1C G8 Analyser. Clin Chem Lab Med 2010; 48(3):365-371.
8. Dawson, D.M.,, Hallett, M., Millender, L.H. Entrapment neuropathies-2nd ed., Boston, Little, Brown, 1990.
9. Dyck, PJ, Davies JL, Wilson DM, et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive DOI:10.1002/MSJ.
10. Dyck, P.J., Thomas, P.K. Peripheral neuropathy, 4th ed., Philadelphia, Saunders Company, 2005.
11. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 [in French]. Diabetes Metab 1977; 3: 97107.
12. Ropper, A.H.,, Samuels, M.A., Disease of the peripheral nerves. In; Adams and Vistors Principles of Neurology-9th ed., New York, McGraw-Hill, Inc., 2009, 1251-1325.
13. Rosen P, Nawroth PP, King G, et al. The role of oxidative stress in the onset and progression of DOI:10.1002/MSJ.
14. Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. Diabetologia 1999; 42: 773788.
15. Sima AA, Zhang W, Grunberger G. Type 1 diabetic neuropathy and C-peptide.Exp Diabesity Res 2004; 5: 6577.
16. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 1996; 39: 13771384.
17. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, et al. Diabetic neuropathies. Diabetes Care 1992; 15: 19261975.
18. E. Odiseeva, L. Kancheva, E. Karjin, N. Petrov Остра бъбречна увреда в интензивното отделение. // Anesteziol. i intenz. lechenie , 45, 2016, N 2, 34-37, ISSN 1310-4284 56682.

ОСТРА МЕЗЕНТЕРИАЛНА ИСХЕМИЯ – АКЦЕНТ ВЪРХУ ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ПОВЕДЕНИЕ

Акиф Шабан, Ивайло Даскалов, Константин Рамшев, Лилия Демиревска, Зерегюл Шабан

Клиника по кардиология – Военномедицинска академия, София

ACUTE MESENTERIC ISCHEMIA – EMPHASIS ON RECOMMENDATIONS FOR MANAGEMENT

Akif Shaban, Ivailo Daskalov, Konstantin Ramshev, Lilia Demirevska, Zeregyul Shaban

Clinic of Cardiology – Military Medical Academy Sofia

РЕЗЮМЕ

Острата мезентериална исхемия (ОМИ) остава проблем в съвременната спешната медицина, с крайно висока смъртност. Съществува известна тенденция за намаляване на смъртността с развитието на ендоваскуларните методики. Честотата на пациентите с ОМИ е 1-2% от всички пациенти с хирургична патология и 0.09-0.2% от приеманите в спешните отделения. Острата мезентериална исхемия остава една от най-тежките форми на съдова патология, водеща до смъртност в 92-99%. Една от основните причини за това е късното поставяне на правилна диагноза. Ранната диагностика и реперфузионна терапия са най-важни за намаляване на високата смъртност. Сроковете за възстановяване на мезентериалното кръвообращение са от критично значение за съхранение на чревната виталност. Навлизането на ендоваскуларните подходи успоредно с модерните техники за изобразяване, могат да предоставят нови възможности за диагностика и лечение. Клиничните препоръки обобщават и оценяват всички доказателства по темата с цел избирането на най-добрите специфични диагностични и терапевтични подходи.

Ключови думи: *остра мезентериална исхемия, мезентериална тромбоза, препоръки*

SUMMARY

Acute mesenteric ischemia (AMI) remains a problem in modern emergency medicine because of the high mortality associated with this condition. Despite advances in the development of endovascular techniques in timely diagnosis and treatment, unresolved issues remain. The incidence of AMI is 1-2% of all patients with surgical pathology and 0.09-0.2% of all acute admissions to emergency departments. Acute mesenteric ischemia remains one of the most severe forms of vascular pathology with a mortality rate of 92-99%. One of the main reasons for this is the late diagnosis. Timely diagnosis and reperfusion therapy are of the utmost importance for reducing the high mortality rate in AMI. Time frames for restoration of mesenteric perfusion are crucial for the preservation of intestinal viability. The introduction of endovascular methods along with contemporary imaging techniques may offer new possibilities for diagnosis and treatment. Clinical recommendations summarize and evaluate all evidence on the subject in order to select the best specific diagnostic or therapeutic approaches.

Keywords: *acute mesenteric ischemia, mesenteric thrombosis, guidelines*

ВЪВЕДЕНИЕ

Острата мезентериална исхемия е един от най-сложните проблеми в съвременната абдоминална и съдова хирургия. Честотата на пациентите с ОМИ е 1-2% от всички пациенти с хирургична патология и 0.09-0.2% от приеманите в спешните отделения [1, 2, 3]. Отсъствието на ясна клинична и лабораторна картина правят трудна ранната диагностика и водят до смъртност в твърде широки граници [4]. Острата мезентериална исхемия може да бъде оклузивна или неоклузивна и в зависимост от първичната етиология се дефинира като мезентериална артериална емболия (50%), мезентериална артериална тромбоза (15-25%) или мезентериална венозна тромбоза (5-15%) [5, 6]. Диагнозата на ОМИ, по мнение на всички автори е необходимо да бъде поставена или отхвърлена незабавно, след възникване на подозрение за такава. Бързата диагностика и реперфузионна терапия са най-важни за намаляване на високата смъртност [7, 8, 9, 10].

Висцералната циркулация получава 15-35% от сърдечният дебит, в зависимост от фазите на храносмилане. Условие за възникване на тънкочревна исхемия е намаляването с повече от 50% на кръвоснабдяването [11]. Освен това червата могат да регулират кислородното насищане чрез засилено извличане на кислород и перфузия вследствие на вазодилатация. Експериментално е установено, че мезентериалната исхемия не се появява, докато средното артериално налягане не е спаднало под 45 mm/Hg [12]. Следователно, тънките черва са в състояние да компенсират 75% редукция на мезентериалния кръвоток за период до 12 часа [13].

Лабораторната диагностика, също като клиничната картина няма ясни и патогномонични признаци. Болшинството биохимични маркери, са с ниска специфичност и сензитивност [14]. Навлизането на ендоваскуларните подходи успоредно с модерните техники за изобразяване, могат да предоставят нови възможности за диагностика и лечение.

Препоръките за поведение при сърдечно-съдовите заболявания обобщават и оценяват всички доказателства, налични по време на написването им, с цел да помогнат лекарите в избора на най-добрите стратегии на поведение при пациенти с дадено състояние. Препоръките и насоките, включени в тях, трябва да улеснят вземането на решение от здравните специалисти в ежедневната им практика [15].

Ранната диагноза и бързо започнатото лечение са целите на съвременната терапия при пациенти с ОМИ, но за съжаление няма рандомизирани проучвания, които да потвърдят, че дадена процедура или лечение са полезни и/или ефективни и едновременно да са с високо ниво на доказателственост. Голяма част от тези данни са от малки ретроспективни серии и доклади за случаи, без ясно определени критерии за лечение [16].

Първите официални препоръки за поведение при интестинална исхемия са на Американската гастроентерологична асоциация, която в схематичен вид указва стъпките на действие при чревна исхемия [17].

През 2013 г. е сформирана работна група към Европейското общество за лечение на травми и спешна хирургия (ESTES) с цел разработване на насоки за мениджмънт при пациенти с ОМИ. През април 2016 г. съответните препоръки са публикувани в Европейския журнал по травма и спешна хирургия [16]. Изчерпателното търсене в литературата чрез компютърната база данни е проведена с помощта на индексираната онлайн база MEDLINE/ Pubmed с ключови думи „мезентериална исхемия", „исхемия на червата" и „инфаркт на червата". Резюметата от оригиналните статии и източниците на цитираната литература са проверени за релевантност и целесъобразност. След първоначален систематичен преглед на литературата, работната група формулира въпроси, използвайки модифицирания модел на Delphi [18]. На базата на тези проучвания е използвана класификационната система за определяне на степента на доказателствата (LOE), посочени в таблица 1 [19].

Таблица 1. *Класификация за определяне силата на доказателствата*

НИВА НА ДОКАЗАТЕЛСТВЕНОСТ	ДЕФИНИЦИЯ
I A	Доказателства, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи
I B	Доказателства, получени от едно рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания
II A	Доказателства от поне едно контролирано проучване без рандомизация
II B	Доказателства от поне един друг вид квази-експериментално изследване
III IV	Доказателства от неекспериментални описателни проучвания, като сравнителни анализи, корелационни изследвания и контролирани случаи Доказателства от доклади, становища на експертни комисии или клиничен опит на уважавани авторитети или и двете

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОСТРА МЕЗЕНТЕРИАЛНА ИСХЕМИЯ НА ЕВРОПЕЙСКОТО ОБЩЕСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТРАВМИ И СПЕШНА ХИРУРГИЯ (ESTES)

– Трябва да се подозира остра мезентериална исхемия (ОМИ) при пациенти с остра коремна болка, при които няма ясна диагноза, особено когато болката е непропорционална на резултатите от физикалния преглед и при пациенти в напреднала възраст с анамнеза за сърдечно-съдови съпътстващи заболявания (ниво на доказателство: III).

– Необходимо е да се подозира ОМИ вследствие артериална емболия при пациенти с предсърдно мъждене, които имат внезапна поява на коремна болка. ОМИ в резултат на артериална тромбоза трябва да се подозира при пациенти с доказателства за атеросклеротично заболяване (ниво на доказателство: III).

– В случаите на съмнение за ОМИ трябва да се извърши незабавно сканиране с мултидетекторна томография (MDCT) с интравенозен контраст. Използването на орален контраст ще доведе до значително забавяне на MDCT и трябва да се избягва (ниво на доказателство: III).

– Перкутанната ангиография не трябва да се използва за първоначално диагностициране на ОМИ, освен при подозрение за неоклузивна мезентериална исхемия (ниво на доказателство: III).

– Няма достатъчно доказателства в подкрепа на рутинната лапароскопия при пациенти с ОМИ (ниво на доказателство: IV).

– Терапията с кислород трябва да започне незабавно (ниво на доказателство: III).

– Бърза оценка и корекция на водно-солевия баланс, без забавяне в диагнозата и интервенцията (ниво на доказателство: IV).

– При хиповолемични състояния трябва да се използват кристалоидни разтвори, прилагането на хидроксиетил скорбяла (HES)трябва да се избягва (ниво на доказателство: I A).

– Вазопресорните средства трябва да се избягват при ОМИ. Ако след адекватно заместване на обема са необходими вазопресори, трябва да се даде предпочитание на тези, които са с минимален ефект върху висцералната циркулация (ниво на доказателство: IV).

– Сърдечните гликозиди не трябва да се използват като средство на първа линия при лечение на предсърдно мъждене/трептене при пациенти с ОМИ (ниво на доказателство: IV).

– Широкоспектърните антибиотици трябва да се прилагат рано в хода на ОМИ (ниво на доказателство: IV).

– Когато мезентериалният артериален емболизъм бъде идентифициран по време на лапаротомия, трябва се извърши отворена емболектомия (ниво на доказателство: IV).

– При необяснима коремна болка след всяка инвазивна процедура, по-специално включваща съдова манипулация, трябва да се заподозре и отхвърли ОМИ (ниво на доказателство: III).

– При пациенти в напреднала възраст, късно представяне, перитонит, признаци на органна недостатъчност и малка полза от инвазивните процедури може да се обмислят само за палиативни грижи (ниво на доказателство: III).

– Нормалните нива на серумния лактат не изключват ОМИ и не трябва да се използва за диагностика (ниво на доказателство: III).

– Рутинните лабораторни резултати отразяват прогресията на ОМИ, но не трябва да се използват за диагностични цели (ниво на доказателство: III).

– В случаите, когато не е необходима незабавна хирургична интервенция, решението за извършване на ендоваскуларна или отворена съдова хирургия при ОМИ, трябва да се определя от личния опит и техническите възможности на хирурга и наличните ресурси (ниво на доказателство: IV).

– Когато целостта на червата не е компрометирана, ендоваскуларните техники трябва да се извършват като първа линия на лечение на ОМИ (ниво на доказателство: III).

– Когато е направена лапаротомия при ОМИ, изборът на съдова интервенция ще зависи от наличните ресурси и опит (ниво на доказателство: IV).

– При липса на достатъчно опит, може да бъде разумно първо да се направи резекция на некротичното черво, след което пациентът да се прехвърли за спешна интервенционална ангиография или съдова хирургия (ниво на доказателство: III).

– Антикоагулантната терапия трябва да бъде започната възможно най-скоро при пациенти с остра венозна мезентериална тромбоза (ниво на доказателство: III).

– Ендоваскуларната интервенция трябва да се обсъди при пациенти с остра венозна мезентериална тромбоза, които се влошават в хода на медикаментозната терапия (ниво на доказателство: IV).

– Необструктивната мезентериална исхемия трябва да се менажира чрез коригиране на основната причина и подобряване на мезентериалната перфузия чрез директна инфузия на вазодилататори. Некротизиралото черво трябва да бъде резицирано (ниво на доказателство: III).

– Пациентите с ОМИ и признаци на перитонит трябва незабавно да се подложат на хирургична намеса, ако клиничното състояние и комборбид-

ностите позволяват провеждането на лечение (ниво на доказателство: III).

– За терминалните пациенти трябва да се полагат палиативни грижи (ниво на доказателство: IV).

– При пациенти с ОМИ, които са с тежък сепсис или септичен шок, трябва да се подложат на животоспасяваща оперативна интервенция (ниво на доказателство: III).

– Необходима е щателна оценка на исхемизираното черво, при съмнение относно чревната виталност е необходима повторна интервенция (ниво на доказателство: IV).

– Анастомозата трябва да се избягва при пациенти в шок или полиорганна недостатъчност (ниво на доказателство: III).

– Ако по време на «second-look» процедурата (може да бъде планувана в рамките на 48 ч.) все още има суспекция за виталността на червата, тя трябва да бъде със стома (ниво на доказателство: IV).

– За подобряване на резултатите при ОМИ, трябва да се проведе бърза диагностика и извършване на реваскуларизация в рамките на 12 часа след появата на симптомите (ниво на доказателство: III).

– Всички пациенти с ОМИ трябва да бъдат посъветвани за подходящи промени в начина на живот с цел намаляване последиците от съдовите заболявания. Диабетът и артериалната хипертония трябва да бъдат лекувани (ниво на доказателство: IV).

– Освен ако не е противопоказано, пациентите с мезентериална емболия трябва да бъдат лекувани с доживотна антикоагулантна терапия с цел намаляване риска от рецидив(ниво на доказателство: IV).

– Пациентите с мезентериална артериална тромбоза са с висок риск от коронарна тромбоза и трябва да им се включи антикоагулантна или антитромбоцитна терапия и статин с цел намаляване на този риск (ниво на доказателство: IV).

– Пациентите с мезентериална венозна тромбоза трябва да бъдат изследвани за тромбофилия и съответно лекувани. Антикоагулантна терапия трябва да бъде минимум за 6 месеца (ниво на доказателство: III).

– Пациентите, които са стентирани или с байпас, трябва да се проследяват чрез дуплексното сканиране или КТ ангиографията, с цел ранно откриване на инстент рестеноза или оклузия (ниво на доказателство: IV).

Настоящите препоръки на Европейското общество за лечение на травми и спешна хирургия са базирани на доказателства от доклади, експертни становища и сравнителни анализи.

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОСТРА МЕЗЕНТЕРИАЛНА ИСХЕМИЯ НА СВЕТОВНАТА АСОЦИАЦИЯ ПО СПЕШНА ХИРУРГИЯ (WSES)

През 2017 г. Световната асоциация по спешна хирургия (WSES) се ангажира с представянето на най-новите практически препоръки за диагностика и лечение на ОМИ. Тези препоръки разглеждат специфичните области, където ранната диагностика и поведение, биха подобрили резултатите на това заболяване. Някои от ключовите моменти включват бързото използване на КТ ангиография за установяване на диагнозата, оценка на реваскуларизационния потенциал към исхемизираното черво, резекция на некротичните тъкани и използването на техники за предотвратяване на усложненията. Да се даде възможност за повторна оценка на чревната виталност преди окончателната анастомоза и затварянето на корема. Степента на препоръка и нивото на доказателство се класифицират като: 1A, 1B, 1C, 2A, 2B и 2C. В настоящият гайдлайн препоръките са класифицирани като 1A и 1B. Класът на препоръка и нивото на доказателство 1A е силна препоръка, базирана на сериозни доказателства, при които ползите очевидно превишават риска и е приложим при повечето пациенти без ограничения; препоръка 1B е силна препоръка въз основа на доказателства с умерена тежест, приложим при повечето пациенти без ограничения [20].

– Тежката абдоминална болка, която не е пропорционална на резултатите от физикалното изследване, трябва да се приеме, че е остра мезентериална исхемия до отхвърлянето ѝ (препоръка 1B).

– Клиничният сценарий диференцира ОМИ като мезентериална артериална емболия, мезентериална артериална тромбоза, неоклузивна мезентериална исхемия или мезентериална венозна тромбоза (препоръка 1B).

– Конвенционалните рентгенови филми имат ограничена диагностична стойност при ОМИ, въпреки че може да се констатират признаци на чревна перфорация (препоръка 1B).

– Няма лабораторни изследвания, които да са достатъчно точни за наличието или отсъствието на исхемичен или некротичен чревен участък, въпреки че повишените нива на l-лактат и D-димер могат да са от полза (препоръка 1B).

– Компютър томографската ангиография (CTA) трябва да се извърши възможно най-бързо при всеки пациент със съмнение за ОМИ (препоръка 1A).

– Неоклузивната мезентериална исхемия (NOMI) трябва да се подозира при критично болни пациенти с абдоминална болка или дистензия, изискващи вазопресорна поддръжка и доказателства за полиорганна дисфункция (препоръка 1B).

– Когато се постави диагнозата ОМИ, незабавно трябва да се започне приложението на водно-

солеви разтвори с цел засилване на висцералната перфузия. Коригиране на електролитния дисбаланс и инициране на назогастрална декомпресия (препоръка 1В).

– Ако не са противопоказани широкоспектърните антибиотици трябва да се прилагат незабавно. Пациентите трябва да бъдат антикоагулирани с интравенозен нефракциониран хепарин (препоръка 1В).
– Трябва да се направи бърза лапаротомия при пациенти с явен перитонит (препоръка 1А).
– Ендоваскуларните реваскуларизационни процедури имат роля при частична артериална оклузия (препоръка 1В).
– Трябва да се оцени потенциалът за реваскуларизация, възстановяване на кръвния поток към исхемичното черво, резекция на некротичното черво и използване на методики за контрол на усложненията. Планираната повторна лапаротомия е съществена част при проследяване на пациенти с ОМИ (препоръка 1В).
– Мезентериалната венозна тромбоза може да бъде успешно лекувана с продължителна инфузия на нефракциониран хепарин (препоръка 1В).
– При съмнение за NOMI лечението трябва да се фокусира върху отстраняване на основната причина и възстановяване на мезентериалната перфузия. Некротизиралото черво трябва да бъде резецирано незабавно (препоръка 1В).
– Откриването на масивна инестинална некроза изисква внимателна оценка на пациентите с цел избягване на усложненията и преценка на правилната тактиката на лечение (препоръка 1В).

Основните ключови моменти, включват бързото използване на КТ ангиография за установяване на диагнозата, оценка на потенциала за реваскуларизация към исхемичното черво, резекция на некротичните участъци и използване на техники за контрол на усложненията. Целта е да се даде възможност за повторна оценка на чревната виталност при необходимост, преди окончателната анастомоза и затварянето на корема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранната диагностика и реперфузионна терапия са най-важни за намаляване на високата смъртност при пациенти с ОМИ. Сроковете за възстановяване на мезентериалното кръвообращение са от критично значение за съхранение на чревната виталност. Ангиографията на висцералните артерии остава „златен стандарт" в диагностицирането на нарушенията в мезентериалното кръвообращение. Навлизането на ендоваскуларните подходи успоредно с модерните техники за изобразяване могат да предоставят нови възможности за диагностика и лечение. Изборът на типа поведение и неговото осъществяване са от ключово значение и повлияват както краткосрочната, така и дългосрочната прогноза. Ранната инвазивна стратегия, използваща коронарни техники и устройства, може да бъде алтернативен метод за осигуряване на спешна реваскуларизация на червата. Интестиналната виталност е най-важният фактор, влияещ върху изхода от лечението при пациенти с ОМИ. Необходим е мултидисциплинарен, динамичен подход при всеки пациент със съмнение за мезентериална исхемия. Появата на нови методи за оценка на чревната перфузия, усъвършенстване на ендоваскуларните техники и методите за екстракорпорална детоксикация, фармакотерапия и трансплантация ще позволят по активната борба за живота на пациентите с ОМИ.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Исаева К., С. СтоичковаЕ. Одисеева, Е. Кържин, Н. Петров. Профилактика на постоперативен делир при пациенти, подлежащи на кардиохирургична интервенция Анестезиология и интензивно лечение , 2016, 45, 2016, N 3, с. 31-35, 5 tabl., 5 fig. Sum. Bulg., Engl. 25 ref. , ISSN 1310-4284 57918.
2. Acosta S, Bjorck M. Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well-defined population. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;26:17983.
3. Duran M, Pohl E, Grabitz K, Schelzig H, Sagban TA, Simon F. The importance of open emergency surgery in the treatment of acute mesenteric ischemia. World J Emerg Surg. 2015;26:1045.
4. Stoney RJ, Cunningham CG. Acute mesenteric ischemia. Surgery. 1993;114:48990.
5. Burns B.J., Brandt L.J. Intestinal ischemia. Gastroenterol. Clin. North Am. 2003. Vol. 32. № 4. P. 1127 1143.
6. Acosta S. Mesenteric ischemia. Curr Opin Crit Care. 2015;21:1718.
7. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. N Engl J Med. 2016;374:95968.
8. Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. World J Gastroenterol. 2006;12:32437.
9. Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography in the diagnosis of mesenteric ischemia. Radiol Clin N Am. 2007; 45:27588.
10. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. Br J Surg. 2004;91:1727.
11. Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, Efron DT, Schneider E, Black JH. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2014;59:15964.
12. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation. Anatomy and physiology. Surg Clin North Am. 1997; 77:289306.
13. Haglund U, Bergqvist D. Intestinal ischemiathe basics. Langenbeck's Arch Surg. 1999;384:2338.
14. Van Petersen AS, Kolkman JJ, Meerwaldt R, Huisman AB, van der Palen J, Zeebregts CJ, Geelkerken RH. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow. J Vasc Surg. 2014;60:1119.
15. Lock G. Acute mesenteric ischemia frequently overlooked and often fatal. Med. Clin. 2002. Vol. 97. № 7. P. 402 409.
16. European Heart Journal, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016, Pages 23152381.
17. Eur J Trauma Emerg Surg. 2016 Apr;42(2):253-70. 10.1007/s00068-016-0634-0
18. Listed N. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia [J]. Gastroenterology, 2000, 118:951953.
19. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. Am J Public Health. 1984; 74(9):979983. doi: 10.2105/AJPH.74.9.979.
20. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. West J Med. 1999;170(6):348351.
21. Emergency Surgery. World J Emerg Surg 2017;12:38. 10.1186/s13017-017-0150-5.

ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЦИРОЗА

Лилия Демиревска[1], Илияна Дойчева[2], Ивайло Даскалов[1]

[1]Клиника по кардиология – Военномедицинска академия, София
[2]IV МБАЛ – София

ATRIAL FIBRILLATION IN CIRRHOTIC PATIENTS

Lilia Demirevska[1], Iliana Doycheva[2], Ivailo Daskalov[1]

[1]Department of Cardiology – Military Medical Academy, Sofia
[2]IV MHAT Sofia

РЕЗЮМЕ

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата сърдечна аритмия при пациентите с цироза. Разпространението на ПМ е подобно на това в общата популация и рискът се повишава с по-високия MELD. Започването и избора на антикоагулация трябва да се базира на внимателна стратификация на ползите и рисковете. Не-витамин К оралните антикоагуланти (НОАК) изглежда са толкова безопасни, колкото стандартната антикоагулация с warfarin, но няма достатъчно доказателства, за да се предпочете някой от тях. Нашата цел е да представим възможностите за лечение, за да помогнем за по-ефективното и безопасно поведение при ПМ сред циротичните пациенти.

Ключови думи: *предсърдно мъждене, цироза*

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrythmia among cirrhotic patients. The prevalence of AF in cirrhotics appear similar to that of the general population and the risk may be increasing with higher MELD. The initiation and choice of anticoagulation should be based on a careful stratification between benefits and risks. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) appear to be at least as safe as the standard anticoagulation with warfarin, but there is no sufficient evidence to suggest which NOAC should be the preferred one in this population. Our goal is to present treatment options to assist in safe and effective management of AF among cirrhotic patients.

Keywords: *atrial fibrillation, cirrhosis*

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки значителния прогрес в лечението при пациенти с предсърдно мъждене (ПМ), тази аритмия остава една от главните причини за инсулт, сърдечна недостатъчност, внезапна смърт и сърдечно-съдова заболеваемост в световен мащаб [1]. Предсърдно мъждене е и най-често срещаната сърдечна аритмия при пациентите с чернодробна цироза. То е свързано с повишен риск за сърдечни усложнения при извършването на чернодробна трансплантация [2]. Самата чернодробна цироза е свързана с повишен риск както от тромбоза, така и от кървене. Тази двойственост е резултат от нарушеното равновесие между прокоагулантното и антикоагулантното състояние при индивидите с цироза [3]. Това прави провеждането на антикоагулантна терапия при тях истинско предизвикателство.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ПМ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ЦИРОЗА

Честотата на ПМ при циротиците варира значително от 0.15% до 11.2%. [4, 5, 6, 7].Тази голяма разлика може да се обясни с многообразието на изследваните популации, на различните етноси и използваните определения за ПМ (от еднократен преглед на наличните ЕКГ в едно проучване до стриктно проследяване на кандидатите за чернодробна трансплантация, където се забелязва най-голямо разпространение) [5, 7]. Мета-анализ на седем кохортни проучвания показва, че приблизителното разпространение на ПМ е 5% при

пациенти с цироза и 2.4% сред кандидатите за чернодробна трансплантация. [8].Това означава, че разпространението на ПМ при цироза е сравнимо с това при общата популация, при която честотата на ПМ е около 3% и се увеличава с напредване на възрастта [1].

Спорно е дали цирозата и тежестта й са рискови фактори за ПМ. Едно проучване не показва връзка между наличието на цироза, оценката на тежестта по MELD (Model for End-Stage Liver Disease) и новопоявилото се ПМ [4]. Друго изследване демонстрира 46% по-висок риск за поява на ПМ при пациентите с цироза в сравнение с тези без цироза (HR 1.46; 95% CI 1.18-1.80) [6]. Скорошен едноцентров ретроспективен анализ базиран на 1727 пациента демонстрира връзка между тежестта на чернодробното заболяване и появата на ПМ, независимо от другите рискови фактори за ПМ. Така при тези с MELD 1 до 10 честотата на ПМ е 3.7%, а при MELD >30 честотата се повишава до 20.1%. Авторите обясняват тази връзка с два възможни механизма. Единият е наличието на автономна дисфункция в резултат на понижена вариабилност на сърдечната честота, която е често при цирозата и се влошава с напредване на тежестта на чернодробното увреждане. Другият механизъм е свързан с неврохормоналните промени, които настъпват при цирозата, като повишаване на нивата на вазоактивните интестинални пептиди и galectin-3, което може да тригерира ПМ [5].

Друг изследван рисков фактор за ПМ е етиологията на цирозата. Пациентите с алкохолна цироза са изложени на повишен риск за ПМ, ако имат увеличено ляво предсърдие. Това е свързано с предшестващата употреба на алкохол [9]. Неалкохолната стеатоза също е свързана с по-голям риск за поява на ПМ въз основа на мета-анализ на 5 проучвания (обединен RR 2.06; 95% CI 1.10-3.85) [10]. Тази констатация не е потвърдена при анализ на участниците в Framingham Heart Study [11]. Възможни патогенетични механизми за развитие на ПМ при неалкохолната стеатоза са характерните за нея системно възпаление, диастолна дисфункция, ремоделиране на лявата камера, автономна дисфункция и повишена перикардна мастна тъкан [12].

Различни подлежащи структурни и функционални аномалии на сърцето са идентифицирани като рискови фактори при пациентите с цироза и с ПМ. Това са хипертрофията на лявата камера, коронарната артериална болест (КАБ), клапната сърдечна болест, левокамерната фракция на изтласкване на лява камера (ЛКФИ) <50% и сърдечната недостатъчност [4, 5].

ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ПМ ПРИ ЦИРОЗА

След поставянето на диагноза чрез ЕКГ, пациентите с чернодробна цироза трябва да преминат пълна оценка, в това число изследване на серумна биохимия за да се изключат електролитни нарушения, рентген на бял дроб, тестове за състоянието на щитовидната жлеза, ехокардиография и неинвазивни стрес тестове за изключване на КАБ. Холтер ЕКГ мониториране може да бъде от полза при подозрение за пароксизмално ПМ.

Няма проучвания, сравняващи различните стратегии при циротиците. Поведението трябва да съблюдава настоящите препоръки [1, 13]. Няма доказателства и за ефикасност на радиофрекventната аблация за лечение на ПМ при тази популация.

За разлика от това, ползите, рисковете и оптималната антикоагулация за превенция на исхемичен мозъчен инсулт са изследвани при кандидатите за чернодробна трансплантация. Резултатите от тях обаче, може да не са приложими за всички пациенти с цироза в световен мащаб, защото всички проучвания са проведени върху азиатска популация [14, 15]. Изследване, базирано на Националната база данни за здравно осигуряване в Тайван, показва, че пациентите с цироза и ПМ имат повишен риск както за исхемичен инсулт (HR 1.10; p = 0.046), така и за вътречерепен кръвоизлив (HR 1.20; p = 0.043) в сравнение с тези без цироза [14]. Тази констатация отразява вече известната склонност на пациентите с цироза към тромбоза и коагулопатия поради дефицит на антикоагулантни фактори и повишаване на прокоагулантите [3, 16]. Смята се, че пациентите с цироза и тромбоемболичния риск по CHA_2DS_2-Vasc ≥2, лекувани с warfarin, имат значително по-малък риск на исхемичен инсулт (HR 0.76; 95% CI 0.58-0.99) с подобен коефициент на вътречерепен кръвоизлив в сравнение с групата без лечение. Антитромбоцитната терапия не оказва влияние върху риска от исхемичен инсулт [14]. Warfarin е одобрен от Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) за употреба при всички пациенти с цироза, независимо от нейната тежест. Въпреки това, при пациентите с тежест на цирозата по Child-Pugh score клас B и C се отбелязва по-висока честота на големи кръвоизливи при приложение на warfarin в сравнение с тези с клас A (14.5% срещу 4.9%; p <0.001) [17]. Неотдавнашен мета-анализ на 7 проучвания стига до заключението, че употребата на антикоагуланти при пациенти с ПМ и цироза намалява риска от инсулт с 58% (HR 0.58; 95% CI 0.35-0.96) без повишен риск от кървене (HR 1.45; 95% CI 0.96-2.17)[18]. Употребата на не-витамин К орални антикоагуланти (НОАК) е свързана с понижен риск от кървене в сравнение с warfarin, но резултатът се основава само на 2 проучвания. Настоящите указания за лечение на ПМ в общата популация препоръчват използването на 4 НОАК (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) [1, 13]. Рандомизираните контролирани проучвания, водещи до тяхното одобрение, обаче, изключват пациенти с активно чернодробно заболяване или тромбоцити < $90x10^9$ l [19-22]. Понастоящем никой НОАК не се препоръчва от FDA при циротици с клас C по Child-Pugh, а само apixaban и dabigatran се препоръчват за предпазлива употреба, без

коригиране на дозата при клас B по Child-Pugh. Малки обсервационни проучвания показват подобна безопасност при приложение на НОАК (rivaroxaban, apixaban) както при приложение на традиционната антикоагулация [23-25]. Скорошно ретроспективно кохортно проучване, включващо циротични азиатски пациенти с ПМ, съобщава за подобна ефикасност между НОАК (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) и warfarin, но има значително по-нисък риск от голямо кървене (2.9% срещу 5.4%; p <0.001) и гастроинтестинално кървене в групата на НОАК (1.9% срещу 3.6%; p = 0.003). Въпреки това, 90% от пациентите получават НОАК в нискодозови режими. И rivaroxaban, и dabigatran показват по-нисък риск от голямо кървене, но apixaban не демонстрира тази полза, което може да се обясни с по-високия дял на пациентите, които получават стандартна доза apixaban [15].

Освен опасността от кървене, warfarin и НОАК носят риск за чернодробно увреждане. Мета-анализ на 29 РКП не откриват повишен риск за медикаментозно-индуцирано чернодробно увреждане при приложение на НОАК в сравнение със стандартната антикоагулация или плацебо (относителен риск 0.90; 95% CI 0.72-1.13) [26]. Подобни резултати има и при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане, включени в кохортно проучване [27]. В голям анализ, базиран на здравната система в САЩ, НОАК се свързват с по-нисък риск за чернодробно увреждане в сравнение с warfarin, като dabigatran демонстрира най-нисък риск [28]. За разлика от това, анализ, базиран на FDA, докладва по-висок риск от чернодробно увреждане при приложение на rivaroxaban в сравнение с другите НОАК и warfarin [29].

Всички пациенти с цироза трябва да бъдат подложени на езофагогастродуоденоскопия за скрининг за варици преди започване на антикоагулантно лечение. При наличие на индикации, предварително трябва да се проведе лечение с неселективни бета-блокери или лигиране на вариците. Няма консенсус, който препоръчва поведение в тези условия. Атрактивна алтернатива за пациентите с цироза с висок риск от инсулт, които не могат да бъдат антикоагулирани, поради висок риск от кървене, може да представлява затварянето на ухото на лявото предсърдие. Заключения относно ползата и риска обаче, е трудно да се направят, тъй като проведените досега проучвания включват само малък брой пациенти с цироза [30].

Важен момент е прекъсването на антикоагулантното лечение при нужда от оперативно лечение или при голямо кървене. Idarucizumab представлява моноклонално антитяло, което бързо и напълно неутрализира активността на dabigatran при пациенти със значимо гастроинтестинално кървене [31]. Andexanet е одобрен от FDA през 2018 като антидот на apixaban и rivaroxaban. Той демонстрира отличен ефект за понижаване на активността на фактор Xa при пациенти с голямо кървене, но все още не е широко достъпен [32]. Ако не е наличен специфичен антидот, може да се използва фактор 4 протромбинов комплекс концентрат за бързо неутрализиране на активността на Xa инхибиторите, въпреки че се отбелязва повишен риск от потенциални ранни тромботични инциденти [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Разпространението на ПМ при цироза е подобно на това на общата популация и рискът може да се увеличи при по-висок MELD. Поведението при пациентите с чернодробна цироза и ПМ трябва да съблюдава настоящите общи препоръки. Проблем представлява антикоагулантното лечение. Пациентите с цироза имат повишен риск както за исхемичен инсулт, така и за кървене, в това число вътречерепен кръвоизлив и голямо гастроинтестинално кървене. Съществува и малък риск за чернодробно увреждане. Ефикасността между НОАК (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) и 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 пациенти с клас C по Child-Pugh. Само apixaban и dabigatran се препоръчват за предпазлива употреба, без коригиране на дозата при клас B. Може да се обсъди приложение на нискодозови режими при рисковите за кървене пациенти. Започването и изборът на антикоагулантно лечение трябва да се основава на внимателен баланс между ползите и рисковете.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, European Heart Journal, 2016; 37, 38:28932962.
2. VanWagner LB, Serper M, Kang R, et al. Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample. Am J Transplant. 2016;16:2684-2694.
3. Flores B, Trivedi HD, Robson SC, Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. J Transl Sci. 2017; 3(3):10.15761/JTS.1000182. doi:10.15761/JTS.1000182.
4. Mwalitsa JP, Maimone S, Filomia R, et al. Atrial fibrillation in patients with cirrhosis. Liver Int. 2016;36:395-400.
5. Huang WA, Dunipace EA, Sorg JM, et al. Liver Disease as a Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008703.
6. Lee H, Choi EK, Rhee TM, et al. Cirrhosis is a risk factor for atrial fibrillation: A nationwide, population-based study. Liver Int. 2017;37:1660-1667.
7. Zamirian M, Sarmadi T, Aghasadeghi K, et al. Liver cirrhosis prevents atrial fibrillation: A reality or just an illusion? J Cardiovasc Dis Res. 2012;3:109-112.
8. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in patients with cirrhosis and clinical significance: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31:514-519.
9. McManus DD, Yin X, Gladstone R, et al. Alcohol Consumption, Left Atrial Diameter, and Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2016;5.
10. 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.

11. Long MT, Yin X, Larson MG, et al. Relations of Liver Fat With Prevalent and Incident Atrial Fibrillation in the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 2017;6.
12. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73:948-963.
13. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019;74:104-132.
14. 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.
15. 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.
16. Caldwell S, Intagliata N. Dismantling the myth of "auto-anticoagulation" in cirrhosis: an old dogma dies hard. Hepatology. 2012;55:1634-1637.
17. Lee SJ, Uhm JS, Kim JY, et al. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. Int J Cardiol. 2015;180:185-191.
18. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T, et al. Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2019;51:489-495.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151.
20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-891.
21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-992.
22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369:2093-2104.
23. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. Dig Dis Sci. 2016;61:1721-1727.
24. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. Eur J Haematol. 2017;98:393-397.
25. Goriacko P, Veltri KT. Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation. Eur J Haematol. 2018;100:488-493.
26. Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. Heart. 2014;100:550-556.
27. Douros A, Azoulay L, Yin H, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1105-1113.
28. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. Heart. 2017;103:834-839.
29. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. Br J Clin Pharmacol. 2015;80:285-293.
30. Teiger E, Thambo JB, Defaye P, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Is a Reasonable Option for Patients With Atrial Fibrillation at High Risk for Cerebrovascular Events. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11:e005841.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА МЕЗЕНТЕРИАЛНАТА ИСХЕМИЯ

Акиф Шабан[1], Ивайло Даскалов[1], Константин Рамшев[2], Лилия Демиревска[1], Зеregюл Шабан[1], Татяна Вълова[1]

[1]Клиника по кардиология – Военномедицинска академия, София
[2]Клиника по интензивна терапия – Военномедицинска академия, София

MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF MESENTERIC ISCHEMIA

Akif Shaban[1], Ivailo Daskalov[1], Konstantin Ramshev[2], Lilia Demirevska[1], Zeregyul Shaban[1], Tatiana Valova[1]

[1]Clinic of Cardiology – Military Medical Academy, Sofia
[2]Clinic of Intensive Care – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Един от най-сложните и не докрай решени проблеми в съвременната спешна висцерална хирургия, остава диагностиката и лечението на остра мезентериална исхемия (ОМИ). Честотата на ОМИ съставлява 1-2% от всички пациенти с хирургична патология и 0.1-0.2% от хоспитализираните в многопрофилните лечебни учреждения. Общата смъртност при тази патология все още остава висока (85-100%). Една от основните причини за това е късното поставяне на правилната диагноза.

Предвид настоящите демографски тенденции към увеличаване продължителността на живота и „подмладяване" на сърдечно-съдовата патология, с голяма степен на вероятност може да се твърди, че честотата на пациентите с ОМИ само ще се увеличава. На този етап съществуват много нерешени проблеми, сред които основният е липсата на ефективен алгоритъм за диагностика и лечение.

Ключови думи: *остра и хронична мезентериална исхемия, мезентериална тромбоза и емболия*

ABSTRACT

One of the most complex and not completely solved problems in modern emergency visceral surgery remains the diagnosis and treatment of acute mesenteric ischemia (AMI). The incidence of AMI is 1-2% of all patients with surgical pathology and 0.1-0.2% of those hospitalized in multidisciplinary medical institutions. The total mortality in this pathology still remains high (85-100%). One of the main reasons for this is the late diagnosis.

According the current demographic trends of increasing life expectancy and "rejuvenating" cardiovascular pathology, it can be proved with a high degree of probability that the incidence of AMI patients will only increase. At this stage there are many unsolved issues, among which the main one is the lack of an effective algorithm for diagnosis and treatment.

Keywords: *acute and chronic mesenteric ischemia, mesenteric thrombosis and embolism*

ВЪВЕДЕНИЕ

Острата мезентериална исхемия е един от най-сложните проблеми в съвременната абдоминална хирургия. Отсъствието на ясна клинична и лабораторна картина правят трудна ранната диагностика и водят до смъртност в твърде широки граници [1]. Съществува известна тенденция за намаляване на смъртността с развитието на ендоваскуларните методики. Оптималният метод за хирургично

лечение на острата оклузия на артерия мезентерика супериор (AMS) се явява тромбартеректомията т.е. хирургичното или ендоваскуларното възстановяване на кръвотока, без резекция на черво [2]. Сроковете за възстановяване на мезентериалното кръвообращение са от критично значение за съхранение на чревната виталност. Чревният виабилитет е почти 100% запазен при начало на симптоматиката до 12 ч., 56% от 12-24ч., и до 18% след 24 ч. В научната литература липсва единно становище за оптималния времеви интервал, в който трябва да бъдат включени всички необходими диагностични и терапевтични процедури. По данни на автори сроковете трябва да са ограничени в рамките на 4-6 часа [3], според други възстановяването на чревната жизнеспособност може да се очаква и в срокове до 24 часа [4]. Ранната диагностика и реперфузионна терапия са най-важни за намаляване на високата смъртност при ОМИ. Навлизането на ендоваскуларните подходи успоредно с модерните техники за изобразяване могат да предоставят нови възможности за бърза диагностика и лечение [5].

КОНВЕНЦИОНАЛНА ХИРУРГИЯ

Остра оклузия на AMS с развитие на исхемия и некроза, водят до рязко намаляване на бариерната функция на червата, което на фона на възстановен магистрален кръвоток в басейна на AMS, може да доведе до развитието на реперфузионен синдром, бактериална транслокация, системна и портална бактериемия. Токсичните съединения и цитокини, натрупващи се в просвета на червата, оказват не толкова местно увреждащо действие на слизестата обвивка, а развитие на системна възпалителна реакция с последващ сепсис [6]. По данни на Koksoy C и съавтори, тумор некротичният фактор при реперфузия оказва, както директно увреждащо, така и опосредствено, чрез подтискане функциите на неутрофилите действие на белодробната тъканна микроциркулация. Овладяване на източниците, причиняващи ендотоксикоза и дезинтоксикационната терапия се явяват една от основните задачи в постоперативния период [7].

Класическият вариант за хирургично лечение на острата оклузия на AMS включва три основни задачи: резекция на некрозиралото черво, възстановяване на мезентериалното кръвообращение и борба с перитонита [8]. В случаите на лапаротомия при подозрение за остра оклузия на AMS, при 45 до 85% от случаите оперативната интервенция има експлоративен характер, поради значителната разпространеност на некротичния процес в червото и завършва единствено с дрениране на коремната кухина [9]. Най-често при лапаротомия се установява остра оклузия на AMS в стадий на чревна гангрена и перитонит [2]. Изолираната резекция на черво, подложено на исхемична деструкция е призната за палиативна оперативна интервенция. В множество научни трудове през последните години, редица автори провеждат единствено санация на червото, оставяйки без внимание необходимостта от ревизия на мезентериалните съдове с възстановяване на магистралния кръвоток, опитвайки се да подобрят чревното кръвообращение с помощта на антикоагулантна и фибринолитична терапия или посредством въведение в мезентериума на различни лекарствени средства [10]. Авторският екип на Klein P. посочват, че изолираната резекция на червото без възстановяване на магистралния кръвоток в басейна на AMS води до летален изход при 3-ма от 4-ма пациенти [11]. Друг авторски екип на Corcos O. посочва, че след реваскуларизацията в басейна на AMS при пациенти с остро нарушение на мезентериалното кръвообращение (ОНМК) достоверно намалява обема на чревна резекция [12]. Възстановяването на мезентериалния магистрален кръвоток се осъществява по различни пътища и до голяма степен се определя от резултатите на периоперативната ангиография [2]. Във връзка с отсъствието на сериозни оперативни техники най-често се провежда ембол или тромбектомия от AMS [13, 14]. В случаите на тромбоза на фона на атеросклеротично поражение на AMS, реконструктивните съдови интервенции могат да бъдат както следва: ендартеректомия от AMS, трансаортална ендартеректомия, реимплантация на остиума или пластика на AMS, антеградна (част от аортата на нивото на чревния ствол), или ретроградна (инфрареналната част на аортата, ренални, илиачни или лиенални артерии) байпас операция [12, 15].

ЕНДОВАСКУЛАРНА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ

Ендоваскуларните интервенции при остра тромботична или тромбоемболична оклузия на AMS могат да се разделят на следните групи: с локална тромболиза [16], реолитична тромбектомия като самостоятелен метод, или в съчетание с локална тромболиза [17], първична балонна ангиопластика с антеградно стентиране на оклудираната артерия [18], или с ретроградно стентиране на мезентериалната артерия [19]. Авторският колектив на San Norberto E и съавтори са описали случай на успешно едноваскуларно лечение на остра чернодробна недостатъчност и исхемия на червата със стентиране на AMS и tr. cealiacus в резултат на емболична оклузия [20]. Друг случай на успешна механична реваскуларизация на оклудирани артерии с последваща механична фрагментация на тромба и стентиране е достигната в 3 от случаите и нито при един не се е наложило резекция на черво. Авторите посочват, че при пациенти с ОНМК ендоваскуларната методика се явява една от възможните стратегии в лечението на това заболяване [21].

Zhang X и съавтори, сравняват две стратегии, съпоставяйки първичната балонна ангиопластика със стентиране на тромбозиралия сегмент на AMS със селективна тромболиза на същата артерия. В групата със стентиране (n=12) технически успех е достигнат при 10 от случаите и неуспешен опит за

реканализация при двама от пациентите. Регистриран е неблагоприятен изход при 8.3 % от случаите. В групата с тромболиза (приложено е урокиназа в съчетание с хепарин), процедурата е била ефективна при 7 пациента и липса на ефект е констатиран при 16 пациента (влошаване на състоянието или смърт при 7 от пациентите, при останалите 9 случая е проведена открита оперативна интервенция). При дългосрочно проследяване (1-48 месеца, средно 15±12 месеца) в групата със стентиране състоянието на 7 от пациентите е било стабилно. При един от пациентите е констатиран рецидив на мезентериалната тромбоза с последваща тромболиза и още един от пациентите е починал от остър миокарден инфаркт след 20 месеца от ендоваскуларната интервенция. В групата с тромболиза, само един пациент е останал жив в сроковете на наблюдение и останалите 6 болни са починали от рецидив на мезентериална тромбоза. Авторите посочват преимуществата на ендоваскуларната стратегия в сравнение със селективната тромболиза, заради по-добрите показатели на смъртност, акцентирайки върху основното изискване за отсъствие на чревна некроза [22].

При лечението на острата оклузия на мезентериалните артерии се прилагат също така и хибридни методики на лечение, като ретроградно стентиране на мезентериалните артерии по време на лапаротомия [23, 24].

Авторският колектив на Wyers M C при 13 пациента с ОНМК, са сравнили три метода за реваскуларизация на мезентериалните артерии. При петима от пациентите е проведена байпас хирургия на AMS, при двама от пациентите е проведено перкутанно антеградно стентиране на артерията и в останалите шест от случаите – ретроградно стентиране на мезентериалната артерия. Методиката е описана като ретроградно стентиране т.е поставяне на артериален интродюсер в долната част на a. Ileocolica, последвана от провеждане на ретроградна мезентерикография и/или антеградна мезентерикография при необходимост, с цел установяване на топиката на оклудираната артерия. Тромбозиралата зона е била предилатирана с балон и стентирана. В групата с байпас на AMS вътреболничната смъртност е била 80% (трима от пациентите са починали от полиорганна недостатъчност, четвъртия – вследствие развитието на чревна некроза). При двама от пациентите след антеградно стентиране е проведена резекция на червата. Пациентите са починали в рамките на една седмица след реваскуларизацията, като причината за смъртта при първия пациент е посочена полиорганна недостатъчност, а при втория – инстент тромбоза и развитие на чревна некроза (смъртност 100%). Технически успех при стентирането е постигнат при всички. Некроза на червата е имало при 50% от случаите, като леталитетът в групата е 17% (починал е един от 6 пациенти вследствие на полиорганна недостатъчност). Авторите акцентират на ретроградното стентиране, като алтернатива при соматично тежки пациенти с ОНМК, защото се съпровожда с голям процент технически успех [23].

Авторският колектив на Arthrus ZM е провел при 70 пациенти сравнение, между резултатите от ендоваскуларното (I група) и откритото стандартно хирургично лечение на ОНМК (II група). Честота на лапаротомия в групата на ендоваскуларната интервенция е била 69%, а при традиционното хирургично лечение 100% ($p<0.05$). Средната дължина на резецираната чревна тъкан също е била достоверно по-малка при пациентите след ендоваскуларна интервенция 52 cm спрямо 160 cm ($p<0.05$). В I група по-рядко се е срещало възникването на бъбречна и дихателна недостатъчност. В групата със стандартното лечение леталитетът е бил 50%, а сред болните след ендоваскуларна интервенция 36% ($p<0.05$), като в случаите на неуспешно ендоваскуларно третиране смъртността е достигала 50%. По мнение на авторите ендоваскуларната методика е изменила подходите към лечението на ОНМК, приемайки процедурата като първа стъпка на лечение при пациент с остра оклузия на мезентериалните артерии, намаляваща честотата на усложнения и способстваща за подобрение на резултатите [25].

Бързата и точно поставена диагноза на ОНМК, при отсъствието на клинични и инструментални признаци за чревна некроза, миниинвазивността на ендоваскуларната методика е доказана в редица научни публикации, че има преимущества пред откритата реваскуларизация. В тази връзка са необходими допълнителни доказателства за ползите от методиката в лечебните алгоритми за лечение на ОНМК. Поради това, че към настоящия момент отсъства общопризната методика за определяне на чревната виталност, "златен стандарт" в лечението на пациентите след възстановяване на магистралния кръвоток по AMS и резекция на некротизирания чревен участък си остава планова релапаротомия [26, 27]. Времето за извършване обаче все още не е точно определено. Едни автори препоръчват осъществяването на планова релапаротомия след 10-12 часа [28], други се придържат към времеви диапазон между 12-24 ч. [29], а трети между 24-48 ч. [30]. Според Yanar и сътр. е уместно провеждането на релапароскопия в рамките на 72 часа след първичната интервенция. Авторите не поддържат програмираната релапаротомия като стратегия, твърдейки, че този алгоритъм за диагностика на постоперативните усложнения не открива каквото и да е усложнение в 93% случаите от страна на междучревната анастомоза след възстановяване на кръвотока по AMS [31].

Интересен факт от научния труд на Kaminsky O и сътр. е, че леталитетът в групата на пациентите, подложени на планова релапаротомия представлява 80%. В същото време в групата с пациенти, при които са се отказали от повторна интервенция, смъртността е била само 35%. Авторът посочва, че изразената демаркационна линия между

некротизиралия и витален чревен участък, определяща се по артериалната пулсация на мезентериума, хемодинамичната стабилност на пациента и някои други признаци, позволяват избягването на релапаротомията [32].

ОТВОРЕНА СПРЯМО ЕНДОВАСКУЛАРНА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ

Откритата лапаротомия с мезентериална реваскуларизация и резекция на некротичното черво се счита за златен стендарт в лечението на ОМИ. С напредването на ендоваскуларните методики, множество ретроспективни проучвания сравняват резултатите както с открито, така и с ендоваскуларно лечение [33].

Въпреки ентусиазма за ендоваскуларна реваскуларизация при хронична мезентериална исхемия, не е ясно дали ранните ползи корелират с дългосрочните резултати. Екип от автори провеждат систематичен преглед, оценяващ двата подхода. На база публикации в MEDLINE (Embase, Централен регистър на контролирани изпитвания Cochrane) и в Scopus, до 15 юли 2016 г. за проучвания, които сравняват ендоваскуларен с отворен хирургичен подход за реваскуларизация, при пациенти с хронична мезентериална исхмия, са включени 100 обсервационни проучвания (22 сравнителни, 78 несъпоставими; 18726 пациенти на средна възраст 69 г.). Конвенционалната хирургия е свързана със статистически значимо увеличаване на риска от вътреболнични усложнения ([RR] 2.2; 95% [CI] 1.8-2,6) и несъществено увеличение на 30 дневната смъртност (RR, 1.57; 95% CI, 0.84-2.93). Откритата хирургия е свързана с по-нисък риск от 3-годишна честота на рецидиви (RR, 0.47; 95% CI, 0.34-0.66) и подобна 3-годишна преживяемост. Данните от несъпоставимите проучвания дават сходни изводи. Акцентира се върху факта, че нивата на доказателственост са ниски. Изводите от обсервационните проучвания показват, че ендоваскуларният подход за реваскуларизация при пациенти с хронична мезентериална исхемия може да предложи по-добри ранни резултати от откритата хирургия, въпреки че резултатите се изравняват с времето и изглежда, че смъртността в дългосрочен план е сходна [34].

В друг метаанализ, проведен от 2005 до 2009 г. в САЩ, при 23744 пациенти с ОМИ, от които 4665 са били подложени на интервенционално лечение. От тях 57.1% са били жени и средната възраст е била 70.5 години. Общо 679 пациенти са подложени на съдова интервенция; 514 (75.7%) са били подложени на открита оперативна интервенция, а 165 (24.3%) са били подложени на ендоваскуларно лечение през съответният период на изследването. Общо процентът на ендоваскуларни интервенции, нараства от 11.9% през 2005 г. на 30.0% през 2009 г. Смъртността е значително по-често свързана с открита реваскуларизация, спрямо ендоваскуларния подход (39.3% срещу 24.9%; p=.01). Болничният престой също е значително по-дълъг в групата на пациентите, подложени на открита реваскуларизация (12.9 срещу 17.1 дни; p=.006). По време на периода на изследването 14.4% от пациентите, подложени на ендоваскуларни процедури, изискват чревна резекция в сравнение с 33.4% при откритата реваскуларизация (p < .001). Необходимостта от парентерално хранене е също така значимо (13.7% срещу 24.4%; p=.025) [35].

През 2017 г. е проведен систематичен преглед и метаанализ за ендоваскуларното лечение при ОМИ. Като източници на информация са използвани данни от MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CENTRAL и библиографски списъци на съответните статии за идентифициране на проучванията, отчитащи резултатите от ендоваскуларното лечение на ОМИ с емболична или тромботична етиология. За крайни точки са определени болничната, 30-дневната смъртност и чревната резекция. Идентифицирани са 19 обсервационни проучвания, отчитащи общо 3362 пациенти, подложени на ендоваскуларно лечение за ОМИ. В осем проучвания са сравнени резултатите от ендоваскуларното спрямо хирургичното лечение на ОМИ (ендоваскуларна група 3187 пациенти, хирургична група 4998 пациенти). Ендоваскуларното лечение се свързва със значително по-нисък риск от 30-дневна смъртност (коефициент 0.45, 95% доверителен интервал 0.30-0.67, p=0.0001), чревна резекция (коефициент 0.45, 95% доверителен интервал 0.34-0.59, p<0.00001) и остра бъбречна недостатъчност (коефициент 0.58, 95% доверителен интервал 0.49-0.68, p<0,00001). Не са установени различия при септичните усложнения или в развитието на синдрома на късите черва. Като заключение авторите посочват, че ендоваскуларната терапия е с по-добри резултати спрямо конвенционалната хирургия (по-ниска смъртност, чревна резекция и остра бъбречна недостатъчност). Ендоваскуларният подход трябва да се обмисли като първи, при пациенти с ОМИ [36].

ДИСКУСИЯ

Изглежда, че медицината на доказателствата подкрепя като първи ендоваскулареният подход, макар че са необходими допълнителни резултати от дългосрочни рандомизирани проучвания. Ендоваскуларните интервенции при ОМИ се развиват във времето. При пациенти с ОМИ, подложени на реваскуларизация, ендоваскуларното лечение е свързано с по-ниска смъртност, по-кратък болничен престой, по-ниска честота на чревна резекция, остра бъбречна недостатъчност и нужда от парентерално хранене. Необходими са бъдещи проучвания, чрез които ще бъдат създадени алгоритми за диагностика и лечение на ОМИ. Появата на нови методи за оценка на органния и тъканния кръвоток, усъвършенстването на ендоваскуларните технологии и методите за екстракорпорална детоксикация, фармакотерапията и трансплантация ще подобрят прогнозата.

Откритата реваскуларизация ще продължи да

играе важна роля в центрове с недостатъчен опит в ендоваскуларните методики, а също и при пациенти с противопоказания за ендоваскуларна реваскуларизация. Необходим е агресивен подход след поставянето на диагнозата ОМИ. Тежкото състояние на пациента не може да бъде противопоказание за оперативна интервенция, тъй като само хирургичната корекция може да предотврати прогресията на бактериалната транслокация и ендотоксемията. Реваскуларизацията с помощта на ендоваскуларните методики трябва да се прилага в комбинация с хирургичния метод като го допълва, а не да го заменя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиничното представяне на ОМИ е изключително вариабилно. Изборът на поведение и неговото осъществяване, са от ключово значение, защото повлияват както краткосрочната, така и дългосрочната прогноза. Ранна инвазивна стратегия, използваща коронарни техники и устройства, може да бъде алтернативен метод за осигуряване на спешна реваскуларизация на червата**.** Интестиналната виталност е най-важният фактор, влияещ върху изхода от лечението. Необходим е мултидисциплинарен динамичен подход при всеки пациент със съмнение за мезентериална исхемия.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Burns B.J., Brandt L.J. Intestinal ischemia. Gastroenterol. Clin. North Am. 2003. Vol. 32. № 4. P. 1127 1143.
2. Bower T.C. Acute and chronic arterial mesenteric ischemia. In.: Hal- let Jr.J.W. ed. Comprehensive vascular and endovascular surgery. Mosby. 2004. P. 285 292.
3. Покровский А.В., Юдин В.И. Острая мезентериальная непроходимость. Клиническая ангиология: руководство под редакцией Покровского А.В. В двух томах. Том 2. М.: “Издательство “Медицина”. 2004. С. 626 645.
4. Марстон А. Сосудистые заболевания кишечника. Патофизиология, диагностика и лечение. М.: “Медицина”. 1989. 304 с.
5. Исаева К., С. СтоичковаЕ. Одисеева, Е. Кържин, Н. Петров. Профилактика на постоперативен делир при пациенти, подлежащи на кардиохирургична интервенция Анестезиология и интензивно лечение , 2016, 45, 2016, N 3, с. 31-35, 5 tabl., 5 fig. Sum. Bulg., Engl. 25 ref. , ISSN 1310-4284 57918
6. Шабан А., И. Даскалов, Л. Демиревска, Б. Славчев, З. Шабан, Т. Вълова, А. Чобанов . Терапевтични стратегии при остра мезентериална исхемия - Сърдечно-съдови заболявания, 51, 2020, №1, 27-33 стр.
7. Shigematsu T., Wolf R.E., Granger D.N. T-lymphocytes modulate the microvascular and inflammatory responses to intestinal ischemia-reperfusion. Microcirculation. 2002. Vol. 9. № 2. P. 99 109.
8. Koksoy C., Kuzu M.A., Kuzu I. et al. Role of tumor necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischaemia reperfusion. Br. J. Surg. 2001. Vol. 88. № 3. P. 464 468.
9. Alhan E., Usta A., Cekiз A. et al. A study on 107 patients with acute mesenteric ischemia over 30 years. Int. J. Surg. 2012. Vol. 10. № 9. P. 510 513.
10. Acosta-Merida M.A., Marchena-Gomez J., Cruz-Benavides F. et al. Predictive factors of massive intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia. Cir. Esp. 2007. Vol. 81. № 3. P. 144 149.
11. Кашибадзе К.Н. Ретроспективный анализ результатов лечения больных с диагнозом инфаркт кишечника и построение стандарта действия. Анналы хирургии. 2006. № 5. С. 48 53.
12. Klein P., Bruckschlegel M., Schweiger H. Significance of revascularization in arterially-induced mesenteric infarct. Langenbecks Arch. Chir. 1990. Vol. 375. № 4. P. 220 224.
13. Corcos O., Castier Y., Sibert A. et al. Effects of a Multimodal Management Strategy for Acute Mesenteric Ischemia on Survival and Intestinal Failure. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 11. № 2. P. 158 165.
14. Lock G. Acute mesenteric ischemia: classification, evaluation and therapy. Acta Gastroenterol. Belg. 2002. Vol. 65. № 4. P. 220 225.
15. Park W.M., Gloviczki P., Cherry K.J. et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. J. Vasc. Surg. 2002. Vol. 35. № 3. P. 445 452.
16. Taylor L.M., Moneta G.L., Porter J.M. Treatment of acute intestinal ischemia caused by arterial occlusion. In: Rutherford R.B., ed.: Vascular surgery, 5th edn. Philadelphia, PA: WB. Saunders. 2000. P. 1512 1518.
17. Simo G., Echenagusia A.J., Camunez F. et al. Superior mesenteric arterial embolism: local fibrinolytic treatment with urokinase. 1997. Vol. 204.№ 3. P. 775 779.
18. Tsuda M., Sato A., Rikimaru Y. et al. Rapid reperfusion with hydrodynamic thrombectomy and thrombolysis for acute superior mesenteric artery embolism: initial experience. Congress CIRSE 2008.
19. Yilmaz S., Gurkan A., Erdopan O. et al. Endovascular treatment of an acute superior mesenteric artery occlusion following failed surgical embolectomy. J. Endovasc. Ther. 2003. Vol. 10. № 2. P. 386 391.
20. Milner R., Woo E.Y., Carpenter J.P. Superior mesenteric artery an- gioplasty and stenting via a retrograde approach in a patient with bowel ischemia a case report. Vasc. Endovascular. Surg. 2004. Vol. 38. № 1. P. 89 91.
21. San Norberto E.M., Gutiйrrez V.M., Gonzбlez-Fajardo J.A. et al. Percutaneous treatment of liver failure and acute mesenteric ischaemia. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2012. Vol. 43. № 1. P. 35 37.
22. Demirpolat G., Oran I., Tamsel S. et al. Acute mesenteric ischemia: endovascular therapy. Abdom. Imaging. 2007. Vol. 32. № 3. P. 299 303.
23. Zhang X.T., Zhang H.Y., Zhang W. et al. Acute superior mesenteric ischemia: a contrast study on short-and mid-term result between stent implantation and pharmaceutical thrombolysis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2011. Vol. 91. № 7. P. 473 476.
24. Wyers MC., Powell R.J., Nolan B.W. Retrograde mesenteric stenting during laparotomy for acute occlusive mesenteric ischemia. J. Vasc. Surg. 2007. Vol. 45. № 2. P. 269 275.
25. Moyes L.H., McCarter D.H., Vass D.G. et al. Intraoperative retrograde mesenteric angioplasty for acute occlusive mesenteric ischaemia: a case se- ries. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2008. Vol. 36. № 2. P. 203 206.
26. Arthurs Z.M., Titus J., Bannazadeh M. et al. A comparison of endo- vascular revascularization with traditional therapy for the treatment of acute mesenteric ischemia. J. Vasc. Surg. 2011. Vol. 53. № 3. P. 698 704.
27. Kougias P., Lau D., El Sayed H.F. et al. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. J. Vasc. Surg. 2007. Vol. 46. № 3. P. 467 474.
28. Yanar H., Taviloglu K., Ertekin C. et al. Planned second-look laparoscopy in the management of acute mesenteric ischemia. World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13. № 24. P. 3350 3353.
29. Girvin G.W. Superior mesenteric arterial occlusion and intestinal infarction. Am. J. Surg. 1966. Vol. 32. P. 561 564.
30. Taylor L.M., Moneta G.L., Porter J.M. Treatment of acute intestinal ischemia caused by arterial occlusion. In: Rutherford R.B., ed.: Vascular surgery, 5th edn. Philadelphia, PA: WB. Saunders. 2000. P. 1512 1518.
31. Freeman A.J., Graham J.C. Damage control surgery and angiography in cases of acute mesenteric ischaemia. ANZ J. Surg. 2005. Vol. 75. № 5. P. 308 314.
32. Yanar H., Taviloglu K., Ertekin C. et al. Planned second-look laparoscopy in the management of acute mesenteric ischemia. World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13. № 24. P. 3350 3353.
33. Kaminsky O., Yampolski I., Aranovich D. et al. Does a second-look operation improve survival in patients with peritonitis due to acute mesenteric ischemia? A five-year retrospective experience. World J. Surg. 2005. Vol. 29. № 5. P. 645 648.
34. Sungho Lim , Pegge M Halandras, Carlos Bechara , Bernadette Aulivola , Paul Crisostomo. Contemporary Management of Acute Mesenteric Ischemia in the Endovascular Era. Vasc Endovascular Surg. 2019 Jan; 53(1):42-50.

35. Alahdab F, Arwani R, Pasha AK, Razouki ZA, Prokop LJ, Huber TS, Murad MH. A systematic review and meta-analysis of endovascular versus open surgical revascularization for chronic mesenteric ischemia. Vasc Surg. 2018 May; 67(5):1598-1605.
36. Robert J., Beaulieu MD[a] K., Dean Arnaoutakis MD[a] Christopher, J.Abularrage MD, FACS[b], David T.Efron MD, FACS[c], Eric Schneider PhD[d], James H.Black III MD, FACS[b]. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. Journal of Vascular Surgery, Volume 60, Issue 1, July 2014, Pages 273.
37. El Farargy M, Abdel Hadi A, Abou Eisha M, Bashaeb K, Antoniou GA. Systematic review and meta-analysis of endovascular treatment for acute mesenteric ischaemia. Vascular. 2017 Aug; 25(4):430-438.

ДЪЛГОСРОЧНА ГРИЖА И САМОУПРАВЛЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ПРЕЖИВЕЛИ РАК ПАЦИЕНТИ

Михаела Мирева[1], Милан Цеков[2]

[1]Медицински колеж „Йорданка Филаретова" – Медицински университет, София
[2]Клиника по съдова хирургия – Военномедицинска академия, София

LONG-TERM CARE AND SELF MANAGEMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC DISEASE AND CANCER SURVIVORS PATIENTS

Mihaela Mireva[1], Milan Tsekov[2]

[1]Medical College "Jordanka Filaretova" – Medicine University, Sofia
[2]Clinic of Vascular Surgery – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Цел: Проучването цели да се определят дългосрочните грижи и самоуправление при пациенти с хронични заболявания и преживели рак пациенти.

Материали и методи: В световен мащаб, статистическите данни свидетелстват, че високият процент случаи с летален край е сред пациенти от групата на неинфекциозните хронични заболявания, част от които са лицата с онкологични заболявания. Концептуалният, инструменталният и научно-методичен ръст в областта на медицината и здравеопазването обезпечават все по-успешно ранната диагностика, лечение и продължаващата терапия на такива пациенти. Материалът засяга въпроси, свързани с насоки за обучение и подпомагане на пациентите в уменията им за самостоятелен живот, участие на пациентите при изготвяне план за дългосрочни грижи, самостоятелност, самоуправление и самонаблюдение.

Резултати: Разгледано е влиянието на диагнозата, стреса и локализация на контрола върху психиката на болните и връзката с изграждане на умения за самостоятелна грижа и самоуправление.

Заключение: Комплексният и мултидисциплинарният подход са едни от важните съвременни принципи, заложени в концепцията за персонализираната терапия и дългосрочна грижа за пациентите с незаразни хронични заболявания.

Ключови думи: *неинфекциозни хронично болни пациенти, преживели рак пациенти, дългосрочни грижи, самоуправление*

SUMMARY

Objective: The study aims to evaluate the ling term care and self management in patients with chronic disease and cancer survivors patients.

Material and method: Globally, statistics show that the high percentage of lethal cases is among patients in the non-infectious chronic diseases group, some of whom are cancer patients. Conceptual, instrumental, and scientific-methodical growth in the field of medicine and healthcare is increasingly providing early diagnosis, treatment, and ongoing therapy to such patients. The material addresses issues related to training guidelines and patient support in their own life skills, patient participation in long-term care plans, self-autonomy, self-management and self-monitoring.

Results: The influence of diagnosis, stress and control localization over the patient's psychic were explored in this study together with the connection of skills development for self control and safe care.

Conclusions: The complex and multidisciplinary approach is one of the most important modern principles set in the concept of personalized therapy and long-term care for patients with non-communicable chronic diseases.

Keywords: *noninfectious chronically ill patients, cancer survivors, long-term care, self-management*

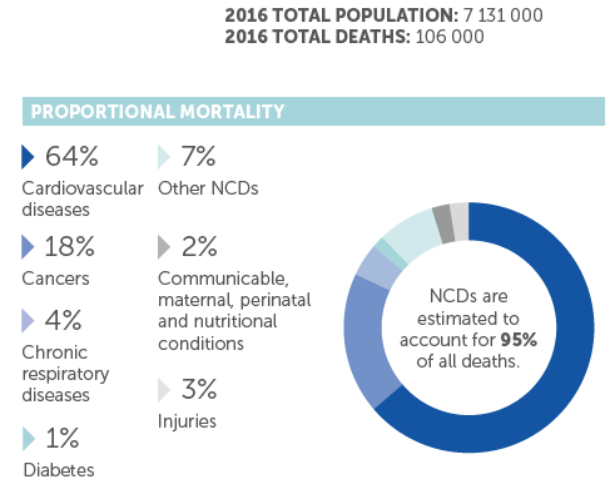
ВЪВЕДЕНИЕ

В литературата хроничните неинфекциозни заболявания се разглеждат като предпоставка за развитие на инвалидизация, която безспорно провокира както качеството на живот, така и неговата продължителност.

От шестте региона на СЗО, Европейският е най-засегнат от неинфекциозните болести и техният ръст е впечатляващ. Влиянието на основните незаразни хронични болести (диабет, сърдечно-съдови заболявания, рак, хронични респираторни заболявания и психични разстройства) е също толкова тревожно: взети заедно, тези пет нозологични групи представляват около 86% от смъртните случаи и 77% от обхвата на заболяванията в региона [23].

По данни на WHO Regional Office for Europe (фиг. 1) в България през 2016 г. относителният дял на неинфекциозните хронични заболявания, водещи до летален край, е 95%. Най-висок е относителният дял на сърдечно-съдовите заболявания 64%. По данни на EHIS, 3-ма от всеки 10 души в България живеят с хипертония (IHME, 2016). Над 80% от смъртните случаи при мъжете и жените са причинени от сърдечно-съдови и онкологични заболявания, които са основните причини за смърт. В Европа всеки 3-ма от 100 души живеят с хронична депресия (EU-SILC, 2014). Епизодичните депресивни състояния, които са тежки, са по-разпространени сред българските респонденти, отколкото в ЕС [15, 22].

Независимо от мрачните статистически данни, в световен мащаб през последните десетилетия, от една страна благодарение на бързото развитие на медицината, от друга повишаване на здравната култура, се наблюдава тенденция към ранно откриване, диагностика, персонализирано лечение и успешна поддържаща терапия за редица

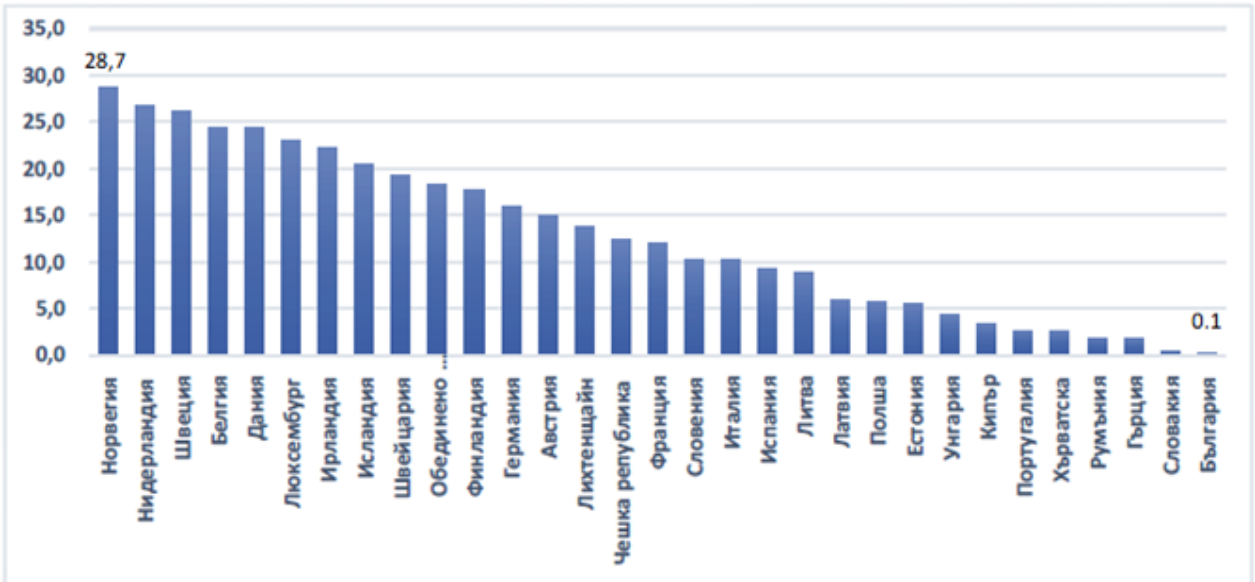


Фигура 1. *Разпределение в относителни дялове на смъртните случаи от неинфекциозни заболявания в страната за 2016 г. (Източник: World Health Organization NCD Country Profiles, 2018, p. 52)*

заболявания, сред които и хроничните незаразни и онкологичните такива.

Заболяванията, които са хронифицирали, подобно на преодолените онкологични заболявания, оказват влияние върху психиката на заболелите, отразяват се на качеството на живот, професионалната и социалната им активност [17]. Пациентите, преживели рак (cancer survivors) в някои литературни източници се разглеждат като овластени хронично болни [13]. Като хронично заболяване, лечението на онкологичното заболяване се осъществява в континуум, който се простира до края на живота.

За да се осъществи качествен регулярен мониторинг върху здравето на пациентите с хронични заболявания и преодолелите злокачествено



Фигура 2. *Дял на дългосрочните здравни разходи в общите здравни разходи, 2014 г. (Източник: Eurostat, 2018)*

заболяване пациенти, е необходима много добра организационна екипна подготовка на наблюдаващия медицински екип. Което от своя страна е свързано с уеднаквяване на приоритетите на отделните структури, като пациентът е поставен в центъра на грижите. Управлението на грижите е свързано с непрекъснато повишаване на качеството им, системна оценка на лечебните интервенции и резултатите от тях. За постигането на ефективни и навременни за пациента грижи могат да се приложат различни модели на интегрираните грижи, в които са застъпени пълната или частична координация и интеграция. Информационните системи и телемедицината могат да подобрят значително организационните структури и процеси в системите на здравеопазване [2].

За съжаление, статистиката свидетелства, че средствата, предвидени като дългосрочни здравни разходи в контекста на общите здравни разходи са незначителни, в сравнение държавите-членки на ЕС (фиг. 2). Което показва необходимостта от своевременно здравно-политическо обсъждане и ревизия.

Така темата за дългосрочната грижа и самоуправлението при пациенти с хронични заболявания и преживели рак пациенти се явява актуална и значима.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Диагноза, стрес, локализация на контрола

При пациентите стресова реакция често се наблюдава при: съобщаване на диагнозата; осъзнаване на необходимите и задължителни процедури; справяне с болката; системното поддържащо лечение и регулярен мониторинг; разбиране на необходимите промени в начина на живот и дейност [6].

Устойчивостта на стреса във времето се разглежда като дистрес, който има редица негативни ефекти върху цялостното състояние на пациента [16]. Стресът се възприема като активирана масирана условна неспецифична реакция на организма, за да се подготви за подходящо справяне с реална или очаквана заплаха [21]. От физиологична гледна точка, прекомерното производство на кортизол се поддържа за дълъг период, какъвто е случаят при продължителен стрес или хроничен периодичен стрес (дистрес), води до нарушения - разгражда мускулна тъкан, възпрепятства съсирването, отслабва структурата на костите, създава условия за допускане на фрактури, потиска имунните реакции на организма, предизвиква податливост към инфекции и често води до промени в поведението и емоциите.

Допълнително, за успешното функциониране на тялото важна роля имат симпатиковата нервна система и хормоните - епинефрин и норепинефрин, отделяни от надбъбречната жлеза. В краткосрочен план, тази система се активира, за да увеличи сърдечното налягане, помага дишането чрез разширяване на бронхите, помага ирадирането на кръвта към мускулите и сърцето, подпомага снижаване на умората, улеснява преноса на енергийните доставки чрез освобождаване на глюкоза от мускулите, черния дроб и освобождаването на мастни киселини от мастни натрупвания [21]. Физиологичните последствия от освобождаването на катехоламин се обуславят в отговор на тялото да се справи със стреса.

Подобна динамика е изключително адекватна при справянето с временния стрес, но ако действието на стресорите продължи за продължителен период, физиологично увреждане може да се прояви под формата на хипертония, стомашни язви, сърдечна аритмия и други органни дисфункции. Повишеният холестерол и повишеният липопротеин с ниска плътност могат да предразположат организма към развитие на атеросклероза и коронарна недостатъчност.

В поддържащата терапия при пациенти с хронични заболявания от важно значение се явява работата за подобряване на пациентското психично здраве [16]. Това, с което се ангажира практиката за психично здраве, не са адаптивните реакции на пациента към всекидневния стрес, а преди всичко с изследване на влиянието върху индивида на стресови събития, с които не може да се справи. „Обикновено отношението между стреса и способността на определен човек да се справи има по-сложен характер. Дейностите за справяне със стресови ситуации могат да понижат съпротивите срещу болестите, особено ако човек избира неправилния начин за преодоляването на стреса" [5].

Локализацията на контрола има научно доказано значение за редица области, свързани със здравето [4]. Проведено изследване от H. Lapsley и P. Brooks (2006) сред пациенти с ревматоиден артрит, при които се установява външен локус на контрола, се отчита склонност по-бързо да влошават функционирането, по-често да извършват посещения при лекар, което продуцира по-висока цена за лечението на пациента и за здравната система. Друго изследване доказва, че пациентите със средни и изразени нива на вътрешен локус на контрола живеят по-дълго, склонни са да понижават по-лесно равнищата на депресивност и тревожност, по-ефективно и задълго се възстановяват. Пациенти с външна локализация на контрола предпочитат пасивни стратегии за справявне със стреса, демонстрират потребност от оказване на външна помощ. Пациенти с вътрешна локализация на контрола са насочени към ангажиране с дейности, подпомагащи грижата за личното здраве, позитивно преосмисляне на лечението, по-изразена автономност [20].

Дългосрочни грижи

По данни на A Warsi (2004) програмите за самоуправление са широко разпространени, за да помогнат на пациентите да управляват симптомите

и да използват ресурсите за здравеопазване на няколко хронични състояния, но до момента не е направен систематизиран преглед в тази насока за много хронични заболявания [20].

От пациентите се очаква да поемат по-голяма роля в управлението на последващата им грижа. Поради това управлението на грижите се колаборира между пациентите, доставчиците на услуги и здравната система. Сложността на тези колаборации изисква нови модели на грижа. Новите модели трябва да дават възможност на клиничните екипи да създават партньорства с пациенти и семейства, както и с други доставчици, вкл. и на първична медицинска помощ.

Континуумът за дългосрочно лечение и мониторинг е полезна парадигма за планиране и тестване на интервенции, които подобряват клиничните резултати и подобряват качеството на живот на пациента (QOL) [6]. Този по-дългосрочен план налага обсъждане на краткосрочните и дългосрочните цели. Дългосрочната грижа се отнася до три взаимнодопълващи се сфери [1]:

- Персонална система личността (пациента), като съвкупност от социални характеристики култура, ценности, потребности, мотивация и др.
- Интерперсонална система социалната група като хомогенна или хетерогенна съвкупност от личности, обединени от някакъв признак.
- Социална система обществото с неговите динамични здравни потребности и здравни приоритети.

Фигура 3. *Организационна свързаност на компонентите в структурана на дългосрочната грижа*

Дългосрочните грижи включват услуги в специализирани институции, социални услуги и услуги в домашна среда (фиг. 3). В своето разнообразие, Т. Василева и кол. определят групите грижи [3]: формални и неформални; организирани и индивидуални. Формалните грижи са основани на договорни отношения със структури от публичния или частния сектор, предоставяни от професионалисти (медицински сестри). Неформалните грижи се осигуряват от неформални лица роднини, съпрузи, приятели и други. Формалните и неформалните грижи могат да съществуват съвместно, като се допълват, в зависимост от нуждите [1].

WHO предлага международен сравним, стандартизиран и интегриран инструмент за наблюдение, чрез който страните могат да събират, анализират и разпространяват основна информация за незаразните болести – STEPS, който включва [24]:

- въпросници за домакинствата относно социално-демографската информация, аспекти от медицинската история на пациентите, свързани с незаразните болести, рисково поведение, включително употреба на тютюн, консумация на алкохол, нездравословна диета и физическа неактивност;
- физически измервания за оценка на наднорменото тегло и затлъстяването, както и данни за повишено кръвно налягане;
- вземане на проби от кръв и урина за измерване на повишена кръвна захар, холестерол, липиди с висока плътност, нива на натрий и креатинин.

Незадължителните модули на STEPS включват допълнителни теми като нараняване и насилие, сексуално и репродуктивно здраве, психично здраве и суицид, орално здраве и тютюнопушене.

Широкият обхват на инструмента STEPS спомага за подобряване на превенцията на рисковите фактори за незаразните заболявания, управлението на здравните грижи, супервизирането и мониторинга.

Тези инициативи безспорно са необходими. На тяхна основа се идентифицират добри практики и се разработват целенасочени политики и програми. От съществено значение са стратегиите за изготвяне на планове за дългосрочна грижа [7]. План за комплексна дългосрочна грижа, препоръчан от American Institute of Medicine, съдържа:

- резюме на курса на лечението;
- препоръки за последяващо наблюдение;
- управление на късните ефекти;
- стратегии за промоция на здравето.

Планът за дългосрочни грижи трябва да обобщава:

- потенциалните късните ефекти, техните симптоми и лечение,
- препоръки за регулярен скрининг;
- психосоциални ефекти;
- финансови въпроси;
- препоръки за здравословен начин на живот;
- генетична консултация;
- ефективни възможности за превенция;
- референции за последяващи грижи и
- списък на ресурси за поддръжка.

Фактори, които оказват влияние и които се вземат предвид при първоначалната оценка на пациента:

- Общо състояние на болния;
- Възраст;
- Време на откриване на заболяването;
- Вид на заболяването;
- Степен на заболяването;
- Фаза на заболяването;
- Предишен болестен „опит";
- Преминали хоспитализации;
- Степен на самостоятелност;
- Наличие на подкрепяща среда;
- Финасово-икономическа обезпеченост;
- Здравна осигуреност и др.

Често устойчивата фиксация на пациента върху стадия на дезадаптация води до развитие на психосоматични разстройства. Препоръчително е в индивидуалния план за грижи да намерят приложение техники, активиращи факторите за защита: чувство за хумор, ценности във взаимоотношенията, привързаност към социална група или институция, обич и грижа за семейството, усвояване на стратегии за взимане на решения, признание и одобрение от околните, наличие на отговорности и ангажиране със задачи, усвояване на нови умения, разширяване кръга на интересите [8].

В структурираните терапевтични програми е подходящо да се включат тематични тренинги: "преимуществата на болестта", "визуализация на собственото възстановяване", "значение на положителните ментални схеми", "преодоляване на спотаените обиди", "среща с вътрешния наставник", "преодоляване на болката", "система на поддръжка от близките", "умения за релаксация", "физическа активност и предпочитани дейности", "изкуството да се изгради и оформи цел", "как оценяваме значенията на събитията", "право на емоции" "копинг-стратегии за преодоляване на тревожността" и пр. [8].

Непрекъснатият характер на психосоциалната грижа следва пътя от момента на поставяне на диагнозата, по време на лечението, в адаптационния период след лечението до пълното възстановяване на ресурсите, необходими за ежедневния живот. Психосоциалната адаптация към болестния процес и към ежедневния живот след него е дълъг и непрекъснат процес, по време на който всеки пациент се опитва да управлява емоционалния стрес, да решава специфични проблеми, свързани с рака и да изгради умения за справяне или за контрол върху свързани с рака житейски събития, за които са необходими [7].

- Разработване и приемане на адекватна и достъпна концепция за изясняване развитието на социално-психологическите и психосоматичните механизми на дезадаптацията.
- Използване на подходящ и надежден инструментариум за диагностика на девиантната адаптация и общия синдром на дезадаптация при дефинирани нозологични единици.
- Овладяване на психологически технологии за превенция и интервенция, своевременно елиминиране/коригиране на възникнали отклонения в когнитивната, емоционалната и поведенческата сфера чрез методите на психотерапевтичното консултиране.

Мястото и ролята на рехабилтацията в дългосрочната грижа е безспорно. Прилагайки пациент-ориентирания подход, всяка рехабилитационна програма трябва да бъде основана на задълбочена оценка на пациента и да включва мероприятия, съобразени с актуалното му състояние и структурираните рехабилитационни цели. Голяма част от пациентите с хронични неинфекциозни заболявания се нуждаят от поддържаща рехабилитация, която целесъобразно, след щателната комплексна оценка на пациента, следва алгоритъма на обучението, за да се стигне до самостоятелно използване и самоконтрол над двигателната активност и включеност в дейностите от ежедневния живот. Напр. тренировки, обучение и интервенции за самоуправление, насочени към промени в поведението за подобряване на физическото и психологическото състояние и насърчаване на спазването на поведение за подобряване на здравето. Рехабилитационните мероприятия успешно се интегрират с всички други интервенции и могат да се реализират както в специализирани места, така и в домашни условия (по целесъобразност) [19].

Информационната обезпеченост е един от важните принципи при структуриране на плана за дългосрочни грижи. Свързана е с навременното информиране за аспектите на болестния процес както за пациента, така и за неговите близки. Изчерпателната информация касае диагнозата, лечението и управлението на болестните симптоми, страничните ефекти, психическите, физическите и социалните аспекти на функционирането.

САМОУПРАВЛЕНИЕ

Самоуправлението се разглежда като термин, обозначаващ поведенчески интервенции, включително и здравословно поведение. За разлика от здравните специалисти, които определят самоуправлението като структурирано образование, респондентите-пациенти с хронични заболявания, идентифицират самоуправлението като процес, иницииран да доведе до ред в живота им [12]. Проучването установява, че изграждането на чувството за ред през погледа на пациентите, има четири основни направления:

- Разпознаване и наблюдение на границите;
- Мобилизиране на ресурсите;
- Управление на промяната в самостоятелността;
- Балансиране, темпо, планиране и приоритизиране.

В UK са разработени програми с участието на пациенти (напътствани от специалисти) за самоуправление (Self-management programs – SMPs), като напр. програма за експертни пациенти (EPP) [11, 18]. Авторите се позовават на систематичен преглед и мета-анализ, обхващащ близо 7500 пациенти с дългосрочни грижи, които са ползвали такива програми (с участието на здравни специалисти) и които съобщават за подобрения в самоефективността, справяне с депресията, болката, умората, подобряване на самооценката и самоуправлението на когнитивните симптоми. Това голямо рандомизирано контролирано проучване в UK показа подобрения в жизнената енергия, самоефективността и други психосоциални показатели, включително и постигане на икономическа ефективност. Въпреки постигнатите резултати, специалистите от първичната и вторичната грижа не са склонни да се ангажират с процедурите по Expert Patient Program (EPP). Пациентите, включени в EPP смятат, че привличането на здравни специалисти за предоставяне на специфична информация би било полезно и ценно за социалното моделиране [18].

Моделът „Co-Creating Health" (CCH) утвърждава самоуправлението като една от основните цели на здравните услуги, което трябва да бъде вградено в система, включваща опитни пациенти, подготвени клиницисти и гъвкава административна структура.

Самоуправлението като модел за дългосрочна грижа обединява доставчици, които създават партньорства с пациенти и семейства. В публикацията си R. McCorkle и кол. използват модела за хронична грижа като парадигма за онкологичните практики, които могат и дават възможност на пациентите да участват в самоуправлението (self management) [14]. Цел на изследователския колектив е да докаже, че чрез използване на интервенции на самостоятелна грижа и самоуправление, професионалните доставчици на онкологични услуги осигуряват възможност на пациентите и семействата да се грижат за себе си, в партньорство с техните доставчици, през целия континуум на онкологичното заболяване по начин, по който те съвместно определят.

РЕЗУЛТАТИ

Над двадесет страни предоставят версия на SMP от Станфордския университет, която се провежда от преподаватели и продължава да се оценява положително [18]. Тази оценка показа, че съвместно предоставени (непрофесионални и професионални преподаватели) SMPs могат да доведат до значими подобрения във важни резултати, като активиране, развитие на умения за самоуправление и справяне с психологическия стрес при пациенти на дългосрочни грижи. Програмата може да бъде успешно вградена в съществуващата система на грижите при относително ниски разходи и има потенциал да генерира значителни икономии в здравеопазването, ако подобренията във функционирането доведат до намаляване на използваните грижи и услуги [11].

Barlow et al. [9] определят self management като способност на човека да управлява симптомите и последиците от живот с хронично заболяване, включително лечение, физически, социални и промени в начина на живот.

ОБСЪЖДАНЕ

За пациентите с хронично заболяване и преживелите рак пациенти self management е „доживотна присъда" (пак там). Lorig и Holman [13] определят целта на self management като поддържане на здравето в психологически план. За да постигне целта, пред пациента стоят **три задачи**:

- Управление на медицинските аспекти на заболяването;
- Управление на ролите в живота, включително промени в ролите, породени от болестта;
- Управление на психологическите последствия от хроничното заболяване.

K. Lorig и H. Holman представят шест умения за самоуправление [13]: решаване на проблеми, вземане на решения, използване на ресурсите, формиране на партньорство между пациента и доставчиците на здравни, психологически, рехабилитационни и социални услуги, планиране на действия и самоадаптация. Авторите разглеждат проблемите и решенията в насока интегриране на самоуправлението в действащите здравни системи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разпространението на незаразните болести се увеличава непрекъснато в световен мащаб и прогнозите сочат, че до 2020 г. дългосрочните грижи ще се отнасят до почти три четвърти от всички смъртни случаи в световен мащаб. Специалистите, разработващи здравните политики са в подкрепа идеята във всички мерки относно профилактиката, превенцията и дългосрочния мониторинг над хроничните незаразни заболявания активно участие да имат самите пациенти. Във фокуса на плановете и програмите за дългосрочна комплексна грижа заемат самоуправлението и самомониторинга процеси, в които осъзнаването и поемането на лична отговорност се свързват със същността на поддържащата терапия и полезността на здравните, психологическите и социалните услуги.

Структурирането на програма за дългосрочна грижа от медицинския екип с участие на пациентите определя водещата позиция на професионалистите по здравни грижи, които първоначално обучават и напътстват (lay-led) пациентите за изграждане на умения за самоуправление В рамките на практиките има възможност за медицински сестри да поемат допълнителни роли в управлението на хронични заболявания, особено

при подпомагане на пациентите да развиват умения за самоуправление [10].

Необходима е интегрирана и по-всеобхватна стратегия, за да се постигне широко и постоянно подобрение в качеството на дългосрочните грижи за хора с хронични заболявания и преживелите рак в общата здравна и социална практика.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бикова П., М. Димитрова, Г. Чанева, Потребности от грижи за пациенти с хронични заболявания в общата практика, Обща медицина, бр. 2, 2015, с. 32-35.
2. Борисов В., Стратегическият мениджмънт между икономиката и етиката, Здравен мениджмънт, №2, 2006, с. 320.
3. Василева, Т., М. Питтара, С. Янакиева, Е. Атанасова, С. Коева, Място на дългосрочните грижи в здравната система: европейски тенденции и българският опит, Здравна икономика и мениджмънт, 2017, бр. 4 (66), с. 15-21.
4. Рашева, М., Възприемане на контрол и адаптация към хроничното заболяване. Психологически изследвания, 2008, кн.1, с.51-65.
5. Саймънтън К, С. Саймънтън, Дж. Крайтън., Личност, болест, стрес и здраве. Сиела. С., 2009, с. 67.
6. Цветанова К., Цветкова С., Ивова Б., Юлиева Д. Послеоперационная боль - показатель качества жизни в миниинвазивной хирургии. Журнал Евразийский Союз Ученых, 2016, 3 (24): 75-78.
7. Цветкова, С. Предизвикателства и перспективи за качеството на живот на преживелите онкологично заболяване пациенти. Българско списание по психология, 2016, 1-4:215-228.
8. Цветкова, С., Д. Кермова. Акценти в психологично-консултативната работа с постоперативни онкоболни пациенти, В: сборник, УИ ВСУ, 2012, с. 596-602.
9. Barlow J, Wright C, Shaesby J, Turner A. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. Patient Educ. Couns. 2002; 48, 177 187.
10. Harris, M.F and N.A Zwar, Care of patients with chronic disease: the challenge for general practice, Med J Aust , 2007; 187 (2): 104-107.
11. Kennedy, A.,D. Reeves, P. Bower, V. Lee, E. Middleton, - G. Richardson, et al. The effectiveness and cost effectiveness of a national lay led self care support program for patients with long-term conditions: a pragmatic randomised controlled trial. Journal of Epidemiology and Community Health, 2007, 61, pp. 254-261.
12. Kralik D., T. Koch, K. Price, N. Howard, Chronic illness self-management: taking action to create order; Journal of Clinical Nursing, Vol. 13, p. 259-267.
13. Lorig K., Holman H., Self management education: history, definition, outcomes and mechanisms. Annals of Behavioral Medicine, Vol 26(1), 2003, p. 1-7.
14. McCorkle, R., El. Ercolano, M. Lazenby et al., Self-Management: Enabling and Empowering Patients Living With Cancer as a Chronic Illness, Cancer Journal for Clinicians, 2011, (61):5062
15. Noncommunicable diseases country profiles 2018, Geneva: World Health Organization, http://apps.who.int/iris
16. Tsvetkova, S., Social problems in patients with malignant new formations serving as additional distress sources, International Journal Knowledge, Vol. 8/1, p. 199-204
17. Tsvetkova S., Tsvetanova K., Ivanova I., Tomov Sl., Dimitrov T. Changes in emotional in women with carcinoma of the mammary gland. Scripta Scientifica Medica, vol. 48, No. 4, 2016, p. 34-42
18. Turner, A., .J. K. Anderson, L. M. Wallace, Cl. Bourne, An evaluation of a self-management program for patients with long-term conditions, Patient Education and Counseling, 2015, 98:213219
19. Vogelmeier, C.F., G. J. Criner, F.J. Martinez et al., Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2017, Vol. 195, (5):557-582
20. Warsi, A.B; P.S. Wang, M.P. LaValley, J.Avorn, D. H. Solomon, (2004). Self-management Education Programs in Chronic Disease. A Systematic Review and Methodological Critique of the Literature, Intern MED, Vol. 164, 9/23, p. 1641-1649
21. Wolberg, L., The Technique of Psychotherapy. Stress and its Management, International Psychotherapy Institute, 2013, p. 1787-1802
22. https://gateway.euro.who.int/en/themes/noncommunicable-diseases/
23. https://ec.europa.eu/health/sites/health _bulgarian.pdf
24. https://www.who.int/ncd_surveillance/en/steps_framework _dec03.pdf

ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ЙОНИЗИРАЩАТА РАДИАЦИЯ ВЪРХУ ЖИВИТЕ СИСТЕМИ НА КЛЕТЪЧНО, ТЪКАННО И ОРГАНИЗМЕНО НИВО. ГЕНЕТИЧНИ УВРЕЖДАНИЯ. НАМАЛЯВАНЕ НА ВЪЗДЕЙСТВИЕТО НА ЙОНИЗИРАЩАТА РАДИАЦИЯ. РАДИОПРОТЕКТОРИ

Галина Рачева, Милена Йончева, Пламен Петрунов

Научноизследователска лаборатория по радиационна защита и радиобиология – Военномедицинска академия, София

EFFECTS OF THE IONIZING RADIATION TO THE LIVING SYSTEMS ON CELLULAR, TISSUE AND ORGANISM LEVEL. GENETIC DAMAGE. DECREASE OF THE IONIZING RADIATION EFFECTS. RADIOPROTECTORS

Galina Racheva, Milena Yonceva, Plamen Petrunov

Scientific Laboratory of Radiation Protection and Radiobiology – Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Въздействието на йонизиращата радиация върху живите системи на клетъчно, тъканно и организмено ниво е пряко свързано с оксидативния стрес, който е причина за възникване на тежки увреждания на клетъчно и субклетъчно ниво. Всички живи организми съществуват, размножават се и се развиват в среда на лъчения – от високоенергетични гама-кванти до нискочестотни вълни. Източниците на радиация, действащи върху биологични обекти и в частност върху човешкия организъм, могат да бъдат извън облъчваните биологични обекти или инкорпорирани вътре в тях. В първия случай радиационното облъчване е външно, а във втория – вътрешно. Инкорпорирането на радионуклидите може да се осъществи, чрез вдишване на въздух, съдържащ радиоактивни аерозоли или чрез прием на храни и течности, в които има радионуклиди.

Йонизацията и възбуждането на атоми и/или молекули в биологична среда предизвиква структурни промени на молекули и на по-големи структурни елементи, разкъсване на химични връзки, образуване на нови ковалентни връзки, разпадане на химични структури и формиране на нови. Йонизираните атоми и/или молекули образуват свободни радикали (реактивни кислородни видове), които са химически реактивоспособни и йонизират други атоми и/или молекули. Когато този процес се осъществи във водна среда (основната среда за протичане на всички жизнени процеси в организма) се формират – H•, HO• и H_2O_2 като резултат от радиолиза на водата (активни форми на кислорода, АФК). АФК индуцират каскада от процеси, които водят до увреждане на ДНК (единични или двойноверижни разкъсвания, замяна на бази, възникване на нетипични химични взаимодействия), изменения на аминокиселини, протеини и ензими. В резултат на двойноверижни разкъсвания в молекулите на ДНК се получават хромозомни аберации (транслокации, делеции, инсерции, инверсии). Някои от получените в клетката изменения могат да бъдат обратими и поправими, други – необратими и фатални. Когато се засяга генетичният материал се включват сложни репарационни механизми, които да отстранят или намалят степента на увреждане на ДНК молекулата. В резултат настъпват биохимични изменения, които могат да засегнат и да поразят важни субклетъчни структури, което да доведе до клетъчна смърт или до туморна трансформация. Увреждането на клетки вследствие на цялата съвкупност от влияещи фактори не е равносилно на лъчево поражение. Живият организъм притежава способност да разпознава увредени клетки, като чуждо тяло и с помощта на имунната система да

ги елиминира. При облъчване с погълнатата доза над праговата (1 Gy) или продължително облъчване с ниски дози радиация и висока обща погълнатата доза, съществува риск от развитие на радиационно поражение. Радиационните поражения биват два основни типа – нестохастични ефекти (остър радиационен синдром, радиационна катаракта, кожна еритема), появяващи се след еднократно облъчване с високи дози радиация (остър радиационен синдром над еднократна доза 1 Gy) и стохастични ефекти, които се развиват след определен период от време, в резултат на дълготрайно облъчване с по-ниски дози йонизираща радиация (злокачествени тумори). Следователно биологичните ефекти от облъчването са следствие от поредица химични и физични процеси, протичащи в резултат на облъчване на организма. Биологичното действие на йонизиращата радиация е резултат от физични процеси (йонизация и възбуждане на атоми и/или молекули), химични процеси, инициран от механичното и физико-химично повлияване на химичната структура на биологичните молекули, опосредствено водещи до цялостен биологичен ефект върху клетки, тъкани, органи и целия организъм.

Възможно е като, резултат на различни външни въздействия, в клетките и тъканите да се създадат условия, които да повлияват на степента на лъчевите увреждания и по този начин да се повиши или понижи радиочувствителността на облъчения организъм. Радиопротекторите представляват химични съединения, които имат защитно (протективно) действие срещу вредното въздействие на йонизиращата радиация. Тези вещества намаляват ефективността на радиационното въздействие. Описаните в литературата радиопротектори са много и се различават по химична структура, терапевтично действие и метаболитна активност.

Целта на настоящият обзор е да се разгледа въздействието на йонизиращата радиация върху живите системи и да се анализират ефектите, степента на увреждане и възможността за намаляване на нейното вредното въздействие от химични съединения с радиопротективно действие.

Ключови думи: *йонизираща радиация, биологични ефекти, генетични увреждания, радиопротектор*

SUMMARY

The effect of the ionizing radiation action on the living systems at the cellular, tissue, and organismal levels is directly related to the oxidative stress, which causes severe damage at the cellular and sub cellular structures. All living organisms exist, reproduce and develop in the environment of radiation – from high-energy gamma rays to low-frequency waves. The sources of the radiation that effect the biological objects, and especially the human body, could be applied outside or to be incorporated within them. The first is external and the second is internal radiation. The incorporation of the radio nuclides could be accomplished by inhalation of air, containing radioactive aerosols or by ingestion of food and liquid containing radio nuclides.

The ionization and excitation of atoms and / or molecules in the biological environment causes structural changes in molecules and larger structural elements, such as breaking of chemical bonds, forming new covalent bonds, destruction of chemical structures, and forming new ones. Ionized atoms and / or molecules form free radicals (reactive oxygen species) that are high chemically reactive and ionize other atoms and / or molecules. When this process takes place in the water (the basic environment for all living processes in the body), H•, HO• and H_2O_2 are formed as a result of water radiolysis (reactive oxygen species, ROS). ROS induce a cascade of processes that lead to DNA damage (single or double stranded breaks, replacement of bases, occurrence of atypical chemical interactions), alterations of amino acids, proteins and enzymes. Chromosomal aberrations (translocations, deletions, insertions, inversions) result from double-stranded breaks in the DNA molecules. Some of those changes can be reversible and repairable, others – irreversible and fatal. When genetic material is affected, complex repair mechanisms are involved to remove or reduce the degree of damage of the DNA. As a result, biochemical changes occur that can affect and damage important sub cellular structures, leading to cell death or tumor transformation. Cellular damage due to the entire set of influencing factors is not equivalent to radiation damage. The living organism has the ability to recognize damaged cells, as a foreign body, and with the help of the immune system to eliminate them. The irradiation with effective dose above the threshold (1 Gy) or prolonged irradiation with low radiation doses and high total effective dose, persist a risk of radiation damage. Radiation lesions are two main types: Non-stochastic effects (acute radiation syndrome, radiation cataracts, skin erythema) that occur after single exposure with high effective dose of radiation (threshold of 1 Gy). Stochastic effects that could develop, as a result of long-term irradiation with low doses of ionizing radiation (malignant tumors). Therefore, the biological effects of irradiation are result of many chemical and physical processes initiated by the irradiation of the body. The biological action of the ionizing radiation is the result of physical processes (ionization and excitation of atoms and / or molecules) and chemical processes, which indirectly lead to an overall biological effect on the cells, tissues, organs and the whole organism.

As a result of various external influences, conditions can be created in the cells and tissues that affect the degree of radiation damage, and thus increase or decrease the radiosensitivity of the irradiated organism. Radio protectors are compounds that have a protective (protective) effect against the harmful effects of ionizing radiation. These substances reduce the effectiveness of radiation exposure. The radio protectors described in the literature are numerous and differ in chemical structure, therapeutic activity and metabolic activity.

The purpose of this review is to examine the effect of ionizing radiation on living systems and to analyze the effects, extent of damage and the possibility of reducing its harmful effects by compounds with radio protective effects.

Keywords: *ionizing radiation, biological effects of ionizing radiation, genetic injuries, radio protector*

ВЪВЕДЕНИЕ

Всички живи организми съществуват, размножават се и се развиват в среда на лъчения – от високоенергетични гама-кванти до нискочестотни вълни. Тези излъчвания за биосферата и Земята са източник на енергия, начин за получаване на информация, важен фактор за изменчивост на средата. Биологичните ефекти от облъчването са следствие от поредица химични и физични процеси, протичащи в резултат на облъчване на организма. Биологичното действие на йонизиращата радиация е резултат от физични процеси (йонизация и възбуждане на атоми и/или молекули), химични процеси, инициран от механичното и физико-химично повлияване на химичната структура на биологичните молекули, опосредствено водещи до цялостен биологичен ефект върху клетки, тъкани, органи и целия организъм [1].

ЦЕЛ

Целта на настоящият обзор е да се разгледа въздействието на йонизиращата радиация върху живите системи и да се анализират ефектите, степента на увреждане и възможността за намаляване на нейното вредно въздействие от химични съединения с радиопротективно действие.

Биологичното действие на йонизиращата радиация е резултат от комбинация на различни фактори, водещи до цялостен биологичен ефект [2]. Увреждането на клетки вследствие на действие на ЙР не е равносилно на действително лъчево увреждане. Когато пораженията на клетъчно и субклетъчно ниво водят до функционални и морфологични нарушения в групи клетки, тъкани, органи, системи и в организма като цяло, тогава настъпва радиационно поражение [3].

Радиобиологията се занимава с изучаване на закономерностите и механизмите на действие на йонизиращата радиация върху живите системи. Основна задача е да се изясни какво става на всеки стадий от развитието на лъчевото поражение, като се започне от първичния пренос на енергия върху атомите и молекулите и се стигне до крайния ефект, избран за критерий [4]. По правилото на Бергоние и Трибондо йонизиращата радиация оказва толкова по-силно влияние върху клетките, колкото по-висок е клетъчният митотичен индекс и по-слабо е оформена клетъчната морфологична и функционална диференциация [5].

В основата на първичните радиационно-химични изменения на молекулите съществуват два основни механизма на действие на йонизиращата радиация:

– Пряко действие на йонизиращата радиация – молекулата се изменя при директно преминаване на електрони през нея.

– Непряко действие на йонизиращата радиация - прицелната молекула не поглъща непосредствено енергията от облъчването, а я получава косвено чрез предаване от друга молекула.

При облъчване на воден разтвор, където съотношението на разтворителя и разтвореното вещество е много голяма величина, основната част от погълнатата енергия на йонизиращата радиация ще се реализира на нивото на водните молекули. При това ще се образуват активни продукти от H_2O, като разтворените молекули ще бъдат допълнително увредени и от тях. Погълнатата от водните молекули енергия може да бъде предадена чрез дифузия на някакви активни продукти, получени в резултат на действието на йонизиращата радиация [6].

Радиолиза на водата: При поглъщане на енергията на гама-лъчите от водните молекули протичат процеси на възбуждане, свръхвъзбуждане и йонизация, които, водят до образуване на свръхвъзбудени молекули. Доказана е конкуренцията между два пътя за превръщане на свръхвъзбудени молекули [7]:

– Дисоциация: $H_2O \rightarrow H_2O^* \rightarrow \bullet H + \bullet OH$

– Автойонизация: $H_2O \rightarrow H_2O\bullet \rightarrow H_2O^+ + e^-$

Свободните радикали индуцират промени в молекулите на ДНК в резултат на едноверижни и двойноверижни разкъсвания, под формата на замяна на бази, хромозомни аберации (инсерция, делеция, инверсия, транслокация), генни амплификации, формиране на микронуклеуси и геномна нестабилност. Изследвания доказват, че дори ниски дози йонизираща радиация причиняват увреждане в геномната ДНК [8].

Огъване на фосфатните връзки или разрушаване на дезоксирибоза може да предизвика единично или двойно разкъсване на веригата на ДНК. Двойното разкъсване на ДНК може да се случи при комбиниране на две съседни единични разкъсвания, предизвикани самостоятелно или при преминаване на йонизиращата частица през веригата на ДНК. Йонизиращите частици (протони, неутрони, тежки йони) са с висока плътност на йонизация (предизвикват повече йонизационни събития на единица разстояние по своя пробег). При облъчване с тях се получават двойно-верижни разкъсвания в ДНК с голяма честота. При останалите лъчения (каквито са гама-лъчите, електроните, рентгеновите лъчи) съотношението на единичните към двойните разкъсвания на ДНК е 20:1. Йонизиращи лъчения с директно йонизиращо въздействие, каквито са ускорените частици, могат да предизвикат образуване на радикали в базите на ДНК тимин и гуанин (по-рядко в аденин-цитозин). При индиректно

действие на йонизиращите лъчения се увреждат хидроксилните радикали на тимин и гуанин. Азотните бази се променят и се изгубват. Лъчечувствителността на базите е както следва: най-лъчечувствителен е тимин, следван от цитозин, аденин, гуанин. Ако до следващото делене промените в базите не се възстановят, те се предават в дъщерните клетки. Като резултат измененията в ДНК могат да причинят инициация на апоптозно сигнализиране, водещо да клетъчна смърт, или активация на някои прото-онкогени и/или инактивация на някои туморсупресорни гени, което насочва клетката към активна пролиферация [10].

Формирането на активни форми на кислорода (АФК) в туморни клетки е многократно повишено и е пряко свързано с тяхното въздействие. Регулацията на генната експресия посредством антиоксиданти е обещаващ терапевтичен подход. Няколко антиканцерогенни агенти показаха, че инхибират АФК-продукцията и щетите от окислението на ДНК, възпрепятсвайки канцерогенезата [11].

Апоптозата и активната пролиферация са два противоположни процеса и АФК играят ключова роля в тях [12]. Данни, че апоптозата може да бъде индуцирана от АФК, са доказани при изследвания, в които медиатори на апоптозата идуцират вътреклетъчна продукция на АФК или се инхибират от добавяне на антиоксиданти. Макар, че механизмът е все още спорен, като критични фактори са предложени редокс състоянието и/или водородният пероксид [13]. За АФК се счита, че допринасят за канцерогенезата, чрез интерференция със сигнални каскадни системи, включващи: ядрен транскрипционен фактор kappa B (NFkB), активиран протеин-1 (AP-1), фосфолипаза A2, митоген-активирани протеинкинази (MAPKs) и c-Jun-киназа [14]. Клетките реагират бързо на редокс дисбаланса посредством разнообразни биологични отговори, включващи спиране на клетъчния растеж, генна транскрипция, инициация на пътища за сигнална трансдукция и репарация на увредената ДНК. Тези ранни събития определят, дали клетката ще некротизира, остарее, премине към апоптоза или ще оцелее и пролиферира [15].

В процеса на апоптоза първоначалното стрес-индуцирано увреждане не убива клетките директно. Задейства се апоптозна сигнална система, която насочва клетката към клетъчна смърт. Апоптозната клетъчна смърт се характеризира като контролирано самолизиране на клетката. Това я отличава от некрозата, която не е естествен процес на клетъчна смърт. Апоптозата се характеризира с морфологични и биохимични особености, като кондензация на хроматина, издуване на мембранната повърхност, олигонуклеозомална ДНК-фрагментация и накрая разпадане на клетката на серии от по-малки части (мембранно-гранични фрагменти). Наричат се апоптозни тела и в повечето тъкани се фагоцитират от съседни клетки. Апоптозата може да бъде инициирана от разнообразни стимули, включително хипертермия, отделяне на растежен фактор или хормон, глюкокортикоиди, оксиданти, йонизираща радиация и различни класове хемотерапевтични агенти. Клетъчната жизнеспособност зависи от типа на стреса, който е упражнен. Следва апоптотичен сигнал, клетките претърпяват постепенна липидна пероксидация. По този начин АФК и оксидативното увреждане са свързани с началото на апоптозата [16]. Bcl-2-прото-онкогенът има способността, при определени условия, да блокира апоптозната клетъчна смърт. Освен това, механизмът предполага, че Bcl-2 регулира антиоксидантните пътища за обезвреждането на свободно радикалните продукти. Протеинът Bcl-2 предпазва от апоптоза, блокирайки освобождаването на цитохром C (предотвратявайки супероксидна продукция, когато има голяма експресия) и има антиоксидантна активност [17].

В резултат на различни външни въздействия, чрез въвеждане на различни химични съединения в облъчваните системи, е възможно в клетките и тъканите да се създадат условия, които да повлияват на степента на лъчевите увреждания и по този начин да повишат или понижат радиочувствителността на облъчения организъм. Описаните в литературата радиопротектори са много и се различават по химична структура, терапевтично действие и метаболитна активност. Радиопротекторите представляват химични съединения, които имат защитно (протективно) действие срещу вредното въздействие на йонизиращата радиация. Тези вещества намаляват ефективността на радиационното въздействие. Формирането на АФК, в резултат от йонизиращо лъчение, се счита за важен определящ фактор за клетъчни увреждания [18].

Активацията на друг важен за съдбата на клетката ген – p53(TP53) индуцира или арест на клетъчния цикъл в G1-фаза или апоптоза. Ген p53 е определян като пазител на генома, което означава, че осигурява геномна стабилност [19]. Ген p21 е критичен регулационен пункт по време на p53-медиирания отговор за ДНК увреждане. Туморсупресорният ген p53 (TP53) е много важен фактор за предпазване на клетката от малигнена трансформация. В отговор на йонизиращата радиация актививране на ген p53 може да индуцира апоптоза или арест на клетъчния цикъл и включване на механизмите на репарация на ДНК. Важната регулаторна роля на тумор-супресорния протеин p53 е резултат от неговите уникални биохимични свойства.Той е ядрен фосфорилиран протеин, съдържащ три основни домена: N-терминален домен, централен еволюционно консервативен ДНК-свързващ домен и C-терминален домен. Богат на пролин домен в p53 е важен за приемане на първоначални сигнали и инициириане на апоптозата. Най-много мутации в ген p53 на туморни клетки се наблюдават в консервативния, централен ДНК-свързващ домен [20].

Протеинът P53 притежава капацитет да активира или подтиска генната транскрипция в отговор на генотоксичен стрес. Протеин P53 е краткоживущ и

може да бъде стабилизиран и активиран под въздействието на голям брой стресови фактори. Биохимичната функция на протеин p53, която може да обясни ефективността му е специфична транскрипционна активност, чрез която свързва определен участък от геномната ДНК [21]. Мутантен p53 ген се наблюдава често в човешки, туморни клетки на различни видове злокачествени тумори. Повече от 50% от злокачествените тумори имат мутация в този ген. Мутантния ген p53 ген вероятно блокира функционирането на нативния, див тип p53-ген и насочва клетката към активна пролиферация [22].

Йонизиращата радиация индуцира различни ДНК лезии, включително едно- и двойно-верижни разкъсвания, разрушаване на бази и захарни остатъци. Най-опасни за клетката са двойно-верижните разкъсвания. Клетките могат да се адаптират към малки увреждания в ДНК, чрез репарация, но едно двойно-верижно разкъсване може да се окаже от съществено значение за клетъчната смърт [23]. Двойно-верижните разкъсвания се считат за типични, за действие на йонизиращата радиация, ДНК увреждания. Като отговор на възникналото ДНК увреждане в местата на регулация на клетъчния цикъл се активира сигнално-трансдукционна каскада, която включва сензорни, трансдюсерни и ефекторни молекули [24]. Сензорните молекули разпознават увреждането и вероятно се свързват директно в мястото на увреждане на ДНК чрез група от белтъци. Трансдюсерните молекули представляват down-stream сигнални белтъчни молекули, които включват кинази, способни да фосфорилират таргетните белтъци (ефекторни кинази – при бозайници CHK1/CHK2). Най-добре изучените отговори на ефекторните молекули към ДНК-увреждането са арест на клетъчния цикъл, включване на репарационни механизми за поправка на увреждането и апоптоза. В многоклетъчните организми, отговорът към ДНК-увреждането, включващ P53 тумор-супресорния протеин е много по-сложен и комплексен [25].

В клетките на бозайниците контролните места на клетъчния цикъл са локализирани в G1 и G2 фази. Един от отговорите на клетките срещу действието на йонизиращата радиация е индукция на G1 и G2 арест на клетъчния цикъл или забавяне на S-фазата. Експресията на ген p53 се повишава в резултат на действието на ДНК-увреждащата йонизираща радиация, като в мястото на регулация на клетъчния цикъл G1, контролът се осъществява от експресията p53-зависими инхибитори и се изразява в предпазване от репликация на увредената ДНК. Контролът в мястото на регулация на клетъчния цикъл G2 в клетки на бозайници е p53-зависим, но механизмът на регулация още не е съвсем изяснен. В резултат на този контролиран процес, след въздействие на йонизираща радиация, клетките могат да бъдат насочени към клетъчна смърт (апоптоза) [26].

В практиката се използват много биологични маркери, като индикатори за облъчване с йонизиращо лъчение. Маркерите, базирани на хромозомни промени или генни мутации са подходящи за количествено определяне на увреждането. Двойно-верижните разкъсвания могат да доведат до формиране на стабилни хромозомни аберации, геномна нестабилност и канцерогенеза. Точното отчитане на броя на двойно-верижните разкъсвания се осъществява с помощта на γ-H2AX анализ. [27] H2A е семейство консервативни, хистонни белтъци с представители: H2A1-H2A2, H2AZ и H2AX. H2AX е хетероморфна изо-форма на H2A и се съдържа в клетките и тъканите на бозайниците в различен процент, между 2-25% [28]. H2AX е високо консервативен белтък и съдържа отличителен C-краен домен [29]. Подобно на останалите хистонни белтъци H2AX може да претърпява фосфорилиране, ацетилиране и убиквитиниране и да участва в клетъчната регулация. Хистон H2AX е свързан с репарацията на ДНК, участва в регулация на клетъчното делене и в имунорецепторното превръщане и предаване на сигнала. Въз основа на важните функции, които изпълнява в клетката е установено, че H2AX е основен участник в процеса на туморогенеза, като причинява геномна нестабилност в човешки клетки [30]. Фосфорилиране на серинов остатък Ser-139 локализиран на четири аминокиселини преди COOH-край е уникално събитие, резултат от облъчване с ЙЛ или действие с друг вреден агент, увреждащ ДНК. Фосфорилирането на H2AX е в еволюционно-консервативния домен [31]. Фосфорилирането на H2AX в резултат на действие на йонизираща радиация е медиирано от специфичен ATM мутантен белтък. Когато е резултат от репликационен стрес процесът е медииран от ATR белтъци, при хипертоничен стрес и ДНК фрагментация е медииран от ДНК-свързани протеин кинази [32] H2AX е необходим за разпознаване и поправка на двойно-верижни разкъсвания в ДНК. Той е масово фосфорилиран в хроматин обкръжаващо двойно-верижното скъсване, което е доказателство, че процесът на фосфорилиране на H2AX се индуцира като отговор на възникнало двойно-верижно ДНК-разкъсване [33]. Молекулите на H2AX бързо се фосфорилират след облъчване на клетките с йонизираща радиация. Максималното количество фосфорилирани H2AX молекули може да достигне от няколко стотин до няколко хиляди за едно двойно-верижно разкъсване в ДНК [34] Процесът на фосфорилиране на H2AX-молекули е свързан с процеса на апоптоза на клетката. Инициране на ДНК-фрагментация по време на апоптозата индуцира двойно-верижни разкъсвания, които стимулират формиране на γ-H2AX. Затова наличие на γ-H2AX се отчита от момента, в който се получат двойно-верижни разкъсвания в ДНК. Индиректен ефект от апоптозата е локализиране на γ-H2AX в теломерите, което води до загуба на нормалната теломерна функция. Молекули γ-H2AX се откриват винаги на места с двойно-верижни разкъсвания в ДНК, без значение от техния произход. Затова фосфорилирането на

H2AX се счита за доказан биомаркер за наличие на двойно-верижно разкъсване в ДНК [35].

Веществата, които имат протективна способност могат да бъдат класифицирани в три основни групи:

– Радиопротектори – включват вещества с антиоксидантна активност. В тази група спадат голям брой химични съединения, различаващи се по химична структура, биологична и метаболитна активност [36]. Радиопротекторите, съдържащи сулфхидрилна група са обект на изследване и анализиране. От представителите на тази група радиопротектори вниманието на учените е насочено основно към цистеин и негови аналози. Резултати от различни проучвания доказват, че най-ефективни радиопротектори, представители на тази група, са химични съединения, съдържащи сулфхидрилна група в единия край и амино група в другия край на въглеродна верига, състояща се от два или три въглеродни атома. Изолирани са голям брой химични съединения от този вид, като повечето от тях са нестабилни и силно токсични за клетките [37]. Известни са и други антиоксиданти като витамин А, С и Е, които имат добра радиопротективна способност, защото намаляват ефективно въздействието на оксидативния стрес [38]. Мелатонин е друг пример за антиоксидант с радиопротективно действие, като ефективно намалява хромозомните аберации и формиране на микронуклеуси в облъчени миши костно-мозъчни клетки.

– Адаптогени – тази група вещества включва миело-, ентеро- и церебро-протектори. Адаптогените действат като стимулатори на радиорезистентността на клетките. Те са естествени протектори, които имат протективно въздействие при ниски дози йонизираща радиация. Изолирани са от природни източници (растителни и животински клетки) и имат ниска цитотоксичност. Те могат да оказват влияние върху регулаторните механизми на клетките или върху имунната система на целия облъчен организъм [39].

– Абсорбенти – предпазват организмите от вътрешно облъчване с радионуклиди. В тази грпа се включват лекарства, които предпазват от инкорпориране на радиоактивни вещества в тъкани и органи.

Описаните в литературата радиопротектори са много и се различават по химична структура, терапевтично действие и метаболитна активност. Основно изискване към радиопротектора е да бъде нетоксичен, когато е приложен в ефективна за радиопротекция концентрация.

Механизмът на действие на всички радиопротектори е различен и може да бъде например:

– подтискане на образуване на нови свободни радикали;

– обезвреждане на свободни радикали, образувани в резултат на радиационно-индуциран оксидативен стрес;

– стабилизиране на важни клетъчни структури;

– стимулиране на системите за репарация и възстановителните процеси.

Химичната или биохимична консумация на кислород, може да доведе до клетъчна или тъканна хипоксия. Този може да бъде един от механизмите на действие на химичните съединения, съдържащи сулфхидрилна група (RSH). Метални йони, като Fe3+ могат да катализират тази реакция.

$$2RSH + 2O_2 \longrightarrow RSSR + H_2O_2 + O_2$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изследвания за радиопротективното действие на различни вещества изясни до известна степен механизма им на действие. Повечето от изследваните вещества се оказват неподходящи за използване в клиничната практика. Високата токсичност на веществата в ефективна концентрация е основната причина да не могат да бъдат включени в превантивна или терапевтична схема.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Vasantha Pattabhi et al, “Biophysics”, publisher: Kluwer Academic Publishers, ISBN: 9781402002182, chapter “Energy Pathways in Biology”, January 2002;
2. Ganesh C. Jagetia, “Radioprotective Potential of Plants and Herbs against the Effects of Ionizing Radiation”, Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 2007, Volume 40, Issue 2, Pages 74-81, 2007;
3. Monje, Michelle L.; Palmer, Theo, “Radiation injury and neurogenesis”, Current Opinion in Neurology: April 2003 - Volume 16 - Issue 2 - p 129-134;
4. David G Kirsch,[1] Max Diehn et al, “The future of radiobiology”, JNCI, 2018 Apr; 110(4): p.329340;
5. Vogin G, Foray N. “The law of Bergonié and Tribondeau: a nice formula for a first approximation.” International journal of radiation biology. 89 (1): 2-8 (2013);
6. Omar Desouky et al, “Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation”, Journal of Radiation Research and Applied Sciences, volume 8, Issue 2, April 2015, Pages 247-254;
7. C.A. Waldren “Classical radiation biology dogma, bystander effects and paradigm shift”, Human & Experimental Toxicology, 23 (2004), pp. 95-100;
8. Pavel Rossner Jr., Andrea Rossnerova, Radim J.Sram, “Oxidative stress and chromosomal aberrations in an environmentally exposed population.”, Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, volume 707, Issues 12, 10 February 2011, Pages 34-41
9. Edouard I. Azzam, Jean-Paul Jay-Gerin, Debkumar Pain, “Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury”, Cancer Letters, Volume 327, Issues 12, 2012, pp. 48-60;
10. Hideyuki Tominaga ; Seiji Kodama, “Involvement of Reactive Oxygen Species (ROS) in the Induction of Genetic Instability by Radiation”, Journal of Radiation Research (Volume: 45 , Issue: 2 , June 2004), p. 181-188;
11. H.-U. Simon, A. Haj-Yehia Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction, Apoptosis, volume 5, p. 415418 (2000);
12. J.M. Matйs, “Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology”, Toxicology, Volume 153, Issues 13, 16 November 2000, Pages 83-104;
13. Yong Son, Yong-Kwan Cheong et al, “Mitogen-Activated Protein Kinases and Reactive Oxygen Species: How Can ROS Activate MAPK Pathways?”, Journal of Signal Transduction, Volume 2011, Article ID 792639, 6 pages;

14. E. K. Kim and E. J. Choi, “Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases,” Biochimica et Biophysica Acta, vol. 1802, no. 4, pp. 396405, 2010;
15. Aimee L.Edinger & Craig BThompson, “Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy” Current opinion in cell biology, Volume 16, Issue 6, December 2004, Pages 663-669;
16. Waris G., Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. Journal of Carcinogenesis. 2006. 5:14, 18.13.
17. Venkatachalam, S. R.; Chattopadhyay, S. et al, “Natural Radioprotective Agents: An Overview”, Current Organic Chemistry, Volume 9, Number 4, 2005, pp. 389-404(16)
18. Dianavan Heemst, Simon P.Mooijaart et al., “Variation in the human TP53 gene affects old age survival and cancer mortality”, Experimental Gerontology Volume 40, Issues 12, January February 2005, Pages 11-15;
19. Daniel W.Nebert, “Transcription factors and cancer: an overview”, Toxicology, Volumes 181182, 27 December 2002, Pages 131-141;
20. Freed-Pastor WA, Prives C. “Mutant p53: one name, many proteins.”, Genes Dev (2012) 26(12):126886.;
21. Reshma Vijayakumaran et al., “Regulation of Mutant p53 Protein Expression”, Front. Oncol., 17 December 2015;
22. Rich T., Allen R., Wyllie A. Defying death after DNA damage, Nature. 12 October 2000. 407: 777-783;
23. Kum Kum Khanna & Stephen P. Jackson, “DNA double-strand breaks: signalling, repair and the cancer connection”, Nature Genetics volume 27, p. 247254(2001);
24. Yi-Hung Ou, Pei-Han Chung et al., “p53 C-Terminal Phosphorylation by CHK1 and CHK2 Participates in the Regulation of DNA-Damage-induced C-Terminal Acetylation”, Molecular Biology of the Cell Vol. 16, 16841695, April 2005;
25. Bijaya K Nayak and Gokul M Das, “Stabilization of p53 and transactivation of its target genes in response to replication blockade”, Oncogene (2002) 21, 7226 - 7229;
26. Alesia Ivashkevich, Christophe E. Redon et al, “Use of the r-H2AX assay to monitor DNA damage and repair in translational cancer research”, Cancer Letters, Volume 327, Issues 12, 31 December 2012, Pages 123-133;
27. Ausio, Abbott, The Many Tales of a Tail: Carboxyl-Terminal Tail Heterogeneity Specializes Histone H2A Variants for Defined Chromatin Function, Biochemistry, 2002, 41 (19), p: 59455949;
28. David Miguel Susano Pinto, Andrew Flaus, “Structure and Function of Histone H2AX”, Genome Stability and Human Diseases, SCBI, volume 50, pp 55-78, 2010.
29. Linda J. Kuo and Li-Xi Yang, “r-H2AX - A Novel Biomarker for DNA Double-strand Breaks”, In vivo, May-June 2008 vol. 22 no. 3, p. 305-310.
30. Xuan Huang, H. Dorota Halicka, Zbigniew Darzynkiewicz, “Detection of Histone H2AX Phosphorylation on Ser139 as an Indicator of DNA Damage (DNA DoubleStrand Breaks)” Current protocols, Volume 30, Issue 1, Pages: 6.3.1-6.0.2, October 2004.
31. Stiff T., Walker S., Cerosaletti K. et al. ATRdependent phosphorylation and activation of ATM in response to UV treatment or replication fork stalling, The EMBO Journal. 2006. 25: 5775-5782.
32. Riballo E., Кьhne M., Rief N. et al. A Pathway of Double-Strand Break Rejoining Dependent upon ATM, Artemis, and Proteins Locating to r-H2AX Foci, Molecular Cell, Volume 16, Issue 5, 3 December 2004, Pages 715% 7—0+7—724.
33. Balajee A., Geard Ch., Replication protein A and r-H2AX foci assembly is triggered by cellular response to DNA double-strand breaks, Experimental Cell Research, Volume 300, Issue 2, 1 November 2004, Pages 320334.
34. Jeffrey Fillingham, Michael-Christopher Keogh, Nevan J. Krogan, “rH2AX and its role in DNA double-strand break repair”, Biochemistry and Cell Biology, 2006, Vol. 84, No. 4 : pp. 568-577.
35. Joseph F. Weiss & Michael R. Landauer, “Radioprotection by Antioxidants”, Annals of the New York Academy of Sciences 899(1), p.:44 - 60, January 2006.
36. Deborah Citrin, Ana P. Cotrim et al., “Radioprotectors and Mitigators of Radiation-Induced Normal Tissue Injury.”, Oncologist. 2010 Apr; 15(4): 360371.
37. Konopacka M. and Rzeszowska-Wolny J. Antioxidant vitamins C, E and beta-carotene reduce DNA damage before as well as after gamma-ray irradiation of human lymphocytes in vitro. Mutat. Res. 2001. 491: 17.
38. Vinod S Pawar & Hugar Shivakumar, “A current status of adaptogens: natural remedy to stress.” Asian Pacific Journal of Tropical Disease, volume 2, Supplement 1, 2012, p.: S480-S490.

ФОСФОРОРГАНИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ И ОКСИДАТИВЕН СТРЕС

Иван Съмналиев, Ахмед Неджиб

Лаборатория по военна токсикология, Катедра "Медицина на бедствените ситуации" – Военномедицинска академия, София

ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS AND OXIDATIVE STRESS

Ivan Samnaliev, Ahmed Nedzhib

Laboratory of Military Toxicology, Department of Disaster Medicine – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

От десетилетия фосфорорганичните съединения под формата на пестициди и инсектициди намират широко приложение в селското стопанство за борба с вредителите. Ползата от тях е известна, но за съжаление всяка година те са причина и за голям брой фатални интоксикации. Етиологията и патогенезата на острите отравяния с фосфорорганични съединения са изучени детайлно също както и клиничните прояви при експозиция към тях. Тежките форми на интоксикация, които не са последвани от адекватно антидотно лечение водят до гърчове, дихателна недостатъчност от периферен и централен произход, кома и смърт. При приложено лечение шансът за оцеляване е много голям и въпреки това има вероятност от настъпване на състояния, които са известни като късни последици от интоксикацията. Най-засегнатите органи от тях са нервната (централна и периферна) и мускулната система. Подобни усложнения се наблюдават и при по-леки форми на отравяне, което насочва вниманието към оксидативния стрес като възможна причина за тяхното възникване. През последните две десетилетия е натрупан значителен експериментален материал, който потвърждава хипотезата за ролята на оксидативния стрес за настъпване на увреждания в редица органи и системи след интоксикации с фосфорорганични съединения.

Ключови думи: *Фосфорорганични съединения, свободни реактивни радикали, липидна пероксидация, оксидативен стрес, тъканни увреждания*

ABSTRACT

For decades, organophosphorus compounds in the form of pesticides and insecticides have been widely used in agriculture for pest control. The benefits of these are known, but unfortunately each year they cause a large number of fatal intoxications. The etiology and pathogenesis of acute organophosphorus compounds poisoning have been studied in detail as well as the clinical manifestations of exposure to them. Severe forms of intoxication that are not followed by adequate antidote treatment lead to seizures, respiratory failure of peripheral and central origin, coma and death. With treatment, the chance of survival is very high, and yet there are likely to be conditions known as the delayed effects of intoxication. The most affected organs are the nervous (central and peripheral) and muscular systems. Similar complications are also observed in mild form of poisoning, which draws attention to oxidative stress as a possible cause of their occurrence. Over the last two decades, considerable experimental material has been accumulated to support the hypothesis of the role of oxidative stress in the occurrence of damage in a number of organs and systems after organophosphorus compounds intoxication.

Key words: *Organophosphorus compounds, free reactive radicals, lipid peroxidation, oxidative stress, tissue damages*

ВЪВЕДЕНИЕ

Препаратите от групата на фосфорорганичните съединения (ФОС), предназначени за защита на земеделската продукция от вредители заемат важно място в селското стопанство на всяка една държава. Ползата от тяхната употреба не подлежи на съмнение и очевидно и за вбъдеще производителите ща разчитат на тях. Наред с това, поради редица причини като неправилна употреба, неспазване на инструкциите за безопасна работа, суицидни намерения и др. тези химични съединения ежегодно са причина за голям брой интоксикации, някои от които завършват фатално [1-2]. Към групата на ФОС се отнасят и най-токсичните и опасни химични агенти (табун, зарин, зоман, VX, нервни агенти), които са предназначени за военна употреба или за целите на химичен тероризъм [3]. В зависимост от дозата и пътя на проникване острата интоксикация с ФОС и нервни агенти може да протече драматично като при отсъствие на антидотно лечение завършва със смърт. Основният механизъм на токсично действие на ФОС е инхибирането на ензима ацетилхолинестераза (АЦХЕ), отговорен за физиологичната хидролиза на ацетилхолин, един от основните невромедиатори на нервната система. Инактивирането на ензима води до свръх стимулация на холинергичните структури в организма, което предизвиква холинергична криза на периферно и централно ниво [4].

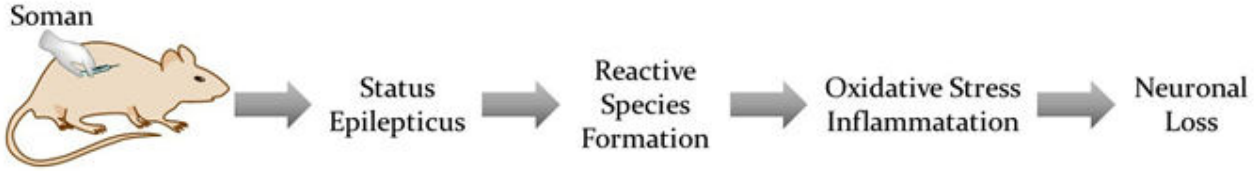
Особено място в хода на отравянето заемат проявите от страна на централната нервна система и по-специално настъпването на пристъпната мозъчна активност (*seizures*), която е еквивалент на *status epilepticus (SE)* [5]. При разгърната картина на *SE* възбудните процеси излизат извън контрола на GABA-ергичната система, която осигурява главния задържащ ефект в централната нервна система (ЦНС) [6]. Това състояние генерира каскада от биохимични реакции и взаимодействия на различни структурни нива, извън нормалното функциониране и създава предпоставка за генериране на оксидативен стрес. Счита се също, че има ключова роля за настъпване на мозъчни увреждания и последващи прояви на късни усложнения [7].

Целта на настоящия кратък обзор е да хвърли светлина върху ефектите на ФОС, върху организма с акцент оксидативния стрес при интоксикация с тези агенти, последиците от него и възможностите за медикаментозни повлияване.

ГЕНЕЗА НА ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ С ФОС

Оксидативният стрес в мозъка, предизвикан от ФОС, се асоциира с масивната стимулация на холинергичните рецептори, последвано от холинергична криза в ЦНС и свързаната с това активация на глутамат ергичната невромедиация. Това състояние е последвано от разгръщане на пристъпна мозъчна активност, дихателна депресия и мозъчна хипоксия, които са причина за невронна екзитотоксичност и дисфункция [8]. Едновременното активиране на холинергичната и глутаматергичната медаторни системи (посредством NMDA рецепторите) води до масов инфлукс на Ca^{2+} в постсинаптичните клетки. Рязкото покачване на нивата на Ca^{2+} в невроните инициира последователност от патологични процеси, характеризиращи се с активиране на ензими (оксигенази, фосфолипази, азотен оксид синтаза и др.), които имат потенциал за тъканно увреждане. Рязко се покачва продукцията на свободни радикали (силно реактивоспособни атоми или молекули, които притежават несдвоени електрони) като например кислородни метаболити, които са много по-реактивоспособни от молекулния кислород. Такива са супероксиден анион радикал ($O_2\bullet^-$), водороден пероксид (H_2O_2), хидроксилен анион или радикал ($HO\bullet$ / HO^-), азотен оксид ($NO\bullet$), пероксинитрит анион радикал ($ONOO\bullet^-$) и други. Те носят общото наименование *reactive oxygen species (ROS)* и *reactive nitric species (RNS)*. Тези събития имат за резултат настъпване на нарушение на равновесието между окислителното фосфорилиране от една страна и свободните радикали – *reactive oxygen species* и *reactive nitric species*, от друга. Всъщност оксидативният стрес се дефинира като ***дисбаланс между продукцията на свободни радикали (ROS и RNS) и антиоксидатната защитна система на организма – ензимна или неензимна*** [9].

Допълнително, увеличаването на нивата на Ca^{2+} може да причини превръщане на ксантин дехидрогеназа в ксантин оксидаза, която от своя страна генерира ROS чрез окисляване на определен метаболит на АДФ. От друга страна, активирането на NMDA рецепторите стимулира синтезата на азотен оксид, за който има доказателства, че е невротоксичен и има отношение към невродегенеративните промени при интоксикация с ФОС [10-12]. В обобщен вид механизмът за възникване на оксидативен стрес при отравяне с ФОС, включително нервни агенти е представен на *фигура 1*.



Фигура 1. *Вероятен механизъм на възникване на оксидативнен стрес при отравяне с ФОС и ефектите от него върху нервната тъкан [13]*

Има редица проучвания, които сочат, че не само острата, но и също подостра и хронична интоксикация с ФОС причиняват нарушения в окислително-редукционните процеси. Това води до промяна в активността на антиоксидатните ензими и повишаване на липидната пероксидация в множество органи и до тяхното увреждане. При това тези ефекти практически не са свързани със степента на инхибиране на АЦХЕ, поради което носят наименованието нехолинергични ефекти на ФОС [14-16]. Някои автори приемат, че в случай на подостро или хронично отравяне с ФОС, оксидативният стрес е главният механизъм на токсичност [17]. Водеща роля се отдава на *ROS*, 90%, от които се генерират от митохондриите чрез „изпускане" на електрон от митохондриалната електронна транспортна верига. Най-често с такъв произход е супероксидният анионен радикал ($O_2^{\bullet -}$), който се получава при отцепване на един електрон от молекулен кислород. Вторият тип реактивни радикали *RNS*, се получават при взаимодействие на $O_2^{\bullet -}$ с азотен оксид ($NO^{\bullet}$) [18-19].

Свободните радикали могат да бъдат генерирани и в резултат на метаболизма на ФОС от цитохром P450 и монооксигеназите, които катализират процеси на окисление чрез включване на кислород в молекулата на субстрата (ФОС) посредством електронен транспорт [20]. Тези смущения се манифестират чрез промени в активността на антиоксидатнтите ензими (каталаза, супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза и глутатион редуктаза), увеличаване на концентрацията на малондиалдехид и/или промяна на нивата на неензимните антиоксиданти (редукция на вит. С, вит. Е, бета каротен). Всички те са параметри на оксидативен стрес и маркери за увеличаване на нивата на свободните радикали (*ROS*) и липидна пероксидация [21-23]. Има данни, че оксидативният стрес се явява важен патологичен механизъм за неврологични заболявания като болест на Алцхаймер и болест на Паркинсон [9, 23-25].

В допълнение на описаните процеси, индуцираният от ФОС излишък на свободни радикали, е причина да бъдат атакувани липиди (липидна пероксидация), карбонилиране на белтъци (включване на карбонилна група в структурата на протеините) и окисляване на ДНК, водещо до нарушаване на клетъчната структура, физиологичните процеси, протичащи в клетките и в крайна сметка и до клетъчна смърт [26-29].

Високите нива на реактивоспособните свободни радикали водят до разрушаване на ДНК, като разкъсват двойната верига, а също причиняват увреждане на пуриновите и пиримидиновите бази и пентозата [30]. Счита се, че подобни ефекти върху ДНК водят до мутации и увреждане на процесите на транскрипция, което предизвиква компрометиране на белтъчния синтез [31]. Окисляването на протеините също така води до тяхното фрагментиране и последващото им свързване (*protein cross-linking*). Освен това пероксинитрат и/или хидроксилен радикал могат да взаимодействат с тирозин и така да образуват показатели за белтъчна оксидация, каквито са *3-нитротирозин и ортотирозин*. Тези продукти са относително стабилни и се подават на анализ, което позволява тяхната детекция и се използват за доказване на оксидативен стрес [32].

Поради високата концентрация на полиненаситени мастни киселини в клетките, *липидната пероксидация* е една от основните последици от увреждащото действие на свободните радикали [33]. Два радикала играят ключова роля за нейното иницииране. Това са *хидроксилен радикал и пероксинитритен радикал*. Вторият е мощен окислител и причинява пероксидация, окисление на протеини и нарушаване на митохондриалната дихателна верига [34]. За него е доказано, че причинява както нитриране, така и окисление на ДНК базите аденин и гуанин [35]. Един път започнал процесът на липидна пероксидация продължава, докато всички продукти, подлежащи на окисляване не бъдат окислени. По този начин се постига фатален ефект на самоподдържане на липидната оксидация и е причина за тежкото тъканно увреждане [36]. Тя е пряко свързана с два важни момента, а именно: 1. структурните увреждания на клетъчните мембрани и 2. генерирането на окисляващи продукти, някои от които са силно реактивоспособни. Последните са в състояние да се свързват ковалентно с клетъчните макромолекули и така ги модифицират. Счита се, че именно този ефект е най-важният за тъканното увреждане, произтичащо от липидната пероксидация [11, 37].

Клетките осигуряват своята защита от вредните ефекти на свободните радикали посредством многокомпонентна антиоксидантна система, осигуряваща физиологични механизми за отстраняването на *ROS* и *RNS*. Антиоксидантите могат специфично да потискат свободните радикали, да индуцират активиране на редукционни реакции, с участие на хелатни метални комплекси, или да предизвикат регенериране на други компоненти от естествената антиоксидантна защита.

Ензимните антиоксиданти, към които се отнасят каталаза, супероксид дисмутаза, и глутатион пероксидаза са способни да декомпозират *ROS* до вода или по-малко вредни радикали. Неензимните антиоксиданти (токоферол, аскорбинова киселина, флаваноиди, тиолови и др.) действат като директни скавенджъри на свободните радикали и подпомагат възстановяването на други антиоксиданти [38].

ОКСИДАТИВЕН СТРЕС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ С ФОС И ОРГАННА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ

Мозъкът е орган, отличаващ се с изключителна чувствителност към хипоксия. Той е изключително уязвим към оксидативен стрес, поради висока консумация на кислород, необходимост от *ROS* и *RNS* в качеството им на сигнални молекули и относително ниско ниво на антиоксиданти и

системи, осигуряващи възстановяването на ДНК. В същото време мозъкът е богат на полиненаситени мастни киселини, предразположени към пероксидация, която се придружава от инфламаторна реакция [39-41]. За възникване на оксидативен стрес се предполага, че участие вземат и екстра невронни механизми, като най-важни от тях са **хипоксията**, настъпваща при състояние на пристъпна активност (*SE)* [42] и **хипергликемията**. Високата концентрация на глюкоза активира неензимно гликиране на протеини и формира структурно и функционално модифицирани продукти (*advanced glycation ends*). Тези продукти взаимодействат със специфични мембранни рецептори, предизвиквайки вътреклетъчен оксидативен стрес, чрез стимулиране на ендогенна продукция на *ROS* и намаляване на активността на антиоксидантните ензими [23, 43].

Интересно е, че покачването на нивата на *ROS* изглежда води до увеличаване на концентрацията на Ca^{2+}, което от своя страна генерира допълнително покачване на *ROS*. Това реципрочно корелиране между Ca^{2+} и *ROS* може да обясни разрастването на оксидативния стрес извън самостоятелния ефект на Ca^{2+} като причина за увреждане на мозъка [44-45]. Това вероятно е свързано със загуба на клетки по време на острата фаза на стреса, когато тъканта е най-уязвима. Кислородните радикали причиняват увреждане на нервната тъкан, което се реализира чрез нарушаване на клетъчните мембрани, вътреклетъчните протеини както и *индукция на цитохром С* от страна на митохондриите, последвано от активиране на протеазни ензими като *цистеин-аспартат протеази (caspases; cysteine aspartases; cysteine-dependent aspartate-directed proteases)*, които играят съществена роля в програмираната клетъчна смърт, включително апотоза. Поредицата от събития, включващи освобождаване на *цитохром С, активиране на цистеин-аспартат протеази* и *фрагментирането на ДНК* се явяват възлов момент за клетъчната апоптоза в нервната тъкан [46-48].

За сега не е изяснен патофизиологичният механизъм, свързващ първоначално предизвиканите мозъчни увреждания, причинени от оксидативния стрес и късните странични ефекти. Вероятно може да бъде обяснен с увреждането, причинени и поддържани от митохондриалната ДНК. Увредената от оксидативния стрес митохондриална ДНК е причината за отслабена експресия на митохондриални протеини, необходими за нормалното функциониране на електронната транспортна верига [49]. Подобно тежко нарушение прави мозъка изключително чувствителен към оксидативния стрес и свързаните с него късни невроинфламаторни последици [50-51].

При опити, проведени на плъхове, отровени с моделно ФОС (DFP 1.5 mg/kg) обект на проучване от една страна са морфологичните промени в мозъка, настъпили под въздействие на агента и връзката им с нивата на оксидативен стрес, от друга [52-53]. Резултатите ясно сочат, че интоксикацията води до нарастване на нивата на специфични биомаркери, а именно ***global free radical damage (F_2-IsoPs) и peroxidation biomarker of neuronal membranes (F_4-NeuroPs).*** Посочените маркери се считат за обективен показател за настъпил процес на оксидативен стрес [54-55]. Увеличаването на техните нива е съпроводено от дегенерация на пирамидалните неврони в CA1 полето на хипокампуса. Тези данни водят до извода, че индуцираната от ФОС антихолинестеразна свръхактивност в мозъка има за последица именно дълбока дегенерация на структурата на дендритите (*dendritic spine*) и тяхната регресия, оценена посредством метода на морфометрия (*Neurocida assisted morphometry*).

Мускулите също са таргетен орган за оксидативния стрес при интоксикация с ФОС. Свръхстимулацията на постсинаптичните никотинови рецептори, предизвиква ексцесивен инфлукс на Ca^{2+} и активиране на образуването на свободни радикали *(NOS*), което води до миопатия [51]. Някои автори разглеждат мускулите като един от основните източници на свободни радикали [56]. Счита се, че в основата на процеса лежи инхибирането на АЦХЕ с последващо натрупване на АЦХ, обуславящо настъпваща холинергична криза. Прекомерната стимулация на постсинаптичните никотинови рецептори причинява мускулни фасцикулации и настъпваща по-късно мускулна парализа. Тези събития водят до отключване на феномена на реперфузия (*ischemia reperfusion injury, IRI*). Той е отговорен за продукция на свободни радикали ($O_2\bullet^-$, H_2O_2 и HO• / HO^-) с последваща пероксидация на липидните структури на клетъчните мембрани, тежко нарушаване на клетъчния пермеабилитет и клетъчна смърт [23, 57-59].

Допуска се възможността оксидативният стрес, предизвикан от инхибирането на АЦХЕ да е причина за прогресиране на мускулна парализа от тип 1 към тип 2, характерни за интермедиерен синдром (*ИМС*) след интоксикация с ФОС [60-61]. *ИМС* се манифестира с мускулна слабост, засягаща респираторните и проксималните лимбични мускули, но може да засегне и мускулни групи, с краниална инервация [62]. Патофизиологията на това състояние не е напълно изучена, но се счита, че е една от водещите причини за тежко протичане на отравянията с ФОС, включително и такива с фатален край [63].

Налице са интересни данни, получени при опити *in vivo* с ниски дози фосфорорганични инсектициди и пестициди (малатион, хлорпирифос, дихлорвос). При хронична интоксикация с дихлорвос, на модела на плъхове, е установено настъпването на апоптоза и невродегенерация, причинени от увеличаване на митохондриални калциеви йони, промяна в активността на митохондриалните комплекс I, III, IV и разгърнат оксидативен стрес [64-65]. При тези опити експозицията към дихлор-

вос се свързва с увеличаване на липидната пероксидация и отслабване на митохондриалните антиоксиданти глутатион и супероксид дисмутаза.

В други експерименти при животни, третирани с дихлорвос в продължение на 4 до 12 седмици (субхронично и хронично третиране) не са налице никакви симптоми на интоксикация, свързани с инхибиране на АЦХЕ. В същото време са установени доказателства за оксидативен стрес [66-68].

В опити *in vitro*, проведени с хлорпирифос [69], също се намират доказателства за липидна пероксидация и покачени нива на окислен глутатион. Тази находка е в присъствие на антагонисти на мускариновите и никотинови рецептори (атропин и макамиламин), които препятстват антихолинергичните ефекти на токсичния агент. Заключението от тези експерименти е, че наличието на сводни реактивоспособни радикали не е свързано с инхибирането на АЦХЕ. В допълнение трябва да се отбележи, че цитотоксичността на хлорпирифос значително бива редуцирана в присъствие на хелатен агент на Ca^{2+} йони без това да има някаква връзка с активността на АЦХЕ. Аналогични резултати, получени отново при опити с хлорпирифос, при които се отчитат високи нива на *ROS*, но не и инхибиране на АЦХЕ са публикувани от други колективи [70].

Когато се обсъждат възможните механизми за възникване на оксидативен стрес при интоксикации с ниски дози ФОС следва да се вземат под внимание, че тези химични агенти се свързват с протеини в организма, с образуване на ковалентни връзки като по този начин създават про-оксидативно състояние [71-72]. Също трябва да се отчитат и изнесените данни, че ФОС се свързват директно с ДНК като причинените увреждания активират патофизиологичен отговор, в който се въвличат и гени, които имат отношение към метаболизма на *ROS*, а също към хомеостазата на Ca^{2+} йони и апоптозата [73-76]. Необходими са обаче допълнителни изследвания, за да бъдат изяснени в детайли механизмите, водещи до възникване на оксидативен стрес при отравяния с ФОС.

НЕРВНИ АГЕНТИ И ОКСИДАТИВЕН СТРЕС

DFP (diisopropylfluorphosphate, ДФП) не е причислен към класическите представители на нервните агенти (табун, зарин, зоман, VX), но тъй като механизмът на действие е същият и токсичността му е сравнително висока, то този агент се използва успешно като моделно съединение за изследване на оксидативния стрес при интоксикация с нервни агенти [58, 77-78]. В опити *in vivo*, на модела на плъхове, интоксикацията с DFP (1.5 mg/kg, *s.c.*) предизвиква тежка форма на отравяне, придружена от типичната клиника, включително тежък тремор и конвулсии, говорещи за настъпила пристъпна мозъчна активност (*SE*). Наред с инхибирането на мозъчната АЦХЕ, се откриват и покачени нива на биомаркери на оксидативен стрес ***F_2-IsoPs*** и ***F_4-NeuroP***. Нарастването на нивата на двата маркера са съответно дву- и петкратно и ясно говорят за наличие на оксидативни поражения в мозъка и в частност могат да се разглеждат като аспект на антихолинестеразната активност [52].

В аналогични опити, отново при отровени с DFP експериментални животни се установява рязко покачване на нивата на ***цитрулин*** (продукт от ензимното производство на *NO* от аминокиселината аргинин, катализирана от *NOS, nitric oxide synthase)* в мозъка, което се приема, че е индикатор за *NOS/NO* активност. Високи стойности на цитрулин са открити в хипокампус и амигдала [78]. Също така налице е находка, която ясно сочи много ниски нива на АТФ именно в амигдала и хипокампус. Очевидно става дума за значителна консумация на енергия от АТФ, което в комбинация с потискане на окислителното фосфорилиране компрометира способностите на клетките да подържат енергийния баланс и също може да генерира значителни количества свободни радикали [53].

Един интересен въпрос, който е обсъждан в контекста на оксидативния стрес при отравяне с ФОС и нервните агенти, е дали пристъпната мозъчна активност първо генерира свободни радикали и по-късно причинява намаляване на *високо енергийните фосфатази* (***high energy phosphatases, HEPs***). Данни, получени от опити *in vivo*, след интоксикация с карбофуран (силно токсично ФОС) дават отговор на този въпрос. Оказва се, че 10-15 мин. след инжектирането на агента, време достатъчно да настъпи пристъпната мозъчна активност, придружена със съответната симптоматика, се установява 5-6 кратно нарастване на нивата на *NO* в амигдалата и хипокампус. Максималните нива на *NO* достигат на 30-та минута от интоксикацията. В същото време намаляване на ***HEPs*** се отчита на първия час от отравянето. Авторите приемат тезата, че увеличаване на *NO* предхожда липидната пероксидация, митохондриалната дисфункция и загубата на ***HEPs***, също както и редукция на активността на циклооксигеназата, съпроводено с нарастване активността на ксантин оксидазата [79].

В друг експеримент *in vivo* ударението е поставено върху проучване на ефекта на зоман (110 μkg/kg, *s.c.*) върху митохондриалната дихателна ензимна верига в хипокампус и церебрален кортекс, проследени 3 часа, 1, 3 и 7 дни след експозицията. Предишни опити, от същия колектив показват, че двете мозъчни структури сериозно са увредени под действието на зоман [80]. Като основен показател е проследяван *CS (citrate synthase*), който е ензим от цикъла на Кребс, намиращ се в митохондриалния матрикс. Неговата активност се приема като референтен стандарт за добиване на полезна информация по отношение на плътност на митохондриите и тяхното функционално състояние в различни органи. Допълнително са изследвани *cytochrome c oxidase (COX)* и *succinate cytochrome*

c reductase (complexes II + III). Получените резултати не показват значими отклонения в митохондриалната дихателна активност за целия период на наблюдението. Единствено на 3-ия ден от експозицията се установява преходно намаляване на активността на *комплекси II+III*, както в хипокампус, така и церебралния кортекс. Също преходно намаление, отново на 3-ия ден, е наблюдавано и за *CS*. За тези находки авторите допускат две хипотези. Първата, че намаляването на *CS* се дължи на умерена клетъчна смърт, предизвикана от зоман, а втората, че най-вероятно този феномен се дължи на редукция на синтезата на *CN* протеина. В крайна сметка заключението е, че при конкретните условия на експеримента отчетените отклонения в наблюдаваните показатели са отражение на преходно смущение на синтеза на *CN* протеина и по-скоро са вторичен ефект от интоксикацията, а не резултат от директно действие на отровата, причиняващо клетъчна смърт [81].

Подобна хипотеза се застъпва от друг научен колектив, който в опити *in vivo* изследва оксидативните ефекти на сублетални дози зарин, зоман и табун върху ДНК в лимфоцити, хепатоцити и мозъчни клетки (глиални клетки). Материал за изследване е вземан 30 мин. след интоксикацията. За доказване на наличие на оксидативен стрес е използван Comet Assay (*single cell gel electrophoresis*), който се счита за чувствителен и бърз метод за анализ на ДНК и доказване на увреждания в отделни клетки. Получените резултати показват, че посочените нервни агенти, приложени в единични ниски дози (0.5 LD_{50}) не предизвикват значими увреждания в ДНК. Ако такива се наблюдават в изучаваните клетки, то те не се дължат на пряк ефект на нервните агенти върху ДНК базите, а по-скоро отразяват оксидативните промени, настъпили в тях. Тези данни съответстват на предишни проучвания, които не потвърждават настъпване на увреждания във човешки фибробласти, третирани със зоман [82].

В една единствена експериментална постановка *in vivo*, на модела на морски свинчета, се намират доказателства за причинени от зарин преки увреждания на ДНК в лимфоцити и париетален кортекс. Находката показва увеличена фрагментация на ДНК при дози на зарин от порядъка на 0.2 до 0.4 LD_{50}. В конкретния експеримент обаче токсичният агент е въвеждан в продължение на 10 дни последователно [83].

В друго изследване, отново проведено *in vivo*, са оценени ефектите на табун (0.5 LD_{50} = 140 μkg/kg) върху кардиомиоцити и бъбречни клетки на плъхове от гледна точка на предизвикване на нитрозативен оксидативен стрес (*nitrosative-oxidative stress*) в тях. Като маркер за възникване на такъв процес е използвано измерването на нивата на ***3-нитротирозин***. Той се формира в присъствието на активен метаболит на азотния оксид (NO) в условията на оксидативен стрес. Такъв метаболит се явява пероксинитрит (*peroxynitrite, ONOO•*), който е силно деструктивен свободен радикал, способен да окислява редица липопротеини, както и да причинява получаването на нитротирозин. Поради това, че продукцията на пероксинитрит се доказва трудно в практиката се използва определянето на ***3-нитротирозин*** в протеините, като индикатор на този радикал и респективно настъпил нитрозативен оксидативен стрес [84]. Получените от проучването данни показват, че 24 часа след експозицията към табун в експериментални животни се установява трикратно увеличение на ***нитротирозин*** в кардиомиоцитите и двукратно в бъбречните клетки. Тази находка ясно сочи за настъпил нитрозативен оксидативен стрес в сърцето и бъбреците. Допълнителна важна информация от това проучване е фактът, че ***стандартната антидотна терапия*** на този тип интоксикации, включваща в конкретния случай атропин (10 mg/kg) и мощен оксимен реактиватор на ХЕ (HLo-7, 16.7 mg/kg), не е в състояние да повлияе настъпилите оксидативни промени в изследваните тъкани [85].

Аналогични са резултатите от друго разширено проучване, проведено на модела на плъхове, отровени с 1.4 LD_{50} зоман (154 μkg/kg). Подобно на опитите с табун тук също са проследявани редица показатели на оксидативен стрес, а именно: ***глутатион, глутатион оксидаза, редокс отношението между тях, 3-нитротирозин, тирозин и отношението между тях***. Определенията са направени в хипокампус, пириформен и фронтален кортекс в различни времеви точки (1, 6, 24 и 48 часа) след възникване на *SE*. Отчетените стойности ясно сочат изчерпване на глутатион, промяна в отношението на глутатион и оксидазата както и рязко покачване на нивата на 3-нитротирозин, съпроводено с промяна в отношението му с тирозин, измерени 24 ч. след началото на *SE*. Посочените показатели на оксидативен стрес са проявени в значителна степен в хипокампус и пириформен кортекс. Същите мозъчни структури са изследвани и са намерени данни за невроинфламаторни и невродегенеративни промени, причинени от оксидативния стрес след остра интоксикация със зоман [13].

Подобно на експериментите с табун и в този случай стандартното антидотно лечение, включващо реактиватор на ХЕ (HI-6, 154 mg/kg), атропин метил нитрат (2 mg/kg) и мидазолам (2 mg/kg) не повлиява по никакъв начин показателите, отчитащи настъпил оксидативен стрес в изследваните мозъчни структури. Очевидно е, че приетият към момента медикаментозен подход при остри отравяния с нервни агенти в състав реактиватор на ХЕ, атропин и бензодиазепин ***не е в състояние да прекрати или отслабва оксидативния стрес и последиците от него***. Когато обаче към посочената терапевтична комбинация се включи един нискомолекулен каталитичен антиоксидант AEOL 10 150

(metalloporphyrin) в доза 7 mg/kg се отчита нормализиране на проследяваните показатели, като индикатори на оксидативен стрес. Интересното е, че не се наблюдава промяна в протичането на интоксикацията, включително развитие на гърчове и ЕЕГ данни за *SE*. Очевидно е, че става дума за избирателно повлияване на процесите, свързани с настъпване на оксидативен стрес. Предотвратяване на настъпване на оксидативен стрес от страна на AEOL 10 150, след интоксикация с ФОС, е регистрирано и в други опити [7, 86].

Проведени са и други проучвания, касаещи възможностите за медикаментозно повлияване и по-точно не допускане на възникване на оксидативен стрес, след остро отравяне с ФОС (диизопропил флуорфосфат, ДФП, 1.25 mg/kg). Установено е, че прилагането на мемантин хидрохлорид (18 mg/kg, *i.p.*), 60 мин. преди интоксикацията предпазва опитните животни от развитие на такъв процес. Същият благоприятен ефект е намерен и при третиране с витамин Е (100 mg α-tocopherol/kg), прилаган 48 ч., 24 ч. и 30 минути преди експозицията към токсичния агент [52].

Има експериментални данни, които сочат, че използването на скавенджъри на свободни радикали, осигурява защита от оксидативен стрес и има невропротективно действие. Такова съединение е phenyl-N-tert-butylnitrone (PBN), който реагира с кислородните радикали. Въведен преди интоксикация с ДФП той предотвратява развитието на пристъпна мозъчна активност. Въведен терапевтично (150 mg/kg) пет минути след отравянето, осигурява защита на пириформен кортекс и други мозъчни структури от оксидативен стрес и невродегенеративни промени [11, 87]. В същото време обаче той не защитава мозъка от ефектите на зоман.

Публикувани са резултати от проучване с ново съединение (S34176), което е синтезирано на базата на нитрон (функционална група, съдържаща азот оксидна група), явяващо се скавенджър на свободни радикали с централно действие с обнадеждаващи данни за антиоксидантно действие [88].

Очевидно е, че на този етап профилактиката и лечението на оксидативния стрес, предизвикан от ФОС, се осъществява единствено от антиоксиданти с доказани качества (Vit C, Vit E, N-acetylcysteine) или такива, намиращи са на експериментално ниво на проучване. Стандартната антидотна терапия на този тип интоксикации се прилага с цел отстраняване на живото застрашаващите симптоми, а като важно допълнение към нея се явява специфично антиоксидантно лечение за предотвратяване на усложнения и отдалечени ефекти. Този извод се налага след проведено обширно проучване на изнесените данни в научната литература относно предотвратяването или потискането на оксидативния стрес при отравяния с ФОС [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В продължение на много години бе обръщано основното внимание на спасяването на живота на поразените при отравяния с ФОС. Тези усилия намират израз в приемането на един общ медикаментозен подход. Оказва се обаче, че след преодоляване на критичния период от интоксикацията, в организма се развиват редица процеси, които по един или друг начин влияят на протичането и крайния изход от нея. Задълбочените проучвания, провеждани от близо три десетилетия, недвусмислено показват, че след острата холинергична криза, съпътстваща интоксикацията с ФОС, оксидативният стрес играе водеща роля за реализиране на токсичните ефекти на тези химични агенти. В процеса на неговото изучаване е постигнато не малко, но са необходими още много усилия за пълното охарактеризиране на този истински феномен, протичащ в организма.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Balali-Mood, M, Shariat, M. Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. // J Physiol Paris, 1998, 92, 375378.
2. Eddleston, M., Mohamed, F., Davies, J. O. et al. Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning. // QJM, 2006, 99, 513522.
3. Jett, D. A. Neurological aspects of chemical terrorism. // Ann Neurol, 2007, 61, 9-13.
4. Taylor, P. Anticholinesterase agents. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13th ed. McGraw-Hill Education / Medical, New York, 2017, 201-216.
5. Chen, J. W., Wasterlain, C. G. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. // Lancet Neurol, 2006, 5, 246-256.
6. Weissman, B. A., Ravech, L. Therapy against organophosphate poisoning: the importance of anticholinergic drugs with antiglutamatergic properties. // Toxicol Appl Pharmacol, 2008, 232, 351-358.
7. Liang, L. P., Pearson-Smith, J. N., Huang, J. et al. Neuroprotective Effects of AEOL10150 in a Rat Organophosphate Model. // Toxicol Sci, 2018, 161, 611-621.
8. Chen, Y. Organophosphate-induced brain damage: mechanisms, neuropsychiatric and neurological consequences, and potential therapeutic strategies. // Neurotoxicology, 2012, 33, 391-400.
9. Yoshikawa, T., Naito, Y. What is Oxidative Stress? // Japan Med Assoc J, 2002, 45, 271276.
10. Lallement, G., Shih, T. M., Pernot-Marino, I. et al. The role of nitric oxide in soman-induced seizures, neuropathology, and lethality. // Pharmacol Biochem Behav, 1996, 54, 731-737.
11. Milatovic, D., Gupta, R. C., Aschner, M. Anticholinesterase toxicity and oxidative stress. // Scientific World Journal, 2006, 6, 295-310.
12. Pearson, J. N., Patel, M. The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. // Ann N Y Acad Sci, 2016, 1378, 17-24.
13. Liang, L. P., Pearson-Smith, J. N., Huang, J. et al. Neuroprotective effects of a catalytic antioxidant in a rat nerve agent model. // Redox Biology, 2019, 20, 275-284.
14. Soltaninejad. K., Abdollahi, M. Current opinion on the science of organophosphate pesticides and toxic stress: a systematic review. // Med Sci Monit, 2009, 15, 75-90.
15. Buyukokuroglu, M. E., Cemek, M., Yurumez, Y. et al. Antioxidative role of melatonin in organophosphate toxicity in rats. // Cell Biol Toxicol, 2008, 24, 151-158.
16. Fortunato, J. J., Agostinho, F. R., Reus, G. Z. et al. Lipid peroxidative damage on malathion exposure in rats. // Neurotox Res, 2006, 9, 23-28.
17. Ranjbar, A., Solhi, H., Mashayekhi, F. J. et al. Oxidative stress in acute human poisoning with organophosphorus insecticides; a case control study. // Environ Toxicol Pharmacol, 2005, 20, 88-91.

18. Lushchak, V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. // Chem Biol Interact, 2014, 224, 164-175.
19. Sies, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. // Redox Biol, 2015, 4, 180-183.
20. Chambers, J. E., Carr, R. L., Boone, J. S. et al. The metabolism of organophosphorus insecticides. In: Handbook of Pesticide Toxicology 2nd ed., Academic Press, Cambridge, Massachusetts, 2001, 919-927.
21. Colovic, M. B., Krstic, D., Petrovic, S. et al. Toxic effects of diazinon and its photodegradation products. // Toxicol Lett, 2010, 193, 9-18.
22. Akhgari, M., Abdollahi, M., Kebryaeezadeh, A. et al. Biochemical evidence for free radical-induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats. // Hum Exp Toxicol, 2003, 22, 205-211.
23. Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S. et al. Pesticides and oxidative stress: a review. // Med Sci Monit, 2004, 10, 141-147.
24. Petrovitch, H., Ross, G. W., Abbott, R. D. et al. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. // Arch Neurol, 2002, 59, 1787-1792.
25. Mates, J. M., Perez-Gomez C, Nunez de Castro, I. Antioxidant enzymes and human diseases. // Clin. Biochem, 1999, 32, 595-603.
26. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. Oxidative stress and redox regulation: adaptation, damage, repair, senescence, and death. In: Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University press, Oxford, 2015, 246-349.
27. Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. // Mol Cell Biochem, 2004, 266, 37-56.
28. Roszczenko, A., Rogalska, G., Moniuszko-Jakoniuk, J. et al. The effect of exposure to chlorfenvinphos on lipid metabolism and apoptotic and necrotic cells death in the brain of rats. // Exp Toxicol Pathol, 2013, 65, 531-539.
29. Ischiropoulos, H., Beckman, J. S. Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: Cause, effect, or association? // J Clin Invest, 2003, 111, 163-169.
30. Wallace, S. S. Detection and repair of DNA base damages produced by ionizing radiation. // Environ Mutagen, 1983, 5, 769-788.
31. Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M. et al. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. // Free Radic Biol Med, 2002, 32, 1102-1115.
32. Chakravarti. B., Chakravarti, D. N. Oxidative modification of proteins: age-related changes. // Gerontology, 2007, 53, 128-139.
33. Montine, K. S., Quinn, J. F., Zhang, J. et al. Isoprostanes and related products of lipid peroxidation in neurodegenerative diseases. // Chem Phys Lipids, 2004, 128, 117-124.
34. Virag, L., Szabo, E., Gergely, P. et al. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. // Toxicol Lett, 2003, 140-141, 113-124.
35. Sodum, R. S., Fiala, E. S. Analysis of peroxynitrite reactions with guanine, xanthine, and adenine nucleosides by high-pressure liquid chromatography with electrochemical detection: C8-nitration and -oxidation. // Chem Res Toxico, 2001, 14, 438-450.
36. Porter, N. A., Caldwell, S. E., Mills, K. A. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. // Lipids, 1995, 30, 277-290.
37. Mattson, M. P. Modification of ion homeostasis by lipid peroxidation: roles in neuronal degeneration and adaptive plasticity. // Trends Neurosci, 1998, 21, 53-57.
38. Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J. et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. // Chem Biol Interact, 2006, 160, 1-40.
39. Mariani, E., Polidori, M. C., Cherubini, A. et al. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2005, 827, 65-75.
40. Vale, J. A. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. // Toxicol Lett, 1998, 102-103, 649-52.
41.Wang, X., Michaelis, E. K. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. // Front Aging Neurosci, 2010, 2, 12.
42. Granger, D. N., Korthuis, R. J. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. // Annu Rev Physiol, 1995, 57, 311-332.
43. Tan, A. L., Forbes, J. M., Cooper, M. E. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. // Semin Nephrol, 2007, 27, 130-43.
44. Feissner, R. F., Skalska, J., Gaum, W. E. et al. Crosstalk signaling between mitochondrial Ca2+ and ROS. // Front Biosci (Landmark Ed), 2009, 14, 1197-218.
45. Peng, T. I., Jou, M. J. Oxidative stress caused by mitochondrial calcium overload. // Ann N Y Acad Sci, 2010, 1201, 183-188.
46. Nicholls, D. G. Mitochondrial dysfunction and glutamate excitotoxicity studied in primary neuronal cultures. // Curr Mol Med, 2004, 4, 149-177.
47. Mattson, M. P. Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. // Neuromolecular Med, 2003, 3, 65-94.
48.Hou, S. T., MacManus, J. P. Molecular mechanisms of cerebral ischemia-induced neuronal death. // Int Rev Cytol, 2002, 221, 93-148.
49. Patel, M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. // Free Radic Biol Med, 2004, 37, 1951-1962.
50. Wong, C. H., Crack, P. J. Modulation of neuro-inflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury. // Curr Med Chem, 2008, 15, 1-14.
51. Vanova, N., Pejchal, J., Herman, D. et al. Oxidative stress in organophosphate poisoning: role of standard antidotal therapy. // J Appl Toxicol, 2018, 38, 1058-1070.
52. Zaja-Milatovic, S., Gupta, R. C., Aschner, M. et a. Protection of DFP-induced oxidative damage and neurodegeneration by antioxidants and NMDA receptor antagonist. // Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 240, 124-131.
53. Zaja-Milatovic, S., Gupta, R. C. Excitotoxicity, Oxidative Stress and Neuronal Injury. In: Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. Academic Press, Cambridge, Massachusetts, 2015, 709-724.
54. Janicka, M., Kot-Wasik, A., Kot, J. et al. Isoprostanes-biomarkers of lipid peroxidation: their utility in evaluating oxidative stress and analysis. // Int J Mol Sci, 2010, 11, 4631-4659.
55. Milatovic, D., Montine, T. J., Aschner, M. Measurement of isoprostanes as markers of oxidative stress. // Methods Mol Biol, 2011, 758, 195-204.
56. Amirkabirian, N., Teimouri, F., Esmaily, H. et al. Protection by pentoxifylline of diazinon-induced toxic stress in rat liver and muscle. // Toxicol Mech Methods, 2007, 17, 215-221.
57. Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M. et. al. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. // Int Rev Cell Mol Biol, 2012, 298, 229-317.
58. Yang, Z. P., Dettbarn, W. D. Lipid peroxidation and changes in cytochrome c oxidase and xanthine oxidase activity in organophosphorus anticholinesterase induced myopathy. // J Physiol Paris, 1998, 92, 157-161.
59. Shadnia, S., Dasgar, M., Taghikhani, S. et al. Protective Effects of alpha-Tocopherol and N-Acetyl-Cysteine on Diazinon-Induced Oxidative Stress and Acetylcholinesterase Inhibition in Rats. // Toxicol Mech Methods, 2007, 17, 109-115.
60. Venkatesh, S., Kavitha, M. L., Zachariah, A. et al. Progression of type I to type II paralysis in acute organophosphorous poisoning: is oxidative stress significant? // Arch Toxicol, 2006, 80, 354-361.
61. Abdollahi, M., Karami-Mohajeri, S. A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. // Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 258, 309-314.
62. Karalliedde, T., Baker, D., Marrs, T. C. Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. // Toxicol Rev, 2006, 25, 1-14.
63. Yang, C. C., Deng, J. F. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. // J Chin Med Assoc, 2007, 70, 467-72.
64. Kaur, P., Radotra, B., Minz, R. W. et al. Impaired mitochondrial energy metabolism and neuronal apoptotic cell death after chronic dichlorvos (OP) exposure in rat brain. // Neurotoxicology, 2007, 28, 1208-1219.
65. Terry, A. V. Jr. Functional consequences of repeated organophosphate exposure: potential non-cholinergic mechanisms. // Pharmacol Ther, 2012, 134, 355-365.
66.Delgado, E. H., Streck, E. L., Quevedo, J. L. et al. Mitochondrial respiratory dysfunction and oxidative stress after chronic malathion exposure. // Neurochem Res, 2006, 31, 1021-1025.

67. Elsharkawy, E. E., Yahia, D., El-Nisr, N. A. Sub-chronic exposure to chlorpyrifos induces hematological, metabolic disorders and oxidative stress in rat: attenuation by glutathione. // Environ Toxicol Pharmacol, 2013, 35, 218-227.
68. Verma, S. K., Raheja, G., Gill, K. D. Role of muscarinic signal transduction and CREB phosphorylation in dichlorvos-induced memory deficits in rats: an acetylcholine independent mechanism. // Toxicology, 2009, 256, 175-182.
69. Giordano, G., Afsharinejad, Z., Guizzetti, M. et al. Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency. // Toxicol Appl Pharmacol, 2007, 219, 181-189.
70. Amani, N., Soodi, M., Daraei, B. et al. Chlorpyrifos Toxicity in Mouse Cultured Cerebellar Granule Neurons at Different Stages of Development: Additive Effect on Glutamate-Induced Excitotoxicity. // Cell J, 2016, 18, 464-472.
71. Marsillach, J., Costa, L. G., Furlong, C. E. Protein adducts as biomarkers of exposure to organophosphorus compounds. // Toxicology, 2013, 307, 46-54.
72. Lockridge, O., Schopfer, L. M. Review of tyrosine and lysine as new motifs for organophosphate binding to proteins that have no active site serine. // Chem Biol Interact, 2010, 187, 344-348.
73. Bonora, M., Giorgi, C., Pinton, P. Novel frontiers in calcium signaling: A possible target for chemotherapy. // Pharmacol Res, 2015, 99, 82-85.
74. Lee, J. E., Lim, M. S., Park, J. H. et al. Nuclear NF-κB contributes to chlorpyrifos-induced apoptosis through p53 signaling in human neural precursor cells. // Neurotoxicology, 2014, 42, 58-70.
75. Pejchal, J.,Osterreicher, J., Kassa, J. et al. Soman poisoning alters p38 MAPK pathway in rat cerebellar Purkinje cells. // J Appl Toxicol, 2009, 29, 338-345.
76. RamaRao, G., Bhattacharya, B. K. Multiple signal transduction pathways alterations during nerve agent toxicity. // Toxicol Lett, 2012, 208, 16-22.
77. Gupta, R. C., Milatovic, D, Dettbarn, W. D. Nitric oxide modulates high-energy phosphates in brain regions of rats intoxicated with diisopropylphosphorofluoridate or carbofuran: prevention by N-tert-butyl-alpha-phenylnitrone or vitamin E. // Arch Toxicol, 2001, 75, 346-356.
78. Gupta, R. C., Milatovic, D., Dettbarn, W. D. et al. Neuronal oxidative injury and dendritic damage induced by carbofuran: protection by memantine. // Toxicol Appl Pharmacol, 2007, 219, 97-105.
79. Dettbarn, W. D., Milatovic, D., Gupta, R. C. Oxidative stress in anticholinesterase induced excitoxicity. In: Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds. Academic Press, Cambridge, Massachusetts, 2006, 511-532.
80. Collombet, J. M., Four, E., Bernabe, D et al. Soman poisoning increases neural progenitor proliferation and induces long-term glial activation in mouse brain. // Toxicology, 2005, 208, 319-334.
81. Collombet, J. M., Baubichon, D., Four, E. et al. Effects of soman poisoning on mitochondrial respiratory enzyme activity in the mouse hippocampus and cerebral cortex. // Drug Chem Toxicol, 2009, 32, 405-410.
82. Kassa, J., Stetina, R. The evaluation of oxidative damage of DNA after poisoning with nerve agents. // J Appl Biomed, 2019, 17, 225-230.
83. Dave, J. R., Connors, R. A., Genovese, R. S. et al. DNA fragmentation in leukocytes following repeated low dose sarin exposure in guinea pigs. // Cell Mol Life Sci, 2007, 64, 2823-2828.
84. Ischiropoulos, H. Biological tyrosine nitration: a pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species. // Arch Biochem Biophys, 1998, 356, 1-11.
85. Dimov, D., Hadjiolova, R., Kanev, K. et al. Cardiac and renal nitrosative-oxidative stress after acute poisoning by a nerve agent Tabun. // J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, 2015, 50, 824-829.
86. Pearson, J. N., Rowley, S., Liang, L. P. et al., Reactive oxygen species mediate cognitive deficits in experimental temporal lobe epilepsy. // Neurobiol Dis, 2015, 82, 289-297.
87. Ballough, G. P. H., Newmark, J., Levine, E. S. et al. Neuroprotection as a treatment for nerve agent survivors. In: Medical Aspects of Chemical Warfare Agents. Office of The Surgeon General, US Army, 2008, 221-242.
88. Lockhart, B., Roger, A., Bonhomme, N. et al. In vivo neuroprotective effects of the novel imidazolyl nitrone free-radical scavenger (Z)-alpha-[2-thiazol-2-yl)imidazol-4-yl]-N-tert-butylnitrone (S34176). // Eur J Pharmacol, 2005, 511, 127-136.

АКТУАЛНИ ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИ ПРОБЛЕМИ

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИПЕРБАРНА ОКСИГЕНАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С COVID-19

Никола Шопов[1], Дончо Дончев[2]

[1]Научно-приложен център по военномедицинска експертиза, авиационна и морска медицина – Военномедицинска академия, София
[2]Клиника по ушни, носни и гърлени болести – София

APPLICATION OF HYPERBARIC OXYGENATION FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

Nikola Shopov[1], Doncho Donchev[2]

[1]Scientific Center of Military Medical Expertise, Aviation and Maritime Medicine – Military Medical Academy, Sofia
[2]Clinic of Otorhinolaryngology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Пандемията с COVID-19 засегна много хора по целия свят. Все още поддържащото симптоматично лечение е основното за пациенти с COVID-19. Всички методи за терапия с атмосферен кислород, включително дишане на кислород с назален катетър или маска, неинвазивна и инвазивна механична вентилация и дори екстракорпорална мембранна оксигенация, са включени в официалната препоръка на СЗО и медиците от Китай за лечение на COVID-19. Публикуваха се и съобщения за успешно прилагане на хипербарна оксигенация (ХБО) за лечение на инфектирани пациенти с този тип коронавирус. Целта на това съобщение е да представи ползите и проблемите при използването на ХБО за лечение на пациенти с COVID-19.

Ключови думи: *хипербарна оксигенация, лечение на COVID-19*

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has affected many people around the world. Still symptomatic supportive treatment is essential in patients with COVID-19. All atmospheric oxygen therapy methods, including oxygen breathing with a nasal catheter or mask, non-invasive and invasive mechanical ventilation, and even extracorporeal membrane oxygenation, have been included in the official WHO and Chinese medical recommendation for the treatment of COVID-19. Reports of successful administration of hyperbaric oxygenation (HBO) for the treatment of infected patients with this type of coronavirus have also been published. The purpose of this report is to present the benefits and problems of using HBO for the treatment of patients with COVID-19.

Keywords: *hyperbaric oxygenation, treatment of COVID-19*

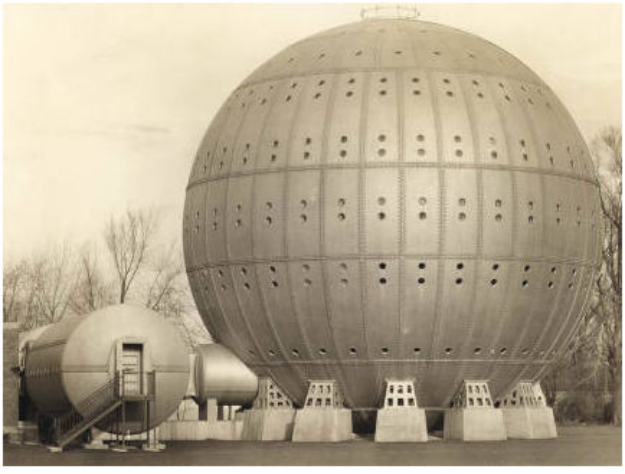
УВОД

Хипербарната оксигенация (ХБО) е терапевтичен метод, основаващ се на подаване на кислород на пациент, поставен в барокамера, която е под повишено налягане. Има два типа хипербарни камери – многопостови и еднопостови. В първите може да се лекуват повече пациенти в зависимост от тяхната големина, като вътре може да влиза и медицински персонал за обгрижване на пациентите. В тях околната дихателна среда е въздух, а пациентите дишат чист кислород (O_2) чрез маска или шлем, като издишваният газ се извежда извън барокамерата. Медицинските центрове в България,

които разполагат с такива барокамери са около 15. Във втория тип барокамери може да влезе само един пациент, като цялата барокамера се изпълва с чист кислород и пациентът диша от вътрешната среда на барокамерата. В България има 5 такива барокамери.

COVID-19, известен също като SARS-CoV-2, е обявен за пандемия от Световната здравна организация. До месец април 2020 г. все още не е открито категорично специфично лечение. Смъртността при пациентите с COVID-19, които развият остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS) е изключително висока, 61.590%, като смъртността е почти два пъти по-висока в сравнение с ARDS, дължащ се на друга причина [17].

В разгара на сегашната епидемия от коронавирус може да се направи екстраполация с пандемията от „испански грип" през 1918-1920 г., когато милиони хора по света загубват живота си [4, 8]. И тогава смъртността се е дължала предимно на белодробна инфекция и съпътстващата я хипоксемия и дихателна недостатъчност. Тогава в Съединените щати започва първото масово прилагане на хипербарната оксигенация за подобряване на симптомите и лечение на пострадалите. През 1918 г. при доктор Orval Cunningham от Канзас Сити е доведен умиращ приятел на колега лекар. Пациентът е бил цианотичен и изглеждал като мъртъв. Само с едночасова терапия със сгъстен въздух при 1.68 абсолютни атмосфери, пациентът изпитал подобрение. След комбинация от допълнителни хипербарни лечебни сеанса през следващите 3 дни животът на този пациент е бил спасен. Впоследствие през 1920 г. Кънингам построява най-голямата в света хипербарна камера, 64 фута (19.5 метра) в диаметър стоманена сфера, наречена „хипербарен медицински хотел" с пет етажа жизнено пространство (снимки 1 и 2) [11].



Снимка 1. *Барокамерата на Orval Cunningham*

Снимка 2. *Лечебна стая в барокамерата на Cunningham*

Днешната смъртност от коронавирус се дължи най-вече на белодробна инфекция и дихателна недостатъчност. Въпреки, че има различия между испанския грип и коронавируса, основната патология е в белите дробове, където се осъществява първият контакт с хипербарната дихателна среда извън кожата. Способността на хипербарния кислород да прониква във възпалените белодробни тъкани позволява до кръвта да достигне адекватно количество кислород, като същевременно се инхибира възпалителният процес. Приложена правилно, хипербарната терапия може да бъде полезна при пациенти с коронавирусна инфекция, подобно на спасителната й роля, която е играла в исторически план при болните от испански грип преди сто години.

ЦЕЛ

Целта на това изложение е да представи ползите и проблемите при използването на ХБО за лечение на пациенти с COVID-19. Нашата хипотеза е, че хипербарният кислород е безопасен за пациенти с COVID-19 и че ХБО намалява възпалителната реакция при остър респираторен дистрес синдром (ARDS), свързан с COVID-19, както че има и общо противовъзпалително действие.

ФИЗИОЛОГИЧНО ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ХБО ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

В полето на науката отдавна се знае, че хипербарната терапия е ефективна при лечението на вирусни инфекции (хепатит [2, 16], ХИВ [13], коронавирус като SARS-COV-1). Терапевтичните механизми на действие на ХБО се основават на повишаването на парциалното налягане на вдишвания O_2. Високото парциално налягане на O_2 и предизвиканата хипероксия в тъканите увеличава производството на реактивни кислородни (ROS) и реактивни азотни видове (RNS), а също и на липидни окислителни продукти, включително пероксиди, пероксили, алкени, алкани. Изглежда, че тези молекули действат като медиатори за ключовите биохимични и имуномодулиращи ефекти на терапията. Повечето контролирани

проучвания потвърждават, че клиничната ефективност на ХБО произтича от модулиране на вътреклетъчните каскади за трансдукция, което води до синтез на растежни фактори и насърчава заздравяването на рани и облекчаването на пост-исхемични и пост-възпалителни увреждания [1, 5].

Ако при една вирусна инвазия вирусът се явява ключът за проникването, то хипербарният кислород променя както фалшивия ключ, така и ключалката, така че вирусът да не може да нанесе големи щети. Предимството на повишаването на околното налягане е значителното увеличение на производството на азотен монооксид (NO) в тъканите, който е способен да инхибира репликацията на вируса. Той действа, като променя (палмитоилира) структурата на spike (S) протеина на вируса и неговия рецептор върху кръвоносните съдове (ангиотензин 2 конвертиращия ензим, ACE-2), който е вратата, през която вирусът навлиза в клетките. Или ХБО увеличава NO, който променя и липидната структура на вируса и модифицира вирусната РНК. Това блокира репликацията на вируса и не му позволява да се свързва с ACE-2 рецептора. Този ефект се наблюдава както при СПИНХИВ инфекцията, така и при SARS-COV-1, който е отговорен за епидемията SARS 2002-2003 година [3].

Също така в структурата на коронавируса има региони, богати на цистеин [12], включително в протеина от шипа (S-протеин) и в мембраната на вируса (M-протеин) [15]. Цистеинът е аминокиселина, носеща сулфхидрилен (R-S-H) остатък, наричан още „тиолова" група. Активният цистеин е от съществено значение за синтеза на мембраните. Установено е, че промените в тези остатъци, дължащи се на оксигенацията, „парализират" способността на вируса за растеж. Редукционният статус (редуцирани цистеинови остатъци спрямо окислени остатъци) може да „превключва" протеиновата активност на „включено" или „изключено" [10]. Тиоловите S-H връзки са далеч по-слаби от хидроксилните O-H връзки и са уязвими към окислители на базата на кислород, който може да окислява сярата до остатъци от сулфонова киселина (R-SO3-H). Цистеинът е силно уязвим към окисляване до дисулфид (R-S-S-R) или други остатъци, който ефект води до потискане на биохимичната му активност в протеините, променяйки тяхната триизмерна структура. Когато редуцираните тиоли се окислят ензимите могат да станат неактивни. Именно ХБО спомага за това тяхно окисляване.

Лечебните ефекти на ХБО наистина са значителни поради факта, че производството на NO в кръвта се увеличава, докато достигне/надвиши нормалните нива, поради което обикновено се дава възможност на тялото да се бори успешно с вируса. След хипербарното лечение NO остава в постоянна циркулация и адекватна концентрация, като се предотвратява репликацията на вируса, тъй като хипербарният кислород индуцира – в ДНК на човешките клетки – активирането на гена на азотния оксид синтетазата (NOS). Така активиран този ген след това поддържа редовен синтез на NO. Това генетично активиране (up-regulation) се подсилва и от прилагането на цикъл от допълнителна медикаментозна терапия. Освен това, в ранните стадии на репликация на вируса, NO намалява възпроизвеждането на генетичната структура (вирусна РНК), променяйки протеини (цистеинови протеази), кодирани в Orf1a мястото в гена на вируса SARS-CoV [3].

Ползата от хипербарната терапия е по-голяма при пациенти с предшестващи състояния, които намаляват синтеза на NO, и които са силно свързани с увеличаването на смъртността при COVID-19. Това са сърдечносъдови заболявания (ангина, аритмия, предишен инфаркт на миокарда, инсулт, хипертония), метаболитни (диабет, хиперхолестеролемия) и респираторни нарушения (интерстициална пневмония, нарушена белодробна функция).

Окончателното поемане на кислорода и свързването му с хемоглобина зависи от процеса на дифузия на разтворения кислород през алвеоларната стена → белодробния интерстициум → капилярната стена → кръвната плазма → мембраната на еритроцитите → тяхната цитоплазма, за да достигне до хемоглобина. Намесата в този процес във всеки един от етапите води до намалено свързване на кислорода с хемоглобина. Чрез използването на метода на ХБО се повишават няколко от етапите в гореописания процес, като се увеличава:

- разтварянето на кислорода в алвеоларната и възпалителната бариера;
- скоростта на дифузия на кислорода;
- дифузионното разстояние на кислорода;
- разтварянето на кислорода в кръвната плазма;
- кислородното насищане на хемоглобина в еритроцитите;
- доставката на кислород към микроциркулацията и тъканите.

Нетният резултат от това е обръщането на низходящата спирала на хипоксия и тъканно възпаление при пациентите.

При пациенти с COVID-19 пневмония бариерата за дифузията на кислорода е в алвеолите (наличие на възпалителен ексудат-пневмония) и възпаления интерстициум. При развитие на ARDS се наблюдава белодробен оток, бързо прогресираща дихателна недостатъчност и фиброза. Механизмът, който стои зад бързия напредък на увреждането, все още е загадка, но повечето теории обясняват силното възпаление с развитието на „цитокинова буря". Цитокините са малки белтъчни молекули, които се свързват с рецептори по повърхността на други клетки. Така наречената цитокинова буря представлява свръх отговор на определени клетки от имунната система, като основният играч в този

случай са макрофагите. Активирането на макрофагите се наблюдава в ранната фаза на ARDS, а цитокиновите модулатори, като интерлевкин-6 инхибитори (IL-6), изпробвани в експериментални условия, са без доказани клинични ползи. ХБО значително намалява възпалителните цитокини и отока в други клинични условия и болестни състояния. Много рандомизирани клинични проучвания показват благоприятния ефект на ХБО при различни възпалителни заболявания, включително при диабетно стъпало и радиационно увреждане [1]. Хипербарният кислород значително намалява възпалителните цитокини, включително IL-1в, IL-6 и TNF-б чрез няколко транскрипционни фактора, регулиращи възпалението, включително Hypoxia Inducible Factor 1 (HIF-1), nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2) и Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NFkB).

Още един от механизмите на действие на хипербарния кислород, който беше изяснен наскоро е неговата епигенетична модулация, осъществявана чрез директния ефект на хидростатично налягане и хипероксията. Чрез генна експресия/супресия се повлияват над 40% от гените в човешкия геном, кодиращи протеиновия синтез. В биологичния контекст на производството на генни продукти, понижаването на регулирането (down-regulation) е процесът, при който една клетка намалява количеството на клетъчен компонент, като РНК или протеини, в отговор на външен стимул. Специфичните процеси, които включват увеличаване на такива компоненти се нарича up-regulation. Най-големите клъстери на стимулираните гени (up-regulation) са гените на растежа, на възстановяването, на клетъчната сигнализация и противовъзпалителните гени, а най-големите клъстери на супресираните гени (down-regulation) са про-възпалителните гени и тези, които контролират програмирана клетъчна смърт. Хипероксията или повишаването на ROS причиняват убиквитинация и разрушаване на инхибиторните протеини, освобождавайки NFkB, като му позволява да се свързва с целеви генни промотори [6]. Убиквитинът е малък регулаторен протеин, който се свързва с други протеини и действа като маркер за тяхното разграждане в протеазомата.

Широките физиологични противовъзпалителни ефекти на ХБО, които са демонстрирани чрез множество експериментални и клинични доказателства, предполагат, че ХБО е обещаващ метод за подобряване на симптомите на общия възпалителен процес и конкретно на ARDS, свързани с COVID-19 инфекцията.

ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ С ХБО НА ПАЦИЕНТИ С COVID-19

Стандартната кислородна терапия цели повишаване на налягането на кислорода в алвеолите (да се увеличи фракционната концентрация на кислорода при вдишване) чрез използването на назална канюла, вентилационна маска, неинвазивна и инвазивна механична вентилация и ендотрахеална интубация. Тъй като пневмонитът и хипоксемията напредват, чрез стандартната терапия кислородът не може да проникне през дифузионните бариери в белите дробове, тъй като дифузията му е ограничена от наличното възпаление. В допълнение, подаването на нормобарен кислород не може да лекува адекватно натрупания кислороден дълг и интензивната белодробна и системна възпалителна реакция. Вариантите са да се заобиколят белите дробове чрез екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO) или да се преодолеят границите за разтваряне на кислорода в тъканите и да се преодолеят бариерите за дифузия на кислорода чрез по-нататъшно използване на повишено налягане над атмосферното налягане [7].

По време на епидемията, причинена от вируса SARS-Cov-1, при пациентите с тежък остър респираторен синдром (SARS), прилагането на кислород беше много ефективен метод за терапия в ранния стадий на заболяването [9]. Същото се съобщава и за настоящата пандемия от SARS-Cov-2, отговорна за COVID-19 от екип китайски лекари [18, 19]. В тези публикации авторите съобщават резултатите от лечението с ХБО на 5 пациента с тежък до умерен синдром на ARDS. Пациентите са провели между 3 и 8 хипербарни лечебни сеанса в допълнение към обичайните терапевтични грижи. Симптомите на хипоксия са се подобрили още при първото лечение и насищането с кислород значително се е увеличило ($p<0.01$). Средното дневно насищане с кислород се е подобрило до > 95% в течение на лечебния курс. След ХБО, P_aO_2 и S_aO_2 значително са се повишили ($p<0.05$), а стойностите на лактата, фибриногена и Д-димера (фибрин деградационния продукт) се намалили. КТ на гръдния кош показва значително подобрение във външния вид на белите дробове. За лечението на тези пациенти е следван следният протокол: Провежда се ХБО веднъж дневно на всеки пациент в многопостова хипербарна камера. Пациентите влизат в барокамерата през изолиран от другите отделения на болницата път. Веднага след влизането им в камерата, те започват да дишат кислород от вградени дихателни маски (BIBS) до края на декомпресията без да свалят маските, с цел превенция на разпространението на инфекцията. Барокамерата се компресира до 2.0 ATA за пациент № 1 и 1.6 ATA за останалите пациенти с въздух за 15 минути. Времето за престой на зададеното налягане е 90 минути при първия терапевтичен сеанс и 60 минути за следващите. Декомпресията до атмосферното налягане се провежда за 20 минути.

В публикацията се прави заключение, че ХБО е подобър метод за лечение от механичната вентилация, с която авторите вече имат предишен опит. Това е така, защото при ХБО има по-висок индекс на оксигенация и по-голям достъп на кислород до тъканите, тъй като кислородът се разтваря в плазмата и се пренася по-ефективно до клетките.

В съобщение от 16.04.2020 г. д-р Kerry Thibodeaux и д-р Amer Raza от болницата Opelousas General в Лос Анжелис - САЩ казват, че от седмица използват ХБО за лечение на 4 пациента с COVID-19, страдащи от тежък респираторен дистрес. Протоколът за лечение е по един хипербарен сеанс от 90 минути на ден. Всички пациенти са реагирали добре на терапията и се чувстват много по-добре. Д-р Реза казва: „В контакти с лекари от САЩ установихме, че това е алтернативно лечение, което смятаме, че ще предпази пациентите от интубиране" [13].

Тези дни в интернет се публикуваха и други интервюта с хипербарни лекари специалисти, предимно от САЩ, които заявяват, че започват лечение с ХБО на пациенти с COVID-19, но все още официални резултати не са публикувани.

Нашите препоръки за протокол при провеждане на ХБО за лечение на пациенти с COVID-19 са следните:

След оценка на дихателната функция, особено при наличие на тежка остра респираторна инфекция (SARI) и съмнения за развитие на ARDS (дихателна честота над 30 вдишвания/минута, $SpO_2 \leq 93\%$):

- по един терапевтичен сеанс с ХБО дневно за 5 до 10 дни, като след петия сеанс има 2 дни почивка;
- първият сеанс е 90 минути при налягане в барокамерата от 1.6 ATA (6 метра), следващите сеанси са с продължителност от 60 минути на 1.6 ATA;
- времето за компресия до оказаното налягане (дълбочина) е според възможността за изравняване на пациента, но не по-бързо от 10 минути;
- времето за декомпресия до 0 метра е 5 минути;
- веднага след влизането на пациента в барокамерата се поставя кислородната маска и тя се сваля непосредствено преди излизането от барокамерата. Времето за компресия и декомпресия е „мъртво време" (не се включва във времето за престой на грунта).

ПРЕПОРЪКИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА КОНТАМИНАЦИЯТА И ПРЕВЕНЦИЯ НА ПЕРСОНАЛА

За да се сведе до минимум вероятността от инфектиране на персонала и другите пациенти е желателно стриктно да се спазват общите противоепидемични мерки, които са оказани от медицинските власти. Допълнително те включват и:

- по възможност инфектираните пациенти да използват специален отделен коридор за достъп до барокамерата;
- за лечение на пациенти с COVID-19 да се използват само многопостови барокамери, като подаването на кислорода в тях да става чрез вградени дихателни системи (BIBS), които отвеждат издишвания газ извън помещението на барокамерата;
- да не се провежда едновременно лечение (в един и същи сеанс) на пациенти с COVID-19 и неинфектирани пациенти, лекуващи се за други заболявания;
- медицинският персонал да е екипиран с надеждни лични предпазни средства;
- след лечебния сеанс да се извършва щателна дезинфекция на барокамерния отсек и кислородната маска с подходящи за коронавирус дезинфектанти (по възможност да се използват индивидуални кислородни маски). Между сеансите да се използват ултравиолетови лампи за вътрешната атмосфера на барокамерата (да се избягва директно UV осветяване на PVC илюминаторите);
- след сеанса да се извършва проветряване на барокамерната зала;
- в лечебните режими да не се правят „въздушни прозорци", за да се минимизира дишането на пациентите от атмосферата в барокамерата. В тази връзка пациентите трябва непрестанно да се наблюдават за прояви на белези на кислородна токсичност.

ОБСЪЖДАНЕ

Има множество доказателства, че ХБО в голяма степен позволява на кислорода да достигне до артериолите въпреки увредата на алвеоларните стени и нарушаване на кислородната дифузия. Предвид възможността да се наложи медицинска намеса по време на терапевтичния сеанс при пациенти с по-тежки симптоми, както и от съображения за по-добър контрол върху разпространението на инфекцията, е препоръчително за лечение на пациенти с COVID-19 да се използват само многопостови двуотсечни барокамери.

Досегашният опит показва, че „цитокинова буря" при пациентите се появява около 610 дни след заболяването. Тази буря и последствията от нея могат да бъдат доста тежки, като тя може да доведе до тежък синдром на респираторен дистрес при възрастни и дълбока хипоксемия. При повечето от тези пациенти се налага интубиране.

Обикновено не се засягат много от другите органи, въпреки че се наблюдава бъбречна недостатъчност поради настъпваща хипотония. Хипотонията, засягаща бъбреците, може да се дължи на много високите положителни крайни експираторни налягания (PEEP), особено ако са комбинирани с друга основна хронична бъбречна болест, която се изостря от хипоксемията.

ХБО може да бъде добра опция за болни, които все още не са интубирани, като начин да се предотврати необходимостта от интубация. Възможно е да има подгрупа пациенти, които се оксигенират с 6 литра кислород чрез назална канюла или маска и все още продължават да са хипоксични. Това са пациентите, които вероятно се насочват към интубация. При такива пациенти

ХБО може да бъде в състояние адекватно да оксигенира кръвта и да забави или да предотврати необходимостта от интубация.

В момента всички интубирани пациенти с ARDS, вследствие на COVID-19, са „свързани" с апарата за механична вентилация, като от тази връзка в повечето случаи зависи животът им. Възможно е ХБО да бъде „мост", през който пациентите да преминат и преодолеят нуждата от интубация. Вярваме също, че ХБО ще има и многостранен добавъчен противовъзпалителен ефект.

Това успешно лечение обаче може да бъде и нож с две остриета. Предаването на инфекция в хипербарна среда се улеснява. Това изисква да се съблюдават строги санитарни мерки и мерки за контрол на инфекцията спрямо други пациенти и медицинския персонал на барокамерата. Пациентите, заразени с коронавирус, трябва да се лекуват само от медицински специалисти, които са обучени, опитни и оборудвани за осигуряване на лечение с ХБО при строги противоепидемични условия. Хипербарните центрове, които не са оборудвани за лечение на коронавирус, по-вероятно ще действат като вектори за усилване на разпространението на болестта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понастоящем 20% от положителните на SARS-COV-2 лица развиват тежки клинични симптоми, които изискват хоспитализация. Ние считаме, че SARS-COV-2 позитивните пациенти, лекувани с хипербарна терапия във фазата преди хоспитализация и тези с по-лека симптоматика, няма да развият по-сериозни симптоми и вероятно ще избегнат прием в интензивно отделение.

Като се има предвид научната обосновка и докато се потвърди ефикасността на ХБО чрез стабилни клинични проучвания, разумната цена на хипербарната кислородна терапия, ясното познаване на противопоказанията и страничните ефекти, ние предлагаме на съответните власти и експерти да оценят възможността за използване на ХБО като помощно средство при терапията на началните етапи на COVID-19, за да се избегне преминаването на пациентите към болнична помощ и интензивно лечение.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бозов Х. Хипербарна оксигенация в комплексното лечение на язви при диабетно стъпало. Изд. МО - Военномедицинска академия, София, ISBN: 978-619-7196-08-5, 2015; стр. 148.
2. Петев Й, Бозов Х, Манастирска Т, Вължаров И. Хипербарната оксигенация - Адювантен метод в комплексното лечение на хроничните невирусни хепатити с персистираща цитолиза, Военна медицина, ISSN1312-2746; 2004 (3): 4344.
3. Чешмеджиева А., И. Попиванов, В. Николов. Алергични и токсични прояви в устата диагностика и лечение // Военна медицина, 2019, №3, 3-7.
4. Чешмеджиева А., Е. Кържин. Лекарствени взаимодействия в денталната медицина и техните нежелани клинични прояви в устната кухина // Военна медицина, 2019, №4, 3-5.
5. Akerstrom S, Gunalan V, Keng CT, Tan YJ, Mirazimi A. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: Viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. Viroligy, 2009; 395: 19. DOI: 10.1016/j.virol.2009.09.007.
6. Barry JM. "The site of origin of the 1918 influenza pandemic and its public health implications". Journal of Translational Medicine. January 2004; 2 (1): 3. doi:10.1186/1479-5876-2-3. PMC 340389. PMID 14733617.
7. Camporesi EM, Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. Undersea Hyperb Med. 2014 May-Jun; 41(3):24 52. PMID: 24984320.
8. DAngio CT, Finkelstein JN. Oxygen Regulation of Gene Expression: A Study in Opposites. Molecular Genetics and Metabolism, 2000; 71 (12): 371-380. PMID: 11001829, DOI:10.1006/mgme.2000.3074
9. Harch PG. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. Med Gas Res., 13 April 2020, DOI: 10.4103/2045-9912.282177
10. Morens DM, Fauci AS. "The 1918 influenza pandemic: Insights for the 21st century". The Journal of Infectious Diseases. April 2007; 195 (7): 10181028.
11. Keyaertsa E, Vijgena L, Chenb L, Maesa P, Hedenstiernab G, Van Ranst M. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. International Journal of Infectious Diseases, 2004; 8: 223226. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.04.012.
12. Klomsiri C, Karplus PA, Poole L. Cystein-based redox switches in enzymes. Antioxid Redox Signal, 2011; 14: 10651077.
13. Kovac AL, Bause GS. Orval Cunningham: The Man, His Machine, His Tank in Kansas City and Cleveland. American Society of Anesthesiologists. Annual Meeting, 12-16 October 2013, San Francisco, California.
14. Lopez L, Riffle A, Pike S, Gardner D, Hogue B. Importance of conserved cysteine residues in the coronavirus envelope protein. J Virol, 2008; 82: 3000–3010.
15. OGH using hyperbaric O2 therapy with success on COVID-19 patients. Available on:
16. https://www.katc.com/news/st-landry-parish/ogh-using-hyperbaric-02-therapy-with-success-on-covid-19-patients
17. Reillo MR , Altieri RJ. HIV Antiviral Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy. J Assoc Nurses AIDS Care,1996;7(1):4345, DOI: 10.1016/S1055-3290(96)80037-9, PMID: 8825180
18. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. Virol J, 2019; 16: 69.
19. Soodan KS, Sundar KV, Kartik K. Hyperbaric oxygen therapy in treatment of viral hepatitis. Indian Journal of Aerospace Medicine, 1995; 39 (1), (ss.2): 13643.
20. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. Lancet Respir Med. 2020 Apr; 8(4): e26. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32105632.
21. Zhong X, Tao X, Tang Y, Chen R. The outcomes of hyperbaric oxygen therapy to retrieve hypoxemia of severe novel coronavirus pneumonia: first case report. Zhonghua Hanghai Yixue yu Gaoqiya Yixue Zazhi. 2020. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2020.0001
22. Zhong XL, Niu XQ, Tao XL, Chen RY, Liang Y, Tang YC. The first case of HBOT in critically ill endotracheal intubation patient with COVID-19. Beijing, China: Novel Coronavirus Pneumonia Research Network Sharing Platform of China Association for Science and Technology. 2020.

АНАЛИЗ НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА СЕРОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ НА HBV И HCV СРЕД ИЗСЛЕДВАНИЯ КОНТИНГЕНТ НА ВМА ЗА ПЕРИОДА 2017-2018 ГОДИНА

Анелия Гоцева, Методи Кунчев

Лаборатория по вирусология – Военномедицинска академия, София

ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF HBV AND HCV SEROLOGY MARKERS AMONG THE TESTED MMA PATIENT IN THE 2017-2018 YEAR PERIOD

Anelia Gotseva, Metodi Kunchev

Laboratory of Virology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

HBV (Hepatitis B virus) и HCV (Hepatitis C virus) са сред значимите човешки вирусни патогени с доказана роля в хепатоканцерогенезата. Те са водеща причина за хронично чернодробно заболяване в световен мащаб и важна индикация за чернодробна трансплантация. Хроничната инфекция и коинфекция с тези два хепатотропни вируса може да протече продължително време безсимптомно и с възможна прогресия до чернодробна цироза и първичен хепатоцелуларен карцином. Установени са потенциалните ползи от серологичния скрининг за маркери на HBV и HCV за ранното откриване, превенция и терапия на HBV и HCV свързаните чернодробни заболявания.

Ключови думи: *хепатит В вирус, хепатит С вирус,серологични маркери*

ABSTRACT

HBV (Hepatitis B virus) and HCV (Hepatitis C virus) are among the human pathogens of significance with established role in the process of hepatic cancerogenesis. Worldwide, they are leading cause for chronic hepatic disease and an important factor with indication for liver transplantation. The chronic infection or co-infection with both of these hepatotropic viruses may be ongoing for a prolonged period without any clinical manifestation, and thus leading to a possible progression to liver cirrhosis and primary hepatocellular cancer. The potential benefit from serology screening with HBV and HCV markers has been established, as it supports early detection, prevention and improved therapy of the HBV and HCV infection and related liver diseases.

Keywords: *Hepatitis Bvirus, Hepatitis Cvirus, serology markers*

ВЪВЕДЕНИЕ

От откриването на хепатит В вируса (HBV) през 1965 година и на хепатит С вируса (HCV) през 1989 година до днес, се натрупаха сериозни научни доказателства за ролята им в човешката патология. Тези два вируса принадлежат към различни вирусни семейства (HBV – сем. Hepadnaviridae; HCV – сем. Flaviviridae) и имат различен геном (HBV – dsDNA; HCV – ssRNA). Това, което ги обединява е подчертаният им хепатотропизъм, общият парентерален път на заразяване, широкото им разпространение и отражението им върху общественото здраве. HBV и HCV са сред признатите онкогенни вируси, които са причина за значителна заболеваемост и смъртност [12]. Хроничната инфекция с HBV и HCV често протича безсимптомно или с неспецифични оплаквания и се свързва с повишен риск от развитие на чернодробна цироза и първичен хепатоцелуларен

карцином (HCC). Основните фактори за подобряване на прогнозата са ранното откриване на хронично инфектираните асимптомни лица, разграничаването на неактивните носители от тези с налична чернодробна болест, своевременното започване на противовирусна терапия при наличие на индикации и ефективната превенция. Една важна мярка за намаляване на тежестта на тези инфекции е диагностицирането на остри и хронични случаи [22]. Също така от съществено значение за ограничаване разпространението на HBV и HCV са здравната просвета, стриктните практики в здравеопазването за предотвратяване на професионална експозиция и насоченият серологичен скрининг за маркери на HBV (HBsAg, antiHBc total) и HCV (antiHCV) сред общата популация и особено сред високорисковите групи от населението.

Съвременната вирусологична диагностика на инфекциите с HBV и HCV се базира на две групи методи – серологични (ELISA, ELFA, CLIA,ECLIA) и молекулярни (polymerasechainreaction, PCR). Първичната диагноза се основава на широко използваните и лесно достъпни серологични тестове за откриване на вирусни маркери (специфични антигени и антитела) в кръвта [22]. Днес широко приложими в лабораторната практика са автоматизираните имунологични анализатори [6]. Посредством real time PCR се осъществява детекция и количествено определяне на HBV DNA/ HCV RNA (IU/mL).

Отличителен белег на HBV инфекцията е наличието на повърхностен антиген на вируса на хепатит B (HBsAg) в серума, а качествените тестове за неговото откриване се използват от 1969 година. HBsAg е хетерогенен антиген, основен диагностичен скринингов маркер на инфекция с HBV. При остър хепатит циркулира във висока концентрация в кръвта и се установява почти едновременно с покачването на ALT [1]. Наличието му за повече от 6 месеца е индикация за хронифициране на инфекцията [14]. Резултатът от качествения тест се дава като положителен или отрицателен.

AntiHBc total антителата се откриват при остър и хроничен хепатит B и персистират след възстановяването [23]. Те са маркер за осъществен контакт с вируса и индикатор за минала или настояща инфекция, съобразно наличието или липсата на HBsAg. AntiHBc total персистират пожизнено и са показател за разпространението на HBV сред човешката популация. Изследването за antiHBc total антитела позволява на всички отрицателни лица да се препоръча имунизация, като най-ефективна мярка за превенция и контрол на HBV инфекцията. Серопревалентността на HBsAg е най-висока във възрастовите групи, необхванати с ваксина, което е свързано с протективния й ефект при имунизирани лица [2].

Диагностичният алгоритъм при подозрение за хепатит С вирусна инфекция включва първоначално изследване за откриването на основния индиректен вирусен маркер – antiHCV антитела в серумни и плазмени проби с тестове, базирани на имуноензимни методи (EIA) или CLIA (Chemiluminescence immunoassay) [8]. Европейската асоциация за изследване на черния дроб (EASL) препоръчва като първа линия диагностичен тест за antiHCV антитела [9]. Установяването им е указание за налична или минала инфекция, но не отдиференцира остра от хронична инфекция [15]. С оглед потвърждаване на настояща инфекция лицата с реактивни резултати от скрининговите серологични тестове трябва да бъдат оценени за наличието на виремия чрез чувствителен тест за HCV RNA [7]. Откриването на HCV RNA (PCR), определя статуса на изследваното лице по отношение наличието или отсъствието на вирусна репликация [3]. Навременната диагностика и съвременното лечение на хепатит С са единствената профилактика срещу вируса, защото светът не разполага с ваксина. Изчислената скрита тежест въз основа на ограничени данни от Европейския съюз / Европейското икономическо пространство (ЕС/ЕИП) показва, че по-малко от 15% от хронично заразените с HCV са наясно с инфекциозния си статус [18].

Изследването за наличие на HBsAg и antiHCV антитела е задължително при скрининга на кръвта и кръвните продукти за предотвратяване на посттрансфузионен хепатит. Също така всички бременни жени се тестират за HBsAg.

ЦЕЛ

Целта на настоящето проучване е да се направи анализ на разпространението на серологични маркери на HBV (HBsAg, anti HBc total) и HCV (antiHCV) сред изследвания контингент на ВМА – хоспитализирани и амбулаторни пациенти и кандидати за военна служба.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

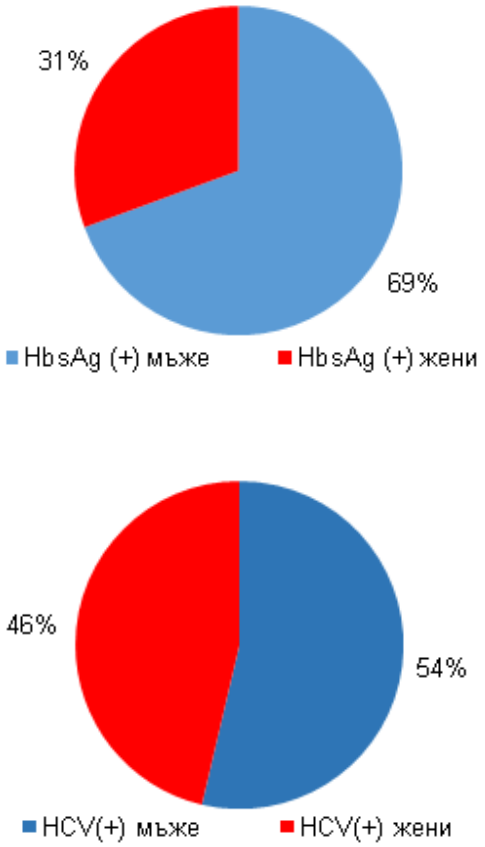
За двегодишен период от януари 2017 – декември 2018 г. във Вирусологичната лаборатория на ВМА – София са изследвани общо 11 361 серумни проби за HBsAg на 8 685 мъже (76%) и 2 676 жени (24%), 1 664 проби за antiHBc total, 11 586 за antiHCV антитела на 8 734 мъже (75%) и 2849 жени (25%). Анализът на всички проби е направен по метода CLIA (Chemiluminescence immunoassay) с имунологични анализатори LIAISON® / LIAISON® XL Analyzer (DiaSorin, Italy). Допълнително са изследвани 1 664 серумни проби за antiHBc total антитела (CLIA).

РЕЗУЛТАТИ

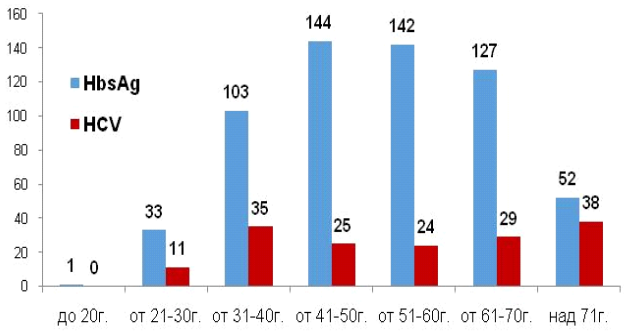
За обхванатия двегодишен период от януари 2017 – декември 2018 г., от 11 361 серумни проби за HBsAg, позитивен резултат е установен при 602 (5.29%). Разпределението по пол на изследваните лица показва преобладаващо засягане на мъжкия пол, съответно 420 мъже (69%) и 182 жени (31%) (фиг. 1). Отчетени са и междувъзрастови различия, като най-голям е делът на HBsAg (+) лица във възрасто-

вия диапазон от 41-60 години и съответно най-малък в групата до 30 годишна възраст (фиг. 2).

От 1 664 изследвани за antiHBc total със серологичен профил HBsAg (-) /antiHBc total (+) са 384 лица (23%), от които 232 мъже (60%) и 152 жени (40%).

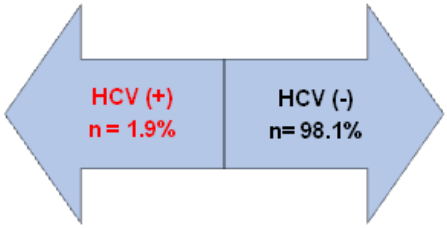


Фигура 1. Разпределение по пол на позитивните лица за HBsAg и antiHCV антитела



Фигура 2. Разпределение по възраст на позитивните лица за HBsAg и antiHCV

Тествани са 8 734 лица за antiHCV антитела, като реактивен (позитивен) резултат е установен при 162 (1.9%), съответно серонегативни са 8 572 (98.1%) (фиг. 3).



Фигура 3. Разпределение по възраст на позитивните лица за HBsAg и antiHCV Разпределение на изследваните лица за antiHCV антитела

Разпределението по пол на позитивните лица за antiHCV антитела е следното – 87 мъже (54%) и 75 жени (46%) (фиг.1). Всички реактивни проби по CLIA са потвърдени с конформативен тест (HCV Ab ELISA Confirmation, DiaPro, Italy). Преобладаващият брой antiHCV серопозитивни са във възрастовите групи от 31-40 години и над 71 години.

От изследваните 2 970 кандидати за военна служба, antiHCV позитивни са 2 мъже на възраст до 30 години, докато HBsAg позитивните са 17, на възраст от 21-50 години, съответно 12 мъже и 5 жени.

ДИСКУСИЯ

Редица проучвания подчертават хетерогенността в серопреваленса на тези инфекции в различните географски региони на света. Като цяло е установено, че страните в източната и южната част на ЕС/ЕИП имат по-голямо разпространение на HBV и HCV в сравнение с държавите в северната и западната част. Субпопулациите с множество припокриващи се рискови фактори, като затворници, ХИВ позитивни, интравенозни наркомани или мъже, които правят секс с мъже (MSM) са с по-висок риск от разпространение на тези инфекции [17]. Докладваното носителство на HBsAg в Европа е от 0.1% в Холандия до > 7% в Източна Турция [11]. В Близкия Изток и Индия 2-5% от общото население е хронично инфектирано. Данните за България сочат от 3-7% честота на HBsAg сред българската популация [21]. При извършено мултицентрово проучване през 2011 г.е установено 3.87% наличие на HBsAg при лица от общата популация с вариации за различните региони на България от 1.9% до 5.3% и на antiHCV 1.28% [5, 16]. Положителни серологични маркери за HBV (antiHBc total) се установяват при 30% от българското население, особено над 40 годишна възраст [4]. В глобален мащаб 71 милиона души живеят с хронична HCV инфекция. Данните за ЕС / ЕИП сочат 1.5% разпространение на HCV в този регион [24]. В България предполагаемия брой на инфектираните е 77 000 души.

Европейският център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) препоръчва провеждане на регулярни репрезентативни серопревалентни

проучвания най- малко на всеки десет години [20]. Представените данни от изследвания контингент на ВМА сочат 5.29% честота на HBsAg, което потвърждава интермедиерното разпространение на HBV в нашата страна. Получените резултати (2017-2018) за наличие на antiHCV антитела сочат 1.9% серопозитивност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекциите с HBV и HCV са глобален проблем за общественото здраве. От съществено значение за ограничаване на разпространението и предотвратяване на дългосрочните последици на хроничната инфекция с тези два хепатотропни вируса са ранната диагностика, терапия и профилактика на HBV и HCV свързаните чернодробни заболявания. Скрининговите изследвания спомагат за уточняване на инфекциозния статус на изследваните лица, което позволява своевременно предлагане на възможности за лечение на инфектираните и ограничаване прогресията на хроничната инфекция. Представянето на актуални данни за разпространението на серологични маркери на HBV и HCV позволява оценка на текущото състояние и клиничната тежест на тези инфекции с изявено медико-социално значение.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Велчева Д., А. Гоцева. Вирусологична диагностика на Хепатит B.Medical Magazine.брой 57/9. 2018, 52-55.
2. Гоцева А. Г. Попов.История на развитието и значение на хепатит В ваксината. Превантивна медицина, VII, 2019, 2 (16), 9-11.
3. Гоцева А., Г. Попов. Особености в диагностиката на хепатит С.Medical Magazine.бр. 59/11.2018,20-22.4. Теохаров П. А. Кеворкян. Основни хепатотропни вируси в България - характеристика, диагностика, разпространение, специфична профилактика. С. 2014.
5. Теохаров П., А. Кеворкян, М. Кожухарова. Разпространение на хепатитните В и С вируси в България. Мединфо, 11/2015.
6. Cabezas- Fernandez M, Cabeza-Barrera M.Introduction of anautomatedsystemforthediagnosisandquantification of hepatitis B andhepatitis C viruses. OpenVirol.2012;6:122-34.
7. CDC. Testingfor HCV Infection: AnUpdate of Guidance for Clinicians and Laboratorians. MMWR MorbMortalWklyRep. 2013 May 10; 62(18):362-5.
8. Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Harris B. Chemilumine scenceassay improvesspecificity of hepatitis C antibodydetection. ClinChem.2003;49:940-4.
9. EASL ClinicalPracticeGuidelinesManagement of hepatitis C virusinfection. J Hepatol. 2014;60:392-420.
10. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Globalepidemiologyandgenotypedistribution of thehepatitis C virusinfection. J Hepatol. 2014;61:S45-S57.
11. Hatzakis A, VanDamme A, Alcoin A. Thestate of hepatitis B and C intheMediterraneanandBalkancountries:reportfrom a summit conference. Journal of Viralhepatitis. 2013; 20(12):1-20.
12. Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region:a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. Epidemiology & infection.Volume 142 Issue 2. pp. 270-286.
13. Jaroszewicz J, CalleSerrano B, Wursthorn K.etal. Hepatiist B surfaceantigen (HBsAg) levelsinthenaturalhistory of hepatitis B virus (HBV) infection: a Europeanperspective.J. Hepatol. 2010.
14. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2008;2:553-562.
15. Kesli R, Polat H, Terzi Y, Kurtoglu MG, Uyar Y. Comparison of a newly-developedautomatedandquantitativehepatitis C virus (HCV) coreantigentestwiththe HCV RNA assay for Clinical usefulness in confirm inganti-HCVresults. J CliniMicrobiol 2011; 4089-93.
16. Kevorkyan A, Teoharov P, Lernout T, etal. Prevalence of HBV and HCV amongoutpatientsinthePlovdivregion of Bulgaria, 2010-2011.J MedVirol .2015; 87:401- 406.
17. MasonLauren MK, DuffellErika, Veldhuijzen Irene K, PetritiUarda, BungeEveline M, TavoschiLara. Hepatitis B and C prevalence and incidence in key population groups with multiple risk factors in the EU/EEA: a systematicreview. EuroSurveill. 2019; 24(30): pii=1800614.
18. Mathurin P. HCV burdeninEuropeandthepossibleimpact of currenttreatment. DigLiverDis. 2013;45:S314S317.
19. PolarisObservatoryCollaborators. Globalprevalence, treatment, andprevention of hepatitis B virusinfectionin 2016:a modelling study. LancetGastroenterolHepatol. 2018 Jun;3(6):383-403.
20. Recommendationsforhepatitis A and B surveillance and prevention strategies: Proposal to theEuropeanCommissionfromthe EUROHEP.NET projecthttp://www.eurohep.net/files/reports/Recommendationsdec2005.pdf.
21. TodorovaT.,G.Tsankova, N.Lodozova.HepatitisB infection in Eastern regions of Bulgaria. J of IMAB 2016 Jan-Mar;22(1):1033-1035.
22. Villar LM, Cruz HM, Barbosa JRetal.Updateonhepatitis B and C virusdiagnosis.World J Virol. 2015 Nov 12;4(4):323-42.
23. Weber B. Recentdevelopmentsinthediagnosisandmonitoring of HBV infectionandrole of thegeneticvariability of the S gene. Expert RevMolDiagn. 2005;5:75-91.
24. World Health Organization. GlobalHepatitisreport, 2017. https://www. who.int/ hepatitis / publications/ global-hepatitis-report2017/en/. Accessed 1 Jan 2019.

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА ХИРУРГИЯ ПРИ УСЛОЖНЕНИ ФОРМИ НА БОЛЕСТ НА КРОН (НАЧАЛЕН ОПИТ)

Васил Кьосев, Пламен Иванов, Венцислав Мутафчийски, Георги Коташев, Красимир Василев, Григор Григоров, Димитър Пенчев, Мирослав Гаврилов

Катедра "Хирургия", Клиника по ендоскопска, ендокринна хирургия и колпроктология – Военномедицинска академия, София

MINIMALLY INVASIVE SURGERY FOR COMPLICATED CROHN€S DISEASE (EARLY EXPERIENCE)

Vasil Kyosev, Plamen Ivanov, Ventzislav Mutafchiyski, Georgy Kotashev, Krasimir Vasilev, Grigor Grigorov, Dimitar Penchev, Miroslav Gavrilov

Clinic of Endoscopic, Endocrine surgery and Coloproctology – Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Въведение: През последните две десетилетия хирургичното и медикаментозното лечение на възпалителните заболявания на червата (IBD) търпи бурно развитие. Редица доказателства в световен мащаб подкрепят предимствата на минимално инвазивния подход при хирургичното лечение на болестта на Крон (БК) с илеоколична локализация, особено при усложнените форми с абсцес, флегмон или фистулизиране.

Цел: Да представим нашия първоначален опит при пациенти с усложнена форма на БК с илеоколична локализация, подложени на минимално инвазивна резекция.

Материал и методи: За период от една година (Март 2018 г. – Май 2019 г.) в нашата клиника са извършени три минимално инвазивни резекции на пациенти с усложнена, илеоколична БК. Пациентската информация включва: демографски данни, индекс телесна маса (BMI), интраоперативната кръвозагуба, оперативно време, конверсия и преминаване към отворена хирургия, продължителност на следоперативния болничен престой и настъпили усложнения.

Резултати: В съобщението са разгледани три случаи от нашата практика с болестта на Крон (БК) с илеоколична локализация. Първият пациент е с паракопичен абсцес, дрениран предоперативно перкутанно под ехографски контрол, вторият с флегмонозно възпален цекум и третият с ентероентерална фистула, която наложи по-широка тънкочревна резекция. Средната възраст на пациентите е 24 години, средния BMI е 22.3±3.2 и клас по ASA 2.75±0.25. Двама (66.6%) от пациентите са получили предоперативно високи дози кортикостероиди. Средната продължителност на оперативното време е 180±46 мин., а интраоперативнта кръвозагуба е 80мл. При двама пациенти (66.6%) е изведена временна илеостома, а и трите случаи са завършени минимално инвазивно без да се налага преминаване към отворена операция. Пациентите възстановяват пасажа средно на 1.6 следоперативен ден (СОД), а средният следоперативен болничен престой е 4 дни. През следоперативния период не са констатирани усложнения.

Заключение: Минимално инвазивния подход е подходящ и безопасен метод за хирургично лечение при усложнените форми на БК с илеоколична локализация, характеризира се със скъсен следоперативен болничен престой и нисък процент на усложнения и заболеваемост. В бъдеще, за потвърждение на тези добри първоначални резултати са необходими многоцентрови проучвания.

Ключови думи: *усложнени форми на болест на Крон, минмално инвазивен подход, илеоцекална резекция*

ABSTRACT

Introduction: The surgical and medical management of inflammatory bowel disease (IBD) has significantly evolved over the course of the last two decades. The evidence has been accumulating in favor of a minimally invasive approach to ileocolic Crohn's disease (CD), especially when the disease is complicated by an abscess, a phlegmon, or fistulizing disease.

Aim: To presents our primary experience with three cases of complicated ileocolic CD threated with minimally invasive approach.

Materials and methods: From March 2018 until May 2019 in our unit three consecutive patients with ileocolic Crohn's disease complicated by a paracolic abscess, a phlegmon, or a fistula underwent minimally invasive ileocaecal resection. Data recorded included demographic information, body mass index (BMI), estimated blood loss (EBL), length of surgery, rate of conversion to open surgery, length of hospital stay, and rate of complications.

Results: A total of three patients were identified. Complications from Crohn's disease included one patient who developed a paracolic abscess that required drainage upon admission, one patient who developed a phlegmon, and one patient who developed an entero-enteric fistula. Mean age of the study population was 24 years, with a mean BMI of 22.3±3.2 and a mean ASA score of 2.75±0.25. Two (66.6%) of the patients were immunosuppressed with high-dose steroids. Mean operative time was 180±46 min, with a median EBL of 80 ml. Two (66.6%) patients required diversion with a loop ileostomy, there were no conversions to laparotomy. Median time to flatus was 1.6 day. All patients tolerated a diet on the day of surgery, with a median length of stay of 4 days. There were no deaths and no complications related to bleeding, organ injury, surgical site infections, or anastomotic leaks.

Conclusions: Minimally invasive surgery for complicated ileocolic Crohn's disease can be performed safely, with short lengths of hospital stay and with a low rate of complications. A multicenter study would be beneficial to validate these findings.

Keywords: *complicated ileocolic Crohn's disease, minimally invasive approach, ileocaecal resection*

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните две десетилетия хирургичното и медикаментозното лечение на възпалителните заболявания на червата (IBD) претърпя бурно развитие [1, 2]. Представител на тази група заболявания е болестта на Крон (БК), която се среща с честота на случаите 20.2 на 100 000 население в Северна Америка и Европа [3, 4]. Двадесет години след поставяне на диагнозата над от 80% от пациентите с БК са оперирани и приблизително половината от тях през следващите десет години са реоперирани [5-7].

Виенската и Монреалската класификации определиха два фенотипа на БК: 1. пенетриращ и обтуриращ (ПБК); 2. непенетриращ и необтуриращ (НПБК) [8]. Въпреки приложението на модерна имуносупресивна терапия, пенетриращият фенотип БК протича с агресивна клинична изява, изразяваща се с остра перфорация, хронична фистула или интраабдоминален абсцес. Поради това интервалът до следващата операция е скъсен значително [9]. Хирургичното лечение на ПБК в съчетание с предоперативна имуносупресивна терапия протича с висок процент на следоперативни усложнения и неубедителни краткосрочни резултати [10]. В хирургичната общност са противоречиви становищата за мястото на минимално инвазивната хирургия при ПБК [11, 12].

Минимално инвазивната хирургия е метод на избор при пациенти с НПБК, има доказани предимства пред отворената хирургия, като по-малка хирургична травма, по-ранно възстановяване на чревната функция, намалена болка и скъсен болничен престой [13, 14]. Редица фактори затрудняват техническото изпълнение на операцията. Наличие на възпалена туморовидна маса в коремната кухина, фистулни ходове между чревни бримки и други кухи коремни органи превръща в предизвикателство дисекцията на тъканите в правилен план и е причина за по-чести възпалителни усложнения. Дебелият и къс мезентериум при тези пациенти допълнително затруднява съдовия контрол по време на операция. Пациенти (ПБК фенотип), провели предоперативно имуносупре-сивна терапия са с доказан по-висок риск от конверсия към отворена хирургия [15].

Съвременните препоръки, базирани на недостатъчна данни, съветват за ограничаване на минимално инвазивните техники, в частност лапароскопските резекции като първа линия на лечение при пациенти с БК [16, 17].

Независимо от това, не малко съобщения в световен мащаб изтъкват мястото на минимално инвазивния подход при хирургичното лечение на болестта на Крон (БК) с илеоколична локализация, особено при случаите усложнени с абсцес, флегмон или фистулизиране [18-20].

ЦЕЛ

Да представим нашият първоначален опит с минимално инвазивния подход и ранните резултати при трима пациенти с усложнени форми на БК с илеоколична локализация.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За период от една година (Март 2018г. - Май 2019г.) в нашата клиника са извършени три минимално инвазивни илеоцекални резекции на пациенти с илеоколична локализация на БК, усложнена с параколичен абсцес, флегмон и ентеро-енерална фистула. Пациентската информация включва:

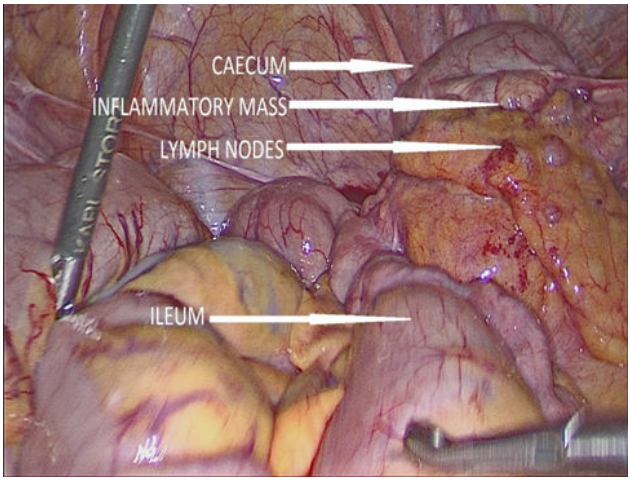
демографски данни, индекс телесна маса (BMI), клас по ASA (American Society of Anesthesiologists) интраоперативната кръвозагуба, оперативно време, случаи на конверсия към отворена хирургия, следоперативен болничен престой и възникнали усложнения.

Пациентите, при които БК е усложнена с флегмон и параколичен абсцес постъпват в клиниката по спешност с клиничната картина на коремен сепсис. Лечението им включва широкоспектърни антибиотици, високи дози кортикостероиди, тотално парентерално хранене и преустановяване на пероралния прием. Окончателната диагноза се потвърди след скениране (КТ) на корем и малък таз с интравенозен контраст. На следващия ден пациентът с паракопличен абсцес беше дрениран под ехографски контрол с перкутанен дренаж [21, 22]. След подобряване на състоянието, 48 часа преди операцията се проведе контролният скенер (КТ), на който не се откриха остатъчни колекции. Предоперативната подготовка на тримата пациенти включваше още диагностична колоноскопия и механично почистване на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) в деня преди операцията.

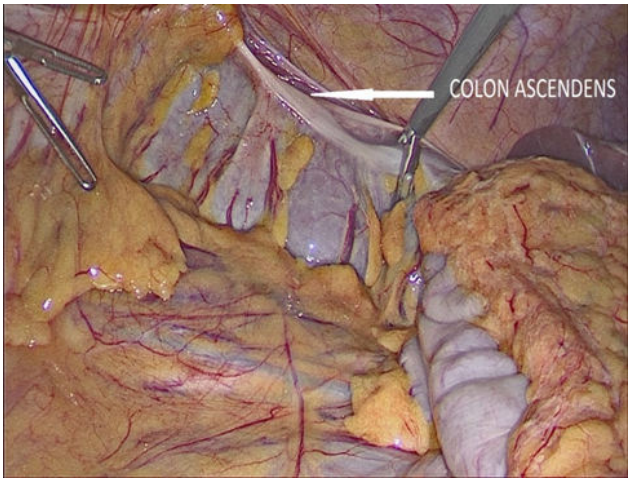
Трите операции са извършени от колоректален хирург със значителен опит в минимално инвазивната хирургия. При двама от пациентите след илеоколична резекцията, операцията приключва с извеждане на временна илеостома. Преценка и решение за нейното създаване е взето интраоперативно. В единия случай решението е продиктувано от персистиращо вътрекоремно възпаление, а при другия от нарушения тъканен интегритет и висок риск от инсуфициенция на бъдещата илеоколична анастомоза.

В операционната зала пациентът се намира върху операционната масата в литотомна позиция. Операцията се извършва под обща ендотрахеална анестезия с поставен уретрален катетър. Използваните инструменти са обичайни, стандартен лапароскопски сет за минимално инвазивна хирургия, 10-мм/30° камера, 5-мм лапароскопски Babcock и 45-см инструмент EnSeal (Ethicon Endosurgery, Cincinnati, OH). Мобилизирането на колон асценденс се осъществява чрез заден достъп [фиг. 1-3], посредством повдигане на възпалената тумуровидна маса, в която участва терминалният илеум и цекума. Този подход дава възможност за отдиференциране на уретера и дуоденума от възпалителното променено черво и улеснява дисекцията в краниална посока, от входа на таза към черния дроб и медиално до нивото на дуоденума [фиг. 4].

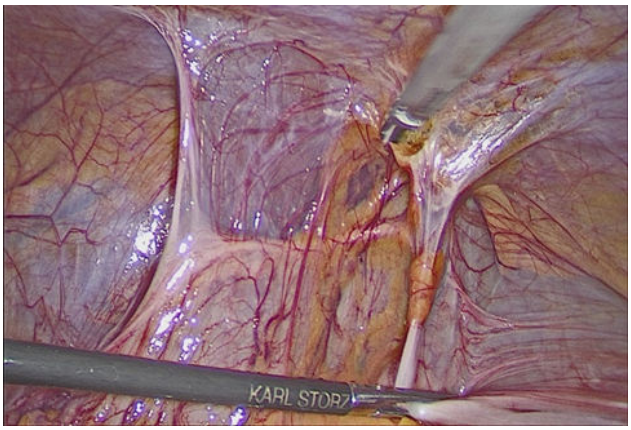
Така извършена дисекцията позволява сигурна и безопасна резекция на мезентериума, без да се допуснат увреждания на съдове и структури по съседство [фиг. 5]. Лигирането и прекъсването на артерия илеоколика се осъществява посредством интракорпорална техника с инструмент EnSeal [фиг. 6].



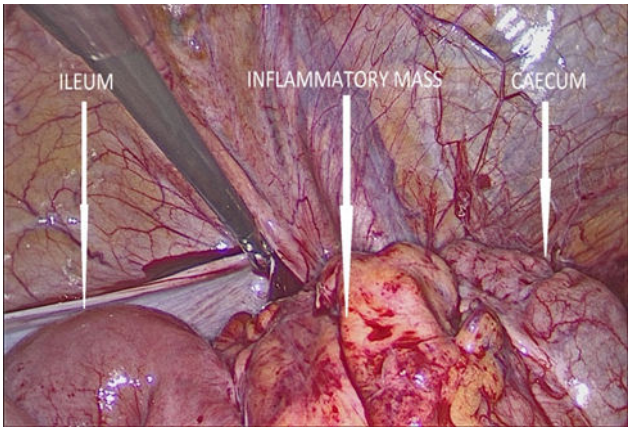
Фигура 1. *Начален изглед на пенетриращ фенотип Болест на Крон с илеоцекална лока-лизация, усложнена с илео-илеална фистула*



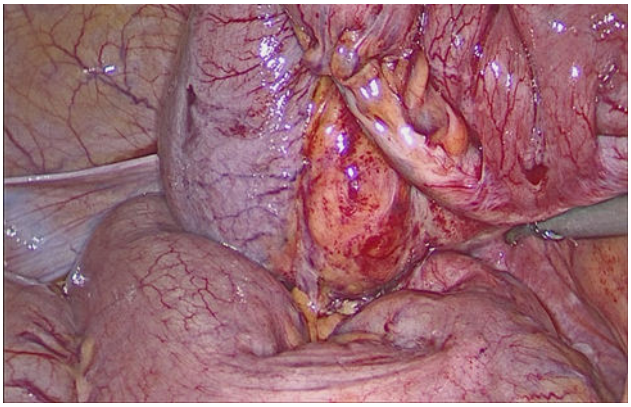
Фигура 2. *Мобилизиране на колон асценденс*



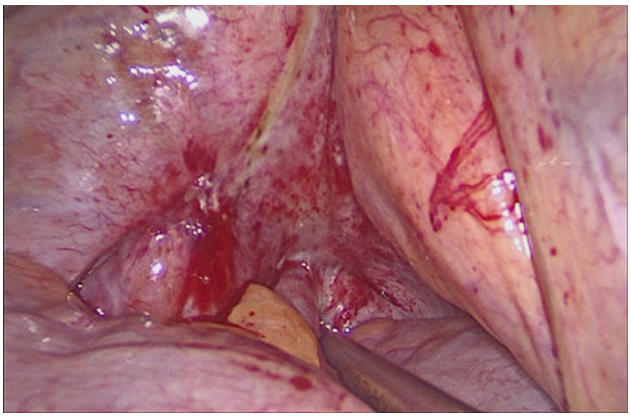
Фигура 3. *Мобилизиране на колон асценденс (заден достъп)*



Фигура 4. *Разширена дисекция от входа на таза*

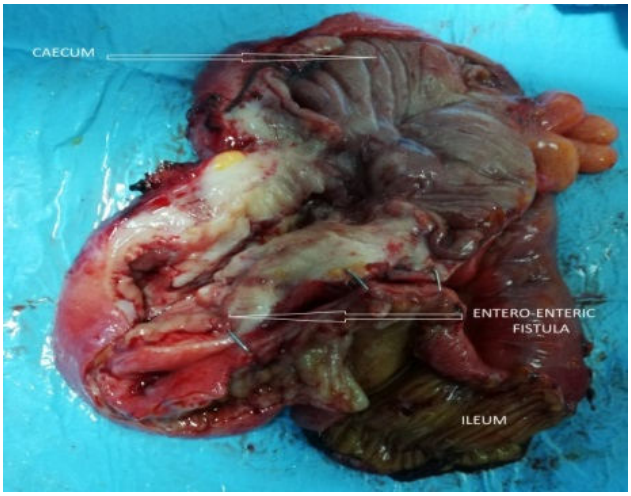


Фигура 5. *Резекция на мезентериума*



Фигура 6. *Лигиране на артерия илеоколика*

Спесименът, определен за резекция се евакуира от коремната кухина чрез малка инцизия в дясната коремна половина. Проксималният и дисталният край се анастомозират след резекцията екстракорпорално посредством два линеарни стаплера (100 мм. и 60 мм.) в латеро-латерална илеоасцендо анастомоза. Инцизията на коремната стена се зашива послойно след връщане на анастомозата в коремната кухина. Коремната кухина се измива обилно, аспирира се и след проверка на хемостазата се подвежда един тръбен дрен към анастомозата и десен латерален канал, изведен вляво на корема на типично място. Ексуфлация [фиг. 7].



Фигура 7. *Окончателния препарат (ПБК) с илео-илеална фистула*

Още първата сутрин след операцията е отстранен уретралният катерър, пациентът е захранен с високоенергийни течни храни и е раздвижен активно с възможност за самообслужване. Антибиотичното лечение продължава между 7 и 10 дни след операцията поради факта, че пациентите са имуносупресирани и е налице в различна степен активно възпаление по време на интервенцията. На двама от пациентите е преустановен предоперативно приемът на кортикостероиди и след операцията са получили anti-TNF антитела. Продължителността на следоперативния болничен престой се определя от времето, необходимо за възстановяване на нормалната функция на ГИТ (флатуленция и дефекация), захранване и възможност за двигателна активност.

РЕЗУЛТАТИ

В съобщението са разгледани три клинични случаи от нашата практика. И тримата са с усложнени форми на БК с илеоколична локализация, единият с паракопичен абсцес, дрениран перкутанно под ехографски контрол предоперативно, вторият с флегмонозно възпален цекум и третият със сформирана илео-илеална фистула, което наложи по-широка тънкочревна резекция. Обемът на извършените операции е минимално инвазивна илеоцекална резекция.

Демографските характеристики на пациентите са представени в таблица 1. Средната възраст на пациентите е 24 години, средният BMI е 22.3±3.2, а средната стойност на анестезиологичния риск по клас ASA в групата е 2.75±0.25. Двама (66.6%) са в значителна степен имуносупресирани, поради високите дози кортикостероиди приемани предоперативно.

Таблица 2 съдържа стойностите на хирургичните показатели в групата. От нея се вижда, че средната продължителност на оперативното време е 180±46 мин., а средната интраоперативнта кръвозагуба е

80 мл. За сравнение операцията на пациента с илео-илеална фистула продължи 220 мин. и 280 мл. кръвозагуба. При двама от пациентите (66.6%) интервенцията завърши с извеждане на временна илеостома, причини за което са интраоперативно установени персистиращо възпаление в коремната кухина и нарушен тъканен интегритет, поставящ под съмнение херметичноста на бъдещата анастомоза. И трите операции са извършени изцяло минимално инвазивно без необходимост от преминаване към отворена хирургия.

Таблица 1. ▼ *Демографска характеристика на пациентите*

ПОКАЗАТЕЛИ	РЕЗУЛТАТИ (n=3)
Възраст (години) Средна Медиана Диапазон	 24.6±4.2 24 20-29
Пол Мъже Жени	 2 (66.6%) 1 (33.3%)
BMI (kg/m^2) Среден Медиана Диапазон	 22.3±3.2 22.7 18-27
ASA Средна Медиана	 2.75±0.25 3
Прием на кортикостероиди преди хоспитализацията	2 (66.6%)
Прием на високи дози кортикостероиди в болницата	2 (66.6%)
Наличие на предходни операции	не
Вид усложнение на ПБК Абсцес Флегмон Илео-илеална фистула	 1 (33.3%) 1 (33.3%) 1 (33.3%)

Таблица 2. ▼ *Хирургични показатели*

ПОКАЗАТЕЛИ	РЕЗУЛТАТИ (n=3)
Оперативно време (мин) Средно Медиана Диапазон	 180±46 188 140-220
Интраоперативна кръвозагуба (мл) Средна Медиана Диапазон	 125±70 80 50-280
Брой конверсии	0
Дължина на общия разреза на кожата (cm) Средна Медиана Диапазон	 4±0.5 4 3.5-4.5

Всички пациенти са захранени и раздвижени до степен на самообслужване на първата сутрин след операцията, нормалното функциониране на стомашночревния пасаж се случва средно на 1.6 следоперативен ден (СОД), а средният следоперативен болничен престой е 4 дни [табл. 3]. През следоперативния период (30 дни от изписването) не е констатиран случай на кървене, уретрално или органно увреждане, инфекция на хирургичното място, инсуфициенция или стеноза на анастомозата, не е констатирана портова херния или смърт. Физиологичният път на чревния пасаж при пациентите с изведена илеостома (локална ексцизия на илеостомата и екстракорпорална илеоасцендо анастомоза) е възстановен в интервал от 3 до 6 месеца след първата операция.

Таблица 3. ▼ *Следоперативни резултати*

ПОКАЗАТЕЛИ	РЕЗУЛТАТИ (n=3)
Перорален прием (часове след операцията) Диапазон	 18 12-24
Възстановяване функцията на ГИТ (дни) Средно Медиана Диапазон	 2.2±0.6 1.6 1-3
Следоперативен болничен престой (дни) Средно Медиана Диапазон	 6.2±3.1 4 3-9
Повторен прием (30 дни)	0 (0%)
30 дневна заболеваемост	0 (0%)
30 дневна смъртност	0 (0%)

ДИСКУСИЯ

През последните 20 години хирургичното лечение на неусложнените форми на БК с илеоколична локализация претърпя бурно развитие към масово прилагане на минимално инвазивните техники [23]. Минимално инвазивната хирургия повтаря изцяло принципите и обема на отворените операции, отличавайки се с редица предимства по време и след интервенцията [24]. В световен мащаб значително по-малко са данните, подкрепящи мястото на минимално инвазивната хирургия при пациенти с илеоколична локализация на БК, усложнена с параколичен абсцес, флегмон или фистулизиране. Затова препоръките са насочени към ограничено приложение при пациенти с ПБК фенотип. Европейската организация по БК и колитите (ECCO) съветва при лечение на усложнените и рецидивни форми на БК, минимално инвазивният подход да не е първо средство на избор, основавайки се на непълни доказателства за неговата ефективност [25]. В противовес, Американското дружество на колоректалните хирурзи (ASCR), основавайки се също на недостатъчна извадка от проучвания в тази насока, препоръчва минимално инвазивният достъп като средство на избор при пациенти с ПБК фенотип, при условие за достатъчно опит на оперираща хирург [26-28].

Alves и съавт. [29] установяват, че наличието на параколичен абсцес, епизоди на рецидив при БК, употреба на високи дози кортикостероиди предоперативно, лош хранителен статус и консумацията

на тегло са рискови фактори за възникване на възпалително коремно усложнение след илеоцекална резекция. Kanazawa и съавт. [30] допълват, че тези фактори са отговорни и за повишаване на вероятността от реоперация. Също високите нива на С-реактивен протеин са показател за повишена активност на болестта, предоперативно ниският хемоглобин и честите епизоди на рецидив на БК алармират за възпалителни усложнения в следоперативния период [31, 32].

При минимално инвазивния подход във всеки един момент съществува вероятност за промяна в планирания оперативен достъп, конверсия и преминаване към отворена операция. Според различните експертни центрове честотата на конверсия при пациенти с ПБК се движи между 0 и 29% [14]. Фактори като, голяма възпалена туморовидна маса, тежки сраствания и фистулизиране са предпоставка за висок процент на конверсиите, докладвани в други съобщения [33, 34].

В проучване, което сравнява пациенти с ПБК и такива с НПБК след минимално инвазивна илеоцекална резекция, авторите установяват сигнификатно по-продължителен следоперативен болничен престой при групата с ПБК за разлика от НПБК, което се потвърждава и от други съобщения [35]. Bellolio и съавт. анализират следоперативните резултати при 293 пациенти с ПБК и 141 пациенти с НПБК, подложени на минимално инвазивна илеоцекална резекция. Резултатите показват помалка честота на следоперативните абсцеси в групата на НПБК, при съпоставима обща заболеваемост [36].

Основавайки се на световния опит, повечето пациенти с ПБК фенотип могат да бъдат оперирани посредством минимално инвазивен достъп с изключение на тези, оперирани отворено в миналото и усложнените форми на болестта, където достъпът е лапаротомия. Пациенти, оперирани в миналото лапароскопски са кандидати в основната си част за минимално инвазивна илеоцекална резекция, с изключение на усложнените форми на болестта. Тези данни подчертават важността на внимателния подбор на пациентите, който е в основата за постигане на добри следоперативни резултати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Минимално инвазивният подход е сигурен и безопасен метод на хирургично лечение при усложнените форми на БК с илеоколична локализация. Протича със скъсен следоперативен болничен престой и нисък процент на усложнения. В бъдеще този добър първоначален опит трябва да бъде подкрепен от многоцентрови проучвания и резултатите от тях да бъдат формулирани в препоръки. Минимално инвазивната хирургия е предизвикателство при тази група пациенти (ПБК фенотип), затова внимателният подбор и опитът на хирурга са критични за постигане на добри резултати.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB (2000) Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. Am J Gastroenterol 95(12):34693477.
2. Appau KA, Fazio VW, Shen B et al (2008) Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohns patients. J Gastrointest Surg 12(10):17381744.
3. Ananthakrishnan AN (2015) Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 12:205217.
4. Kristo I, Stift A, Bergmann M, Riss S (2015) Surgical recurrence in Crohns disease: are we getting better? World J Gastroenterol 21:60976100.
5. Bernell O, Lapidus A, Hellers G (2000) Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohns disease. Br J Surg 87:16971701.
6. Bernell O, Lapidus A, Hellers G (2000) Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohns disease. Ann Surg 231:3845.
7. Freeman HJ (2009) Long-term natural history of Crohns disease. World J Gastroenterol 15:13151318.
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF (2006) The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 55:749753
9. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH Jr (1988) Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn s disease: evidence for two clinical forms. Gut 29:588 592.
10. Niewiadomski O, Studd C, Hair C, Wilson J, Ding NS, Heerasing N, Ting A, McNeill J, Knight R, Santamaria J, Prewett E, Dabkowski P, Dowling D, Alexander S, Allen B, Popp B, Connell W, Desmond P, Bell S (2015) Prospective population-based cohort of inflammatory bowel disease in the biologics era: disease course and predictors of severity. J Gastroenterol Hepatol 30:13461353.
11. Kanazawa A, Yamana T, Okamoto K, Sahara R (2012) Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after bowel resection in patients with Crohn s disease. Dis Colon Rectum 55:957962.
12. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR (2000) Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohns disease. Dis Colon Rectum 43:11411145.
13. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, Darzi AW, Tekkis PP (2006) Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohns disease: a metaanalysis. Surg Endosc 20:10361044.
14. Rosman AS, Melis M, Fichera A (2005) Metaanalysis of trials comparing laparoscopic and open surgery for Crohns disease. Surg Endosc 19:15491555.
15. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Marceau C, Rouach Y, Lavergne-Slove A, Vicaut E, Valleur P (2005) Factors that predict conversion in 69 consecutive patients undergoing laparoscopic ileocecal resection for Crohns disease: a prospective study. Dis Colon Rectum 48:23022308.
16. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, Danese S, DHoore A, Gassull M, Gomollon F, Hommes DW, Michetti P, OMorain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP, European Crohns and Colitis Organisation (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohns disease: current management. J Crohns Colitis 4:2862.
17. Strong S, Steele SR, Boutrous M, Bordineau L, Chun J, Stewart DB, Vogel J, Rafferty JF (2015) Clinical practice guideline for the surgical management of Crohns Disease. Dis Colon Rectum 58:10211036.
18. Goyer P, Alves A, Bretagnol F, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y (2009) Impact of complex Crohns disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. Dis Colon Rectum 52(2):205210.
19. Umanskiy K, Malhotra G, Chase A, Rubin MA, Hurst RD, Fichera A (2010) Laparoscopic colectomy for Crohns colitis. A large prospective comparative study. J Gastrointest Surg 14(4): 658663.
20. Kristo I, Stift A, Argeny S, Mittlbock M, Riss S (2016) Minimalinvasive approach for penetrating Crohn€ s disease is not associated with increased complications. Surg Endosc 30:5239-5244.
21. Poritz LS, Gagliano GA, McLeod RS, MacRae H, Cohen Z (2004) Surgical management of entero and colocutaneous fistulae in Crohns disease: 17 years experience. Int J Colorectal Dis 19:481485 discussion 486.

22. Poritz LS, Koltun WA (2007) Percutaneous drainage and ileocolectomy for spontaneous intraabdominal abscess in Crohns disease. J Gastrointest Surg 11:204208.
23. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, Darzi AW, Tekkis PP (2006) Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohns disease: a metaanalysis. Surg Endosc 20:10361044.
24. Dasari BV, McKay D, Gardiner K (2011) Laparoscopic versus open surgery for small bowel Crohns disease. Cochrane Database Syst Rev 1:CD006956.
25. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, Danese S, DHoore A, Gassull M, Gomollon F, Hommes DW, Michetti P, OMorain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP, European Crohns and Colitis Organisation (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohns disease: current management. J Crohns Colitis 4:2862.
26. Strong S, Steele SR, Boutrous M, Bordineau L, Chun J, Stewart DB, Vogel J, Rafferty JF (2015) Clinical practice guideline for the surgical management of Crohns Disease. Dis Colon Rectum 58:10211036.
27. Goyer P, Alves A, Bretagnol F, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y (2009) Impact of complex Crohns disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. Dis Colon Rectum 52:205210.
28. Beyer-Berjot L, Mancini J, Bege T, Moutardier V, Brunet C, Grimaud JC, Berdah S (2013) Laparoscopic approach is feasible in Crohns complex enterovisceral fistulas: a case-match review. Dis Colon Rectum 56:191197.
29. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, PocardM, Vicaut E, Valleur P (2007) Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohns disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. Dis Colon Rectum 50:331336.
30. Kanazawa A, Yamana T, Okamoto K, Sahara R (2012) Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after bowel resection in patients with Crohns disease. Dis Colon Rectum 55:957962.
31. Riss S, Bittermann C, Schwameis K, Kristo I, Mittlbock M, Herbst F, Stift A (2012) Determinants for postoperative complications after laparoscopic intestinal resection for Crohns disease. Surg Endosc 26:933938.
32. Riss S, Schuster I, Papay P, Mittlbock M, Stift A (2013) Repeat intestinal resections increase the risk of recurrence of Crohns disease. Dis Colon Rectum 56:881887.
33. Watanabe M, Hirotoshi H, Yamamoto S, Hibi T, Kitajima M (2002) Successful application of laparoscopic surgery to the treatment of Crohns disease with fistulas. Dis Colon Rectum 45:10571061.
34. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Marceau C, Rouach Y, Lavergne-Slove A, Vicaut E, Valleur P (2005) Factors that predict conversion in 69 consecutive patients undergoing laparoscopic ileocecal resection for Crohns disease: a prospective study. Dis Colon Rectum 48:23022308.
35. Nguyen SQ, Teitelbaum E, Sabnis AA, Bonaccorso A, Tabrizian P, Salky B (2009) Laparoscopic resection for Crohns disease: an experience with 335 cases. Surg Endosc 23:23802384.
36. Bellolio F, Cohen Z, Macrae HM, OConnor BI, Huang H, Victor JC, McLeod RS (2013) Outcomes following surgery for perforating Crohns disease. Br J Surg 100:13441348
37. Попова М., Ал. Кацаров, Е. Кържин, Е. Одисеева, Н . Петров. Основи на кклиничната нутриция: имунонутриция ефект и механизъм на действие. Анестезиология и интензивно лечение, 2020,1,29-31.
38. Филипова К., М. Абрашева, Е. Кържин, Ал. Кацаров, е. Одисеева, Н. Петров стратегии за подобряване на белодробната вентилация при продължителна лапароскопска хирургия алвеоларен рекрутмънт. Анестезиология и интензивно лечение, 2020,1,21-23.
39. Одисеева Е., Л. Кънчева, Е. Кържин, Н. Петров. Остра бъбречна увреда в интензивното отделение. Анестезиология и интензивно лечение , 45, 2016, N 2, с. 34-37, 6 tabl., 1 fig. Sum. Bulg., Engl. 16 ref. , ISSN 1310-4284 56682.

ЗА НЯКОИ ПСИХОСОМАТИЧНИ АСПЕКТИ ПРИ СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Румяна Крумова-Пешева[1], Харалампи Пешев[2]

[1]Софийски университет „Св. Климент Охридски“
[2]Военно медицинска академия – София

ABOUT SOME PSYCHOSOMATIC ASPECTS IN VASCULAR DISEASES

Rumiana Krumova-Pesheva[1], Haralampi Peshev[2]

[1]Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“
[2]Military Medical Academy – Sofia

РЕЗЮМЕ

Съвременните възгледи в областта на медицината и клиничната психология разглеждат психосоматичното познание като постулат и наука за взаимодействията между психичното и соматичното. Интерпретират ги като процеси, свързващи индивида с околната среда, със собствената му вътрешна и външна конфликтност, с изявата на телесни симптоми, носещи често завоалиран, но и точно определен смисъл. От историческа гледна точка психосоматичната идея възниква в противовес и като контрапункт на едностранното орган-центрирано разбиране за болестта, отделящо я от човешката личност.

През 19 век в медицинската наука и практика започва да се проблематизира широко възгледът, че психичното влияе сериозно върху физическото здраве. Настоящото изследване има за цел да представи взаимодействието между определени ситуативни и личностни особености, въздействащи върху възникването и развитието на тежка съдова патология. Резултатите показват значими корелации между тревожността, депресивитета, някои личностни характеристики, психотравматичните преживявания от една страна и проявите и спецификите на физическото страдание – от друга.

Ключови думи: *психосоматика, съдови заболявания*

ABSTRACT

The contemporary views in the field of medicine and clinical psychology consider psychosomatic knowledge as a postulate and a science of the interactions between the psychic and the somatic. They are interpreted as processes that connect the individual with the environment, with his internal and external conflict, with the manifestation of physical symptoms that often bring obscure but well-defined meaning. From a historical point of view, the psychosomatic idea emerges as a counterpoint to the unilateral organ-centered understanding of the disease that separates it from the human personality.

In the 19th century, the view that mental health had a serious impact on physical health began to be widely debated in medical science and practice. This study aims to present the interaction between certain situational and personality traits that influence the onset and development of severe vascular pathology. The results show significant correlations between anxiety, depression, certain personality traits, psycho traumatic experiences on the one hand, and the manifestations and specifics of physical suffering on the other.

Keywords: *psychosomatics, vascular diseases*

ВЪВЕДЕНИЕ

Генетичните предиспозиции за възникването на определено заболяване са обект на разнородни изследвания в медицинската наука и практика. Психогенните фактори, явяващи се етиопатогенетичен и функционален предиктор за проявлението на различни болести, са предмет на научно-изследователския фокус в клиничната психология. Двете гледни точки се „срещат“ на територията на психосоматиката като значима гранична област на медицинското и психологичното познание. Психофизиологичните теории посочват значението на определен вид психогенно преживяване, което е в състояние да промени равновесието на организма, да го постави в състояние на дисбаланс. Травматизмът се посочва като един от етиологичните компоненти, напълно или частично несъзнавани.

Емоционалната същност на индивида от гледна точка на психосоматичното мислене се съпровожда от функционални изменения или от патологични нарушения на органно и тъканно равнище. Съответната предразположеност може да влияе върху избора на засегнатия орган при отделните личности. Отчита се като особено важно значението на конституционалните особености. Смята се, че наред с генетичните предиспозиции, травматичното преживяване притежава свойството да въздейства на равнището на вътрешните системи на организма.

В редица психоаналитични текстове се отбелязват соматични еквиваленти на психически непреработени травми, които чрез процесите на конверзия водят до функционални смущения и до органични заболявания. Акцентът е върху соматизацията и „обръщането“ на вътрешната конфликтност. Симптомите се интерпретират като фрустрирана, нереализирана потребност, проявена на чисто телесен език.

Заболяванията от съдов произход провокират сериозен научно-изследователски интерес, насочен към разкриване на взаимовръзките между възникването и хода на болестта и психогенните елементи, участващи в цялостния болестен процес. Повечето от съвременните интерпретации върху тези заболявания са насочени към начина и качеството на живот на болните, влиянието на дистреса, ролята на наследствеността и др. Без да омаловажаваме значението на изброените фактори и етиологични причини, смятаме за целесъобразно да бъдат изследвани и вътрешно-психични компоненти, водещи до нарушения в артерио-венозната система на организма.

ЦЕЛ

Цел на настоящия материал е да представи част от идеите на психосоматиката като гранична област между медицината и клиничната психология в сферата на съдовата патология. Стремежът е да се открият някои взаимовръзки между конкретни психични феномени и тяхното значение при формирането и развитието на соматичните симптоми в тази конкретна „територия“ на медицинската наука и практика.

ИЗСЛЕДВАНИ ЛИЦА И МЕТОДИКА

Изследването включва 47 лица със съдови заболявания: диабетна ангиопатия, атеросклероза и ТАО. Проучването е проведено посредством „Методиката на Спийлбъргър” за ситуативна и личностна тревожност, както и чрез анкетна форма, конструирана специално за целите на изследователския замисъл.

Методиката на Спийлбъргър дава възможност да се измерва тревожността като личностна характеристика и като специфично емоционално състояние. От подобна позиция тревогата е основен критерий за равнището на афективната стабилност и устойчивост. Приемаме, че у всеки индивид е налице оптимално тревожно ниво, необходимо за неговото функциониране и за избягване на редица опасности от външно и вътрешно естество. Важен елемент тук е контролът върху тревожността и поддържането ѝ в поносими граници, позволяващи ефективност, а не деструкция. Под личностна тревога разбираме индивидуална характеристика, която се отнася до предразположението на субекта към тревожно отреагиране и до наличието у него на тенденция да възприема достатъчно широк спектър от стресогенни ситуации.

Ситуативната тревожност се отнася до субективното преживяване на напрежение, безпокойство, притеснение, раздразнителност и др. Това състояние се появява като емоционална реакция на дистрес, разнородна по интензивност и прояви в различните моменти и периоди от живота.

Анкетната форма е конструирана на основата на полуструктурирано интервю, което има за цел да проучи: преживени психотравматични събития в живота на болните и равнище на справяне с травматизма, лични качества и особености, влияещи върху появата на соматичното страдание, интерпретации и версия на болния относно етиологията на собствената болест и др.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Голяма част от тезите на психосоматиката застъпват възгледа, че определени личностни черти могат да бъдат предразположение за конкретно телесно заболяване. Заедно с това присъства разбирането, че съществува специфичен вътрешен конфликт, чието неефективно разрешаване или неразрешаване могат да се превърнат в симптом като специален вид компромисно образувание. Някои теории акцентират върху специфичния модел на реагиране, според който трансгенерационно се

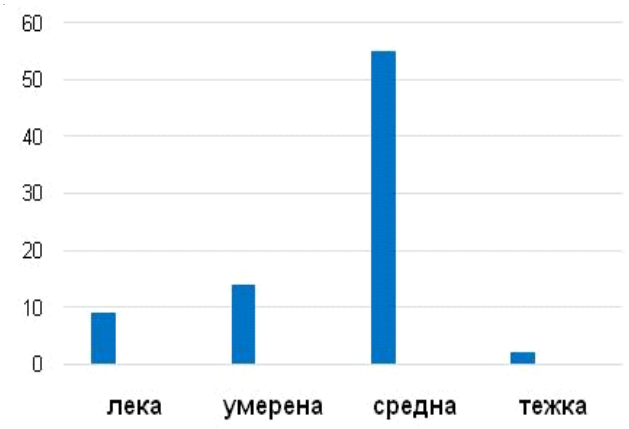
предават разнородни емоционални схеми и реакции на дистрес посредством различни органи и функции. Най-съвременните схващания постулират неспецифичността – идеята, че в основата на психосоматичните реакции и болести е състоянието „алекситимия“ – невъзможността за разпознаване, дефиниране и експресия на вътрешните преживявания [6].

Редица изследователи приемат, че изтласканите представи и афекти, които са непоносими и неприемливи за съзнанието, свързани са с травматични или прекомерно удоволствени събития, са в състояние да предизвикат многообразни необективизирани, функционални, неорганични страдания. Симптомът има способността напълно да се проектира в тялото. Установяването на причинно-следствените връзки между физиологичните и органични нарушения и вътрешните конфликти е изключително трудно. Причините никога не са директни и „видими“. Тяхното разкриване и повлияване е значима цел на всяка една психотерапия.

На основата на проучването става ясно, че болните посочват сред водещите емоционални преживявания в миналото и настоящето си чувството за безпокойство и неудовлетвореност. Те споделят също като чести усещания в ежедневното си функциониране напрежение, притеснение, тревожност, потиснатост, страх и занижена самооценка. Посочват флуктуации в тези чувства, но като цяло ги определят в границите на персистиращи през целия живот. Разкриват, че са склонни да се съобразяват в по-голяма степен с останалите, отколкото със собствените афекти, нужди и желания. Подчертават като добре познато и чувството за вина, както и тенденцията за избягване на конфликтни и търсенето на неудовлетворителни за личността компромиси.

Всяко едно болезнено преживяване в настоящето на пациента „тук и сега“ е възможно да се превърне в предпоставка за „отключването“ и проявата на телесни симптоми [2]. Към това можем да допуснем също агресивните тенденции на личността и често – невъзможността за тяхното отреагиране. Непреработеният травматизъм има способността да бъде свързан логично и със силно развитите Свръхазови компоненти на личността. Тези структури е допустимо да потискат индивида и поради тази причина той става склонен често да изпитва чувството за самоунижение и самоупрекване. Субектът мисли преди всичко за нещата, които трябва да осъществи, за поставените цели, стремежи и амбиции, но не за желанията и потребностите си. Пренебрегването на инстинктивните нужди и на удоволствията, затрудненото реализиране на удовлетворение от своя страна показват, че може да има травматичен характер.

Значима част от теоретичните допускания е свързана с афективния живот на личността. Според З. Фройд основният афект е тревогата. Тя се явява, както резервоар на огромна негативна психична енергия, така и източник на мотивация [4]. Във втората теория за тревожността основоположникът на психоанализата отбелязва с особена сериозност нейната сигнална функция, явяваща се предупредителна пред вероятността от възникване на травматична ситуация. Фройд разглежда тази функция в синхрон със защитните механизми и в този смисъл тя се явява като функция на самото Его. Допуска се, че емоциите могат да бъдат преживявани интензивно и силно, но са в състояние да притежават и тенденцията да се запазват продължително и стереотипно. В психосоматиката от най-съществено значение е несъзнаваният афект, продукт на когнитивна и емоционална активност, който може да бъде импулс за действие, но и патерн на соматична реакция.



Фигура 1. *Разпределение на случаите по показател „личностна тревожност“*

Прави впечатление, че в по-голямата част от случаите тревогата е средно изразена и постоянна като личностна характеристика. Тревожните състояния и търсенето на разреждане на напрежението са свързани със стремежа за получаване на удовлетворение. Корелират с редица несъзнавани фантазии у пациентите. Вътрешните и външни опасности провокират интензивността на преживяванията, активизират защитите и застрашават с предусещането за евентуална загуба. Създават чувството, че не можеш да направиш нищо, за да предотвратиш заплахата. Просто стоиш и я очакваш с ужас. Експресията се явява форма на адаптивно поведение и начин за преодоляване на безпомощността [3]. При изследваните лица, обаче, тя се оказва значително затруднена.

Фигура 2. *Разпределение на случаите по показател „ситуативна тревожност“*

Ситуативната тревога е изразена изцяло полюсно при респондентите. При голям брой от тях се наблюдава лека тревожност, което свързваме с периода на лечение, в който заболяването е под контрол, протича успешно и този факт действа за болните успокояващо. Не са налице рецидиви или състояния на интензивна болка. В друга също голяма група болни забелязваме тежко изразена тревожна симптоматика на основата на сериозна исхемия или на други телесни неразположения и проблеми. Болката като сигнал за опасност повишава тревожността и доминира силно в психичното пространство на индивида.

Един от приносите на психоаналитика В. Техке е свързан с идеите за травматизма и за зараждането на тревожните чувства. Той приема, че негативните и травматични психични възприятия и представи стават възможни само след базисната първична диференциация на възприемания свят. В този смисъл смята, че Егото в постепенното си развитие получава способността да разграничава и да възприема негативните афекти, които имат две базисни характеристики: примитивната ярост (агресия) и архаичната тревога [5]. Яростта и деструкцията са опит да се премахне предполагаемият източник на фрустрация и травматичност. Тревожното преживяване представлява първичен афективен и по-конкретно – травматичен отговор на Собствения Аз, когато е подложено на заплаха неговото цялостно съществуване и равновесие. Възприятията на Аза предоставят способността на не много диференцираното Его да се чувства загрижено и тревожно за собственото си функциониране. Тази загриженост в началото е неясна и трудно разграничима. В нея не се наблюдават психични репрезентации, освен първичният афект на тревогата, която поради множество ранни загуби и травми, постепенно се усилва.

В психоаналитичните възгледи се приема, че не е необходимо травмата да бъде просто само едно единствено събитие на някакъв вид външна намеса с елемент на внезапност. Тя може да се изразява под формата на акумулиране на възбуди. Допускането е, че различни преживявания, болки и смущения се натрупват бавно и незабележимо в процеса на индивидуалното развитие. Това натрупване води до промени в структурата на характера, в конкретни черти и особености на личността на човека. Превръщането в травма е по кумулативен път. Интрапсихичните, интрасистемните източници и източниците на средата са определящите фактори, които се интегрират в единна значима система на съотнасяне. Кумулативната травматичност се смята за формирана от напреженията, трудностите и дистреса, които болният преживява в контекста на неговата Его-зависимост. Особено опасни и тежки е вероятно да бъдат повтарящите се дълго време еднотипни или различни неуспехи и болкови усещания. Като източници на психична травматизация сред групата на нашите болни се отбелязват загубите, разделите, провалите и възникването и развитието на болестта. В рамките на изследването са проследявани няколко линии на влияние на психичните феномени по отношение на съдовата патология: емоционален, когнитивен, поведенчески, експресивен, комуникативен и асоциативен компонент.

А. Адлер в своята индивидуална психология постулира, че чувството за непълноценност е един от най-важните двигатели на човешкия психичен живот. То не се явява някакъв род съпътстващо човека явление, а е част от индивидуалната същност на личността. Всеки индивид не притежава почти никакви естествени оръжия и помощни средства. През голяма част от живота си се нуждае от опора и закрила. Поради тази си естествена потребност той носи и съхранява в психиката си дълбоко вкорененото чувство за неудовлетвореност, което трайно го потиска и напряга. От тази празнота произлизат постоянните компенсаторни тенденции на пациентите. Те са насочени към това да овладеят несигурността, неяснотата и неспособността. Безпомощността кара индивида лесно да придобива усещането, че е „израстнал“ психически за всички житейски предизвикателства. Когато чувството за непълноценност се превърне в комплекс, ние имаме основание да го разглеждаме като психопатологичен феномен. Става въпрос за задръжка в развитието на болния под влияние на болката и болестта. Личността започва непрекъснато да сее вглежда в своите собствени възприятия, търсейки мними или реални недостатъци. Чувството за малоценност се задълбочава и обуславя в голяма степен и от обществените предразсъдъци, обстоятелства и проблеми [1].

Според Адлер болезнено засиленото чувство за непълноценност почти неизменно води до интензивна нужда от внимание и признание, която може да бъде дефинирана като „воля за власт“. Става въпрос за компенсаторна контролираща тенденция, в повечето случаи несъзнавана. Свързана е с

изразен стремеж към поведение в маладаптивен порядък. От позицията на възгледите на Адлер обективната реалност е по-маловажна, отколкото интерпретацията на действителността и смисъла, който индивидът й придава. Акцент е субективната вътрешна реалност, преживяванията и афективната същност на човека като цяло. Изследваните лица подчертават страхът от зависимост от лекарите, лечението, грижите на близките като дестабилизиращ елемент, повишаващ депресивитета и напрежението.

Чувството за общност въплъщава усещането, че сме свързани с всички останали и с времевите димензии на миналото, настоящето и бъдещето. Тези болни, които нямат чувство за общност, не се приемат за принадлежни към другите, се обезкуражават. Преживяването, че нямат значимо място сред останалите понижава самооценката и повишава равнището им на безперспективност. Много от проблемите, които възникват, са свързани със страха, че индивидът няма да бъде приет от референтните групи и хора. Ако чувството на интегрираност у пациента не е реализирано, резултатът е тревожността.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ИЗВОДИ

Адлер подчертава единството и неделимостта на личността и затвърждава идеята за разбирането на човека в контекста на неговия уникален живот. Всички измерения на личността са ваимосвързани компоненти, които се обединяват от движението към конкретна цел. Тази холистична концепция означава, че пациентът трябва да бъде разбиран не частично, а цялостно – в неговите динамични взаимовръзки. Целта винаги предопределя смисъла. Мислите, чувствата, убежденията, вярванията, нагласите, характерът и действията на болния са образ на неговата уникалност. Те намират израз и в съдовите симптоми и заболявания.

При изследваните лица се наблюдават повишени нива на личностна тревожност, обусловени от индивидуални характеристики като: подценяване и недооценяване на себе си, прекомерно съобразяване с останалите, категорично избягване на конфликтни ситуации, автоагресивни отреагирания, понижена афективна експресия и др. Приемаме, че това са фактори, които със сигурност участват в етиологията на тежката съдова патология. Важно е да отчетем също, че ограничение на настоящото изследване е недостатъчният брой изследвани лица, на основата на който да бъдат извършвани по-прецизни наблюдения на болни с различни артерио-венозни болести. Друг ограничаващ фактор е разновидността на заболяванията, което със сигурност е подходящо да бъде конкретизирано и проучвано в бъдеще.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Адлер А. (1996). Индивидуалната психология: теория и практика. Част I и II. Издателство Здраве и щастие.
2. Найденова В., Илиева С. (2006). Възприеман стрес: Същност и измерване. Българско Списание по Психология. бр. 3. Изток-Запад. София. 16-29.
3. Найденова В. (2006). Личност Тип Д – основни характеристики и поведение. Влияние на типа личност върху здравето. Сборник: Личност, Социална среда, Активност. Университетско издателство „Неофит Рилски". София. 358-364.
4. Фройд З. (1992). Отвъд принципа на удоволствието. София: Наука и изкуство.
5. Тэхкэ В. (2001). Психика и ее лечение: психоаналитический подход. Москва: Академический проект.
6. Sifneos P. (1973). The prevalence of "alexithymic" characteristics in psychoanalytic patients. Psychother. & Psychosom(22), 255-262.

СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА

КАВЕРНОЗЕН ХЕМАНГИОМ НА ДЯСНО ПРЕДСЪРДИЕ (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ)

Мария Недкова[1], Лилия Демиревска[1], Катя Филчева[1], Ивайло Даскалов[1], Ивелин Такоров[2], Венцислав Мутафчийски[3], Димитър Николов[4], Димитър Божинов[4], Александър Чобанов[1]

[1]Клиника по кардиология – Военномедицинска академия, София
[2]Първа клиника по коремна хирургия – Военномедицинска академия, София
[3]Клиника по ендоскопска, ендокринна хирургия и колпроктология – Военномедицинска академия, София
[4]Клиника по кардиохирургия – Аджибадем Сити Клиник, МБАЛ "Токуда Болница София"

CARDIAC HEMANGIOMA IN RIGHT ATRIUM (CASE REPORT)

Maria Nedkova[1], Lilia Demirevska[1], Katia Filcheva[1], Ivailo Daskalov[1], Ivelin Takorov[2], Ventzislav Mutafchiiski[3], Dimitar Nikolov[4], Dimitar Bozinov[4], Alexandar Chobanov[1]

[1]Department of Cardiology – Military Medical Academy, Sofia
[2]First Clinic of Abdominal Surgery – Military Medical Academy, Sofia
[3]Clinic of Endoscopic, Endocrine Surgery and Coloproctology – Military Medical Academy, Sofia
[4]Cardiac Surgery – Acibadem City Clinic, Tokuda Hospital, Sofia

РЕЗЮМЕ

Сърдечният хемангиом като първичен сърдечен тумор е изключително рядък. Представяме клиничен случай на 54-годишна жена с атипичен гръден и абдоминален дискомфорт и кавернозен хемангиом на дясното предсърдие.

Ключови думи: *сърдечна неоплазма, кавернозен хемангиом, дясно предсърдие*

SUMMARY

Hemangioma of the heart, presenting as a primary cardiac tumor is extremely rare. We present a 54-year-old woman with atypical chest and abdominal discomfort, and a cavernous hemangioma of right atrium.

Keywords: *cardiac neoplasm, cavernous hemangioma, right atrium*

УВОД

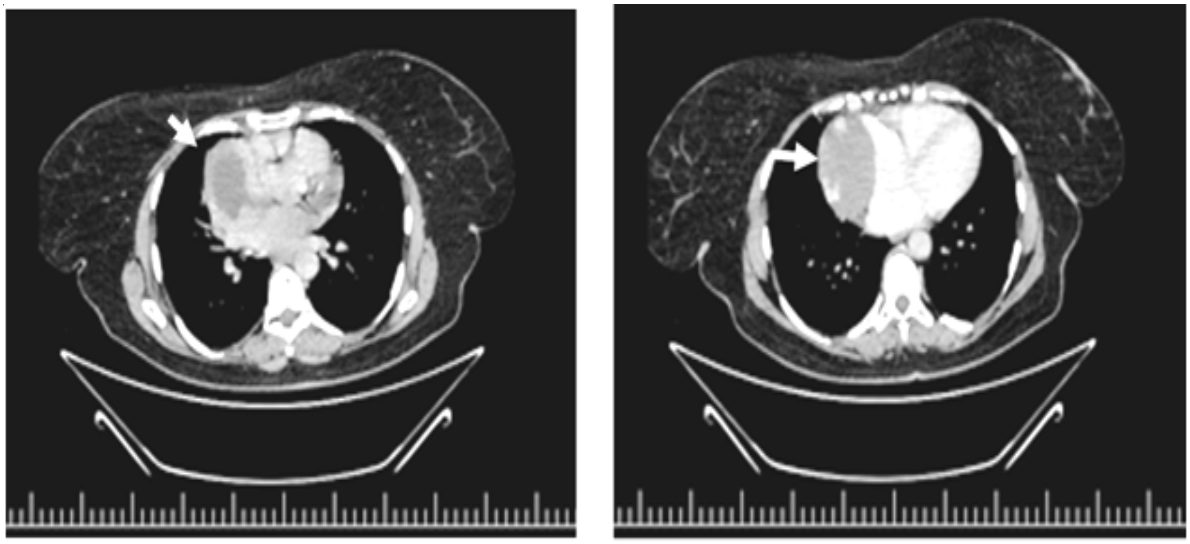
Сърдечният хемангиом е рядък първичен доброкачествен тумор, който може да възникне във всяка възраст и да се локализира във всяка сърдечна кухина. До момента в литературата са описани около 250 случая. Въпреки доброкачествения характер, прогнозата е лоша при невъзможност за резекция. Тези пациенти умират от камерни тахикардии, внезапна сърдечна смърт и локална прогресия на тумора.[14}. Това прави неговото ранно откриване и лечение особено важно.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Описваме клиничен случай на жена на 54 години, която постъпва в коремна хирургия за изследвания с оплаквания от ретростернална и епигастрална болка от 4 месеца без ясна връзка с провокиращ момент при съпътстваща добре контролирана дългогодишна артериална хипертония. По повод на подобни оплаквания 2 години по-рано е извършена селективна коронарна ангиография (СКАГ), която не е показала сигнификантна коронарна болест. Преди 9 години по повод лейомиома на матката е направена хистеректомия с последваща лъчетерапия.

При постъпването физикалното изследване и обзорната рентгенография на гръден кош не показват патологични отклонения. Лабораторните изследвания са в норма с изключение на лекостепенна хипокалиемия от 3,4 mmol/l. Ехографията на корема показва формация в дясно подребрие до черния дроб. Поради това е направена компютърна аксиална томография (КАТ). КАТ показва хетеро-

денсна мекотъканна формация с размери 76/69 мм, която компресира дясното предсърдие (ДП) и се свързва с паренхимен мост през отвора на Морган с черния дроб на нивото на 4-ти сегмент. Формацията повишава плътността си по центрипетален тип след венозно контрастиране с демаркиране на централна зона с ниска плътност (фиг. 1). Описват се и две окръглени хиподенсни зони с размери съответно 19/17 мм и 38/20 мм в областта на 2-ри и 3-ти чернодробен сегмент.



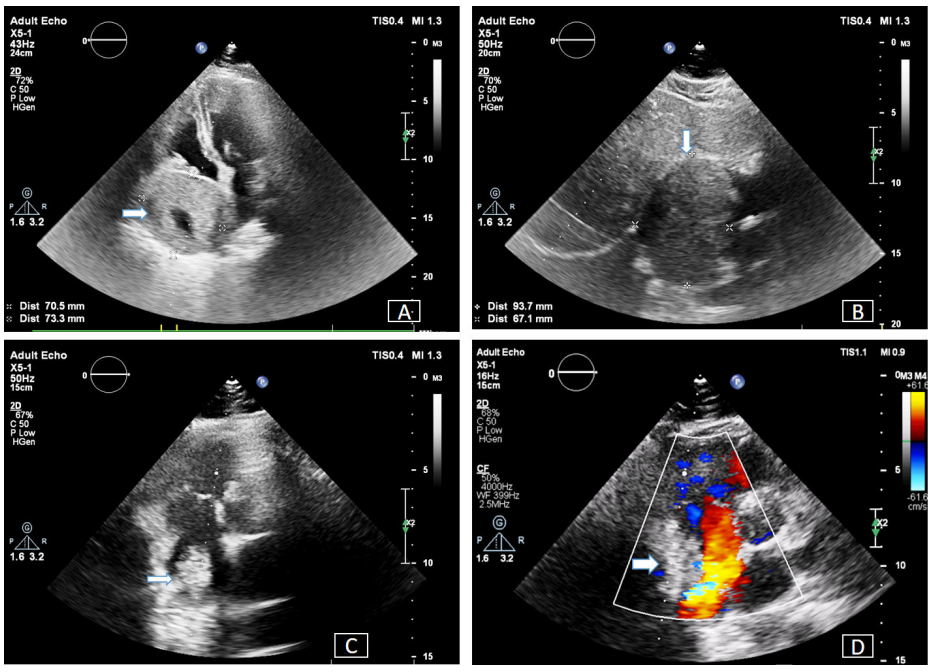
Фигура 1

На ЕКГ се регистрират неспецифични реполяризационни промени в прекордиалните отвеждания. С оглед на тези промени се провежда трансторакалната ехокардиография, която установява структура, която компресира ДП с хипоехогенен център (фиг. 2). Останалите ехокардиографски показатели, включително глобалната и регионалната левокамерна функция и клапният апарат са норма. Няма данни за перикарден излив. Изказва се предположение за извънсърдечен произход на описаната структура.

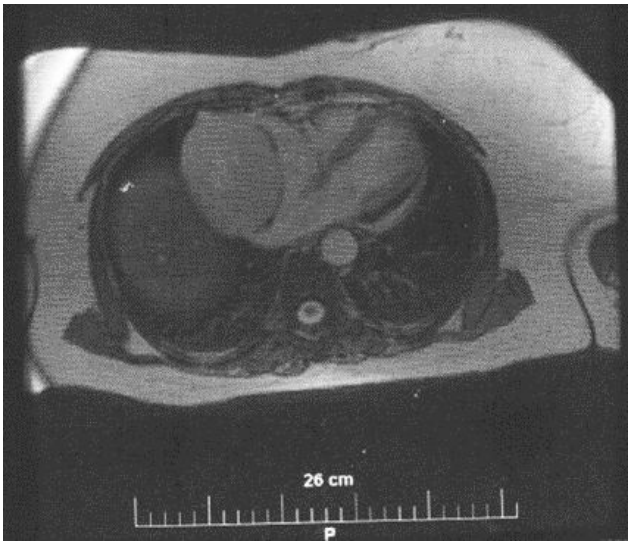
Поради размера, несигурната диагноза и несъответствията в локализацията на тумора в различните образни методики, е осъществена отворена лапароскопия. Тогава се визуализира проминираща под десния диафрагмален купол формация, която след освобождаване на лигаментум фалциформе хепатис не показва чернодробен произход, а сърдечен произход.

Провежда се КАТ на сърце, с което се установява голяма овална формация с релативно по-хиподен-

Фигура 2

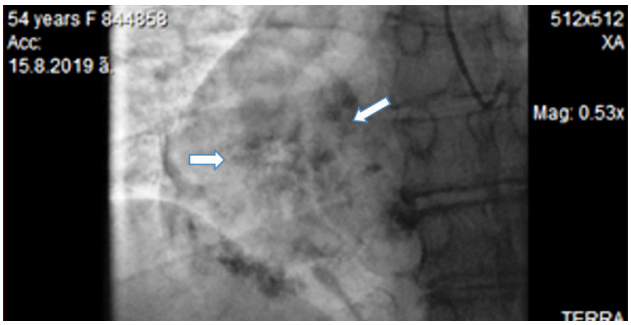


сен център и по-хиперденсна периферия с размер 82/67/78 мм стенодопирно до ДП. Формацията се контрастира центрипетално, нодуларно и прогресивно в трите контрастни фази като на всички фази персистира хиподенсния център. Отчита се изразен "mass" ефект към вена кава супериор, както и към ДП (фиг. 3).



Фигура 3

След обсъждане от мултидисциплинарен тим пациентката се насочва за кардиохирургично лечение. Предоперативната СКАГ показва аномално кръвоснабдяване на паракардиален тумор от клон на циркумфлексната коронарна артерия при липса на сигнификантни коронарни стенози. Предвид хомогенното и типично контрастиране по типа на "tumor blush" (фиг. 4) е направено заключението, че се касае за хемангиом.



Фигура 4

При кардиохирургичната процедура се установява капсулирана туморна формация с размери 70/80 мм, плътно сраснала с ДП и свободна откъм перикарда. Поради плътното сраствane не се отдава отпрепариране на формацията. Затова тя се ексцизира заедно с латералната стена на ДП и устията на долна и горна празна вена. Стената на ДП и устията на празните вени се възстановяват с перикарден пач. Поставени са предсърден и камерен електрод за временна кардиостимулация. На пети следоперативен ден, поради персистиращ пълен AV-блок е имплантиран постоянен кардиостимулатор.

Хистологичното изследване показва кавернозен хемангиом, изграден от множество дилатирани лумени, изпълнени с кръв, тапицирани от еднореден епител и сепарирани от хипоцелуларни фиброзни септи. Централната част на тумора е представена от строма с изразен оток и лека хронична възпалителна инфилтрация.

Пациентката е дехоспитализирана на 7-ми следоперативен ден в много добро общо състояние. При 12-месечно проследяване тя остава асимптомна, без рецидив на формацията. Дадени са препоръки за продължаване на проследяването.

ОБСЪЖДАНЕ

Честотата на първичните сърдечни тумори е от 0.002 до 0.3% в аутопсионни проучвания. 75% от тях са доброкачествени. Сърдечните хемангиоми са с честота само 1-2% от всички първични сърдечни тумори. Тези тумори се класифицират въз основа на хистологичния им вид в три категории: кавернозни, капилярни и артериовенозни. Кавернозният тип има малки съдове на границата си с множество дилатации, капилярният тип има множество малки съдове, подобни на капилярите, докато артериовенозният има дисплазия на артериите и вените [1-3]. Сърдечните хемангиоми се локализират по-често в камерите, отколкото в предсърдията. Регистрирани са и случаи на съчетание с екстракардиални хемангиоми в гастроинтестинален тракт, кожа или лице. Екип изследователи описва 56 случая, от които 20 от тях са локализирани в дясната камера (35.7%), 19 в лявата камера (33.9%), 13 в ДП (23.2%), 6 в междукамерния септум (10.7%), 4 в ЛП (7.1%). Мултиплени тумори са описани в 17 случаи (30.4%) [5]. В нашия случай се касае за кавернозен хемангиом в ДП, съчетан с чернодробни хемангиоми.

Клиничната картина е много разнообразна и зависи от възрастта на пациента, локализацията, размера и скоростта на растеж на тумора. Тя варира от липса на симптоматика, през сърцебиене, аритмии, сърдечна недостатъчност, перикарден излив, псевдоангина, емболии, внезапна сърдечна смърт и симптоми, предизвикани от притискане на съседни органи като трахея и хранопровод. При локализация в междупредсърдния и междукамерния септум има висок риск от внезапна сърдечна смърт [6]. В нашия случай формацията

води до поява на атипична стенокардна болка и коремна болка, поради което пациентката е хоспитализирана в коремна хирургична клиника.

За поставянето на окончателната диагноза основно значение има хистологичната находка. Много други образни изследвания може да доставят допълнителна информация за някои детайли. Това са ехокардиографията, КАТ, коронарна компютърна томография, ядрено магнитен резонанс [7, 8]. Ехокардиографията, обаче, има определени ограничения. Тя не е в състояние да оцени напълно структури като медиастинум, диафрагма и белодробен паренхим, които са отдалечени от трансдюсера. По-добър метод е КАТ, защото демонстрира по-добре местоположението на тумора, връзката му със съседни структури и инфилтрирането на съседни структури. Освен това, с този метод може да се изключат други диференциални диагнози [9, 10]. Подозрението за хемангиом е високо при обилна васкуларизация. СКАГ може да покаже характерна контрастна находка – “tumor blush” [8, 11]. Такава находка се наблюдава и в нашия случай.

Развитието на сърдечните хемангиоми е непредсказуемо. Те могат спонтанно да регресират, да спрат или да продължат да се уголемяват [12]. Пълната хирургична ексцизия е терапия на първи избор. Прогнозата е добра при операбилни хемангиоми. Пълната хирургична резекция довежда до пълно излекуване, въпреки че се съобщават редки случаи на рецидиви [13]. При невъзможност за резекция прогнозата е лоша. Въпреки че липсват контролирани проучвания, при пациенти с нерезектабилни тумори се предлага и приложението на кортикостероиди, лъчетерапия, бета блокери и антагонисти на съдово-ендотелни растежни фактори [4]. При несигурна диагноза поведението и решението за по-нататъшно поведение трябва да се вземе от мултидисциплинарен тим. Това беше направено в нашия случай. Това поведение осигури успеха в лечението и добрата прогноза за нашата пациентка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сърдечните хемангиоми са редки, доброкачествени тумори с неизвестна етиология. За момента не са налице рандомизирани проучвания и препоръки, базирани на доказателствата за поведение при тях. Поради тази причина комплексният диагностичен, терапевтичен и мултидисциплинарният подход при всяка индивидуална клинична ситуация е от изключително значение.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Van Trigt P III, Sabiston DC Jr. Tumors of the heart. In: Sabiston DC Jr, Spencer FC, editors. Surgery of the chest. Vol 2. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995:2069-88.
2. Abad C, de Varona S, Limeres MA, Morales J, Marrero J. Resection of a left atrial hemangioma: report of a case and overview of the literature on resected cardiac hemangiomas. Tex Heart Inst J. 2008;35:6972.
3. Zhao H, Tao T, Davies H, Lu Y, Xu H. Right atrium hemangioma in patient with history of mixed thrombus surgery. J Card Surg. 2019;34(5):3568.
4. Weidong Li, MD, Peng Teng, MD, Hongfei Xu, MD, Liang Ma, MD, Yiming Ni, MD. Cardiac Hemangioma: A Comprehensive Analysis of 200 Cases, 2015
5. Han Y, Chen X, Wang X, Yang L, Zeng Y, Yang J. Cardiac capillary hemangioma: a case report and brief review of the literature. J Clin Ultrasound. 2014;42:5356.
6. Miao H, Yang W, Zhou M, Zhu Q, Jiang Z. Atrial hemangioma: a case report and review of the literature. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2019;25(2):7181.
7. Samanidis G, Khoury M, Balanika M, et al. Cardiac cavernous haemangioma: diagnosis and treatment. ANZ J Surg. 2014; 84(4):2945.
8. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, et al.Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2000;20:1073103.
9. Lamba G, Frishman WH. Cardiac and pericardial tumors. Cardiol Rev. 2012;20(5):23752.
10. Randhawa K, Ganeshan A, Hoey ET. Magnetic resonance imaging of cardiac tumors: part 1, sequences, protocols, and benign tumors. Curr Probl Diagn Radiol. 2011;40(4):15868.
11. Pigato JB, Subramanian VA, McCaba JC. Cardiac hemangioma. A case report and discussion. Tex Heart. Inst J. 1998;25:8385.
12. Thomas JE, Eror AT, Kenney M, et al. Asymptomatic rightatrial cavernous hemangioma: a case report and review of theliterature. Cardiovasc Pathol 2004;13:3414.
13. Kim TK, Jang HJ, Wilson SR. Hepatic neoplasms: features ongrayscale and contrast enhanced ultrasound. Ultrasound Clin 2007;2:33354.

РЯДКО СРЕЩАНА КОМОРБИДНОСТ МЕЖДУ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ЛАЙМСКА БОЛЕСТ (СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА)

Стратина Стратиева[1], Кана Принова[1], Татяна Вълова[2], Милан Цеков[3], Светозар Марангозов[3]

[1]Клиника по неврология – Военномедицинска академия, София
[2]Клиника по кардиология – Военномедицинска академия, София
[3]Клиника по съдова хирургия – Военномедицинска академия, София

COMORBIDITY BETWEEN MULTIPLE SCLEROSIS AND LYME DISEASE (CASE REPORT)

Stratina Stratieva[1], Kana Prinova[1], Tatiana Valova[2], Milan Tzekov[3], Svetozar Marangozov[3]

[1]Clinic of Neurology – Military Medical Academy, Sofia
[2]Clinic of Cardiology – Military Medical Academy, Sofia
[3]Clinic of Vascular Surgery – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Цел: Да се представи пациент с рядко срещана коморбидност между множествена склероза и Лаймска болест.

Множествената склероза (МС) е автоимунно, възпалително, невродегенеративно хронично заболяване с неясна етиология и вероятна генетична предиспозиция. Засяга централната нервна система (ЦНС), като предизвиква зрителни, двигателни, сетивни, координационни, тазоворезервоарни, психични и други нарушения. Лаймската болест е инфекциозно заболяване, което се причинява от бактерии от рода Borellia. Заразяването става чрез ухапване от кърлеж. В ранните стадии на болестта се развиват фебрилитет, главоболие, пространия, депресия, еритема мигранс. Впоследствие могат да бъдат засегнати ставите, сърцето, централната и периферната нервна система и др. В литературата се описват сравнително редки случаи на коморбидност между двете заболявания. Важно е да се отбележи, че част от пациентите с Лаймска болест и МС остават недиагностицирани по отношение на МС.

Методи: анамнеза, соматичен и неврологичен статус, МРТ на главен мозък, шиен и торакален отдел, серологично изследване за Лаймска болест

Резултати: Представяме случай на 34-годишна жена с клинична картина на демиелинизиращ процес. Установиха се МРТ-данни за единична, хиперинтесна на Т2 образите зона вдясно перивентрикуларно и множество хиперинтенси лезии в шийния и торакалния отдели. Със серологично изследване и имуноблок тест се потвърди остра фаза на Лаймска болест.

Заключение: Коморбидността между Лаймска болест и множествена склероза е рядко срещана. Правилният диагностично-лечебен процес при такива болни изисква участието на мултидисциплинарен екип.

Ключови думи: *коморбидност, Лаймска болест, множествена склероза*

ABSTRACT

Aims: To present a patient with rare comorbidity between multiple sclerosis and Lyme disease.

Summary: Multiple sclerosis (MS) in an autoimmune, inflammatory, neurodegenerative chronic disease with unclear etiology and probable genetic predisposition. It affects the central nervous system (CNS), causing visual, motor, sensory, coordination, bowel and bladder, mental and other disorders. Lyme disease is an infectious disease, caused by bacteria of Borrelia genus of the spirochete phylum. *Lyme* disease is trans-

mitted to humans by the *bites* of infected *ticks* of the genus Ixodes. The early stages of the disease are manifested by fever, prostration, depression, erythema migrans. Subsequently the joints, heart, central nervous system and peripheral nervous system, etc. can be affected. Relatively rare cases of comorbidity between the two diseases have been described in the literature. It is important to note that some patients diagnosed with Lyme disease, with MS, sometimes remain misdiagnosed with MS.

Methods: medical history, somatic and neurological status, brain MRI, MRI of cervical and thoracic segments, serological testing for Lyme disease

Results: We present a case of a 34-year-old woman with a clinical picture of a demyelinating process. MRI revealed a single, hyperintense T2 lession on the right periventricular and multiple hyperintense lesions in the cervical and thoracic segments. Serological testing and immunoblock test confirmed acute stage of Lyme disease.

Conclusion: Comorbidity between Lyme disease and multiple sclerosis is rare. The correct diagnostic and treatment process in such patients requires the participation of a multidisciplinary team.

Key words: *comorbidity, Lyme disease, multiple sclerosis*

ВЪВЕДЕНИЕ

Наименованието на Лаймската болест произхожда от градчето Lyme в щата Кънектикът, САЩ. През 70-те години там са диагностицирани голяма група деца с предполагаем ювенилен артрит. Изследванията показали, че причинител на заболяването е неизвестна до тогава спирохета, пренасяна от кърлежи - Borrelia Burgdorferi. В Европа има четири описани щама от групата на B. Burgdorferi – B. burgdorferi senso stricto, B. garinii, B. Afzelii и B. spielmanii [2]. Заболяването има предилекция към определени сезони и географски локализации [11]. Разпространено е в цял свят, но предимно в зони с тясно съжителство между кърлежите Ixodes, животни и хора. Инфектирането става чрез ухапване от кърлеж. Слюнката им съдържа анестетик и антикоагулант. Заразяването се осъществява чрез жизнеспособни спирохети в слюнката. Клинично заболяването протича с енцефаломиелит и радикулит. От няколко дни до седмици след ухапването при около 80% от болните се развива локална еритема - erythema migrans, в която се съдържат голямо количество спирохети и изчезва спонтанно, без лечение [9, 10]. След инокулацията спирохетата дисеминира бързо, което бележи периодът на острата локализирана Лаймска болест. Развиват се инфекции на големите стави, сърцето, менингите и периферните нерви. Периферната нервна система е често засегната, с развитието на болезнен радикулит, брахиални и лумбосакрални плексопатии, множествени мононевропатии и др. Полиневропатиите са дистални, сензомоторни, с възбудни и отпадни симптоми [12]. Диагнозата се поставя чрез ELISA (ензимно-свързан имуносорбентен анализ), който измерва тоталната имунореактивност, а именно (IgG и IgM) антитела срещу B. Burgdorferi [11]. При пациенти с паренхимни увреждания на главния или гръбначния мозък изследването с МРТ установява хиперинтесни Т2 лезии. Лечението е антибиотично, предимно с Doxycycline, Amoxicillin и Cefuroxime [7].

Множествената склероза (МС) е заболяване на ЦНС и е втората по честота причина за инвалидизация при млади хора след травматизма на ЦНС. Описана е за първи път през 1868 г. от Жан Шарко [6]. Болестността в България надхвърля 40/100 000 население. Заболяването се среща в целия свят, но по-висока заболеваемост се отчита в Северна Европа, Северна Америка, Австралия и Нова Зеландия. Засяга по-често жени, като съотношението жени/мъже е приблизително 2:1. Първите симптоми се описват най-често във възрастта между 20 и 40 години, със средна възраст между 29 и 33 години. Средната възраст е по-ниска при жените [1, 3]. Етиологията на заболяването е неизвестна. Предполага се вирусна генеза, но все още не е потвърдена. Патогенетично се установяват Т-автореактивни клетки, които стават агресивни към миелиновите протеини. Механизмът на активирането им не е изяснен. Активираните Т-клетки могат да преминават кръвно-мозъчната бариера (КМБ) и да навлязат в мозъка. Този процес се осъществява с помощта на адхезионни молекули и хемокини, които подпомагат трансендотелната миграция. След преминаването на КМБ Т-клетките претърпяват повторна активация чрез срещата им с антиген-представящите клетки. Срещата на авторективните Т-клетки и антиген-представящите клетки предизвиква клонална експанзия, последвана от секреция на проинфламаторни цитокини. Проинфламаторните цитокини, интерферон-гама, туморнекротизиращият фактор-алфа и лимфтоксин имат мощно модулиращо действие. В процеса участват също макрофаги, микроглиални и астроглиални клетки. Получава се нарастваща каскада от възпалителни реакции, която позволява вторичен инфлукс на възпалителни клетки. Това довежда до деструкция на олигодендроцити и миелин. В-клетките също играят роля в патогенезата. Докато автореактивните Т-клетки предизвикват началния възпалителен процес и променят пермеабилитета на КМБ, автоантителата срещу повърхностните антигени на олигодендроцитите и миелина са отговорни за демиелинизацията. Крайният резултат е оформянето на плака, формирана от възпалителни промени около една централна вена, която има увредена и пропусклива КМБ. Нарушава се нормалното провеждане на нервните импулси. Процесът остава възможен, но със забавяне и удължен рефрактерен период [15]. Предилекционните места на разпространение на плаките са шийният отдел на гръбначния мозък, мозъчният ствол, cerebellum, зрителните нерви, corpus callosum и перивентрикуларно около страничните вентрикули. Хистологично се устано-

вяват основните патологични процеси за МС – възпаление, демиелинизация, аксонна дегенерация и глиоза [4]. Заболяването може да се изяви с изключително разнородна клинична картина, с двигателни и сетивни нарушения, оптичен неврит, малкомозъчни и стволови симптоми, тазоворезервоарни нарушения, вестибуларна дисфункция, когнитивни и поведенчески нарушения, умора, епилептични припадъци и др. Диагнозата се поставя въз основа на лабораторни, електрофизиологични и невроизобразяващи изследвания [5]. Магнитно-резонансната томография е най-чувствителният метод за откриване на плаки. Характерни за МС са инфратенториалните лезии, лезиите в зрителните нерви и шийния миелон. Представят се хипоинтесни на Т1 и хиперинтесни на Т2 изображенията [13]. Лечението на болестта бива лечение при пристъп, между пристъпите и симптоматично лечение. Лечението при пристъп се провежда с кортикостероиди. За лечение между пристъпите се използват различни имуномодулиращи терапии с Glatirameracetate, бета-интерферони, имуноглобулини, моноклонални антитела, имуномодулатори, имуносупресори и др. В комплексната терапия на заболяването съществена роля имат физиотерапията и лечебната физкултура [8, 14].

МЕТОДИ

Представяме случай на 34-годишна жена с оплаквания от скованост и изтръпване в долните крайници, повече за десния, променена походка, тазоворезерворни нарушения по типа на ретенция на урина, настъпили няколко месеца преди хоспитализацията. През 2016 г. е лекувана за ретробулбарен неврит на лявото око. Тогава не са били покрити диагностичните критерии за диагнозата “Множествена склероза”. Пациентката няма данни за придружаващи или минали заболявания.

РЕЗУЛТАТИ

От неврологичния статус се установяват дискретна увреда на десния лицев нерв по централен тип, пирамидна симптоматика за долните крайници, повече вдясно, дискоординационен синдром, хипестезия по периферно-нервен тип за долните крайници и тазоворезервоарен синдром с императивни позиви за уриниране от ретенционен тип. Магнитно-резонансната томография на глава, шиен и торакален отдел обективизира наличието на единична зона вдясно перивентрикуларно, хиперинтесни на Т2 и FLAIR образите множество хиперинтенси лезии, ангажиращи обширни сегменти (над три прешлена) в шийния и торакален миелон. Поради МРТ-данните за миелит се проведе серологично изследване за Лаймска болест, при което се установи силно завишен титър на IgM антитела срещу Borrelia Burgdorferi. С проведения имуноблот тест също се потвърди остра фаза на заболяването. Проведена консултация с инфекционист и започната двойна антибиотична терапия с Doxycycline и Metronidazole. Впоследствие пациентката е хоспитализирана в инфекциозна клиника за по-нататъшно лечение. Беше проведен кортикостероиден курс с Methylprednisolone за 5 дни. Пациентката беше изписана с подобрение на слабостта и сковаността в долните крайници и обективна редукция на неврологичния дефицит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В литературата са описани голям брой случаи на коморбидност между множествена склероза и сърдечно-съдови, ревматологични и еднокринни заболявания, но съчетанието между множествена склероза и Лаймска болест е изключително рядко срещано. Необходим е мултидисциплинарен подход при такива пациенти, с цел определяне и провеждане на адекватно лечение и на двете заболявания.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Миланов, И. Множествена склероза и демиелинизиращи заболявания. София, Медицина и физкултура, 2010.
2. Миланов, И. Неврологични усложения на соматичните заболявания, Варна, 2018, 342-346.
3. Дончев, Д., ортотоксичен ефект при медикаменти. //Военна медицина, 2007, 59,(1), 29-31, ISSN 1312-2746 63919.
4. Дончев, Д., Кои лекарства са ототоксични. // Лекарска практика, 2007, 9 (2), 3-5, ISSN 1311-2589 26578.
5. Adams, R., Victor, M., Ropper, A. Principles of Neurology. Eight edition, New York, Mc Graw-Hill, 2005.
6. Chief, I.A. Multiple sclerosis. Clinical and laboratory research. Special issue: ECTRIMS 97. London, Stockton, 1977.
7. Chris, H. Polman, et. Al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. Ann. Neurol., 2011, 69, 292-302.
8. Clanet M. Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893 (PDF). // Int MS J 15 (2). Юни 2008. 59 - 61.
9. Fallon, B.A., Keilp, J.G., Corbera, K.M., Petkova, E., Britton, C.B., Dwyer, E., Slavov, I., Cheng, J., Dobkin, J., Nelson, D.R., Sackeim, H.A. A randomized, plcebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neurology, 2008, 70, 13, 992-1003.
10. Goodkin, D., Rudick, R. eds. Multiple sclerosis. London, Springer, 1996.
11. Halperin, J.J. A tale of two spirochetes: Lyme disease and syphilis. In: Neurologic cliics. Neurology and systemic disease. Minagar, A. ed., Philadelphia, Elsevier, 2010, 28, 1, 277-291.
12. Halperin, J.J. Spirochetal infections of the nervous system. In: Aminoffs neurology and general medicine Vth ed., Aminoff, M.J., Josephson, S.A. eds., London, Academic Press, 2014, 817-831.
13. Mauermann, M.L., Burns, T.M. Peripheral nerve disorders in systematic disease. In: Neurological disorders due to systematic disease. Lewis, S.L., ed., Oxford, Blackwell Publishin Ltd., 2013, 192-213.
14. Muley, S.A., Parry, G.J. Antibiotic responsive demyelinating neuropathy related to Lyme disease, Neurology, 2009, 72, 1786-1787.
15. Paty, D., Ebers, G., eds., Multiple Sclerosis. Philadelphia, F.A. Davis company, 1998.
16. Polman, C. ed. Clinical Immunotheurapeutics, Supplement. Interferon beta1-b in Multiple Sclerosis. Adis International Ltd, 1996.
17. Raine, C., McFarland, H., Hohlfeld, R. eds. Multiple Sclerosis. A comprehensive text. Philadelphia, Saunders, Elsevier, 2008.

ВЪЗМОЖНОСТИ И ПРАКТИКИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА ИНФРАСТРУКТУРАТА В ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ

Антон Праматаров[1], Георги Кукушев[2]

[1]Отдел "Учебна и научно-изследователска дейност" – Военномедицинска академия, София
[1]Университет за национално и световно стопанство, Катедра "Недвижими имоти", докторант
[2]Клиника по ушни, носни и гърлени болести – Военномедицинска академия, София

OPPORTUNITIES AND PRACTICES FOR OPTIMISATION OF THE INFRASTRUCTURE IN MEDICAL INSTITUTIONS

Anton Pramatarov[1], Georgi Kukushev[2]

[1]Education, Science, and Research Department – Military Medical Academy, Sofia
[1]University of National and World Economy, Real Estate Department, PhD student
[2]Clinic of Otorhinolaryngology – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Разработката е посветена на изследване на болничната инфраструктура, ориентирана към нуждите на пациентите и служителите в определено лечебно заведение, свързани с придвижването на пациентите по т. нар. „здравен маршрут", известен като "логистика на пациента". Изследваните лечебни заведения са променили съществено своята логистична инфраструктура, внасяйки промени във: (1) организацията на работа в болничните отделения, (2) физическото оформление на болниците, (3) системата за планиране на капацитета на дадена болница и (4) системата на управление на потока от пациенти. Статията описва направените промени, а информацията представлява интересен материал за по-нататъшно обсъждане на клинични, оперативни и икономически въпроси.

Ключови думи: *редизайн; пациентски поток, управление на болничен комплекс*

ABSTRACT

In order for hospital infrastructure to be better geared to the needs of its patients, it is necessary to optimize patient logistics. The study analyzed the experience with three innovative redesign projects implemented in three Italian hospitals. The three hospitals have reorganized logistics for patient flow around patient care needs, using substitution, expected length of stay, and level of medical care. To do this, the three hospitals in Italy have significantly revised their logistical configuration, changing: (1) the organization of wards, (2) the physical layout of the hospital, (3) the capacity planning system, and (4) the organizational roles supporting flow management patients. The current paper describes the changes made and the results achieved and draw some common lessons that provide useful advice to other hospitals involved in such redesign projects. The results achieved in the three investigated cases represent an interesting material for further discussion on clinical, operational and economic issues.

Keywords: *redesign; patient flow, hospital complex management*

УВОД

Разработката е посветена на изследване на болничната инфраструктура, ориентирана към нуждите на пациентите и служителите в определено лечебно заведение, свързани с придвижването на пациентите по т. нар. „здравен маршрут", известен като "логистика на пациента". Изследваните лечебни заведения са променили съществено своята логистична инфраструктура, внасяйки промени във: (1) организацията на работа в

болничните отделения, (2) физическото оформление на болниците, (3) системата за планиране на капацитета на дадена болница и (4) системата на управление на потока от пациенти.

В статията се обосновава необходимостта да бъде оптимизирана логистиката на потока от пациенти в лечебните заведения. Обект на анализ са три италиански болници, които са разработили и приложили иновативни проекта за редизайн на своята инфраструктура. В тези проекти логистиката на потока на пациенти е реорганизирана около техните нужди и потребности чрез използването на определени заместители, фиксиране на очакваната продължителност на престоя и спецификата на необходимата медицинска помощ. В изследването се анализират извършените промени в трите болнични заведения в Италия, както и постигнатите резултати от реорганизирането им, и се извеждат някои общи поуки, които предоставят полезни съвети за другите болници, участващи в такива проекти за редизайн.

ИЗЛОЖЕНИЕ

В наши дни, всички съвременни лечебни заведения са изправени пред различни предизвикателства, които най-общо може да се дефинират в 4 основни групи:

– Финансови, тъй като болниците, които са финансирани с публични средства, са до голяма степен засегнати от евентуални съкращения на бюджета на своя принципал и често трябва да се справят с нарастващите разходи за нови технологии и медикаменти.

– Институционални и социални, тъй като обществените очаквания за висококачествени здравни грижи се увеличават на фона на намаляващите ресурси и като отговорността и необходимостта от поддържане на високо качество на предлаганите услуги лечението на пациентите.

– Професионални.

– Клинични.

В този контекст ръководителите на много лечебни заведения все повече търсят новата организационна парадигма, която някои учени наричат „организация, фокусирана върху грижите” („the care-focused organization”). Тази схема цели преосмисляне на процесите на болнични грижи по отношение на нуждите на пациентите. Това означава насочване на болниците отвъд традиционната организация и използване на фиксирани и споделени ресурси, като операционни зали, оборудване, легла и персонал. Лечебните заведения вече не могат да подкрепят прекомерната специализация както на персонала, така и на пространствата в болничните сгради или неефективността на използването им.

През последните години са прилагани различни методи, за да направят дадени болници по-концентрирани към пациента, като например:

– Групиране на единици. Единиците трябва да бъдат обобщени в клиниките в съответствие с изискванията за грижи и възможностите за лечение.

– Мултидисциплинарни екипи за грижи. Подходът, насочен към пациентите, изисква интегрирано лечение и грижи, предоставяни от мултидисциплинарни и многопрофесионални екипи.

– Събиране на ресурси. Леглата, операционните зали, оборудването, медицинският персонал и други служители, разпределени в дадено звено (клиника), се разпределят между всички функционални специалности.

– Редизайн на физическата среда. Групирането на единиците и пациентите и обединяването на ресурси може да изискват редизайн на физическата среда. Новопостроените болници са предназначени да увеличат от самото начало събирането на ресурси и групирането на пациентите, гъвкавостта и модулността на пространствата, докато старите болници, изградени около фиксирани и фокусирани пространства, често трябва да бъдат преструктурирани.

– Групиране на пациенти. Събраните отделения се преоформят според продължителността на престоя на пациентите или на нуждите на пациентите. В първия случай се създават специализирани отделения за пациенти с подобна продължителност на престоя, като: дневна хирургия/дневна болница, болница за кратък престой, седмична болница (за пациенти, приети в понеделник/вторник и изписани преди събота), дълъг престой, интензивни грижи и спешни случаи. Във втория случай отделенията могат да бъдат организирани въз основа на нуждите на пациента, например пациенти, които се нуждаят от по-високо ниво на сестринска помощ или изискват помощ от рехабилитатори или пациенти с усложнения, като онкологични и пациенти на диализа, пациенти, които използват по-високо диагностични тестове и т.н.

В този смисъл преминаването към болници, насочени към грижи и насочени към пациентите, означава обширна реорганизация и иновации в логистиката на потока от пациенти.

Множество проучвания през последните години са категорични, че за да бъдат болниците пълноценно насочени към пациентите, е необходима оптимизация на инфраструктурата и реорганизация на пациентския поток. Пациентите, заедно с техните близки, а често и част от медицинския персонал обикновено по време на лечението или болничния престой, преминават през различни структури и помещения, като приемни отделения, амбулаторни клиники, отделения за спешна помощ, операционни зали, отделения за интензивно лечение и т.н.

Сложният набор от решения, свързани с физическото придвижване на пациентите по целия т. нар. „здравен маршрут" могат да бъдат наречени "логистика на пациента" ("patient flow logistics"). Тази доста сложна мрежа от потоци на пациенти често не се контролира, което има сериозни отрицателни ефекти върху работата на болницата. Съвсем наскоро няколко проучвания показаха стриктната връзка между лошото управление на потока от пациенти и редица проблеми, с които обикновено се сблъскват модерните болници като: (1) дълги опашки и забавяния, (2) пречки, (3) разхищение на ресурси, (4) увеличена продължителност на престоя, (5) ниски нива на производителност, (6) неподходящи условия на лечение и (7) вариативност на работното натоварване. Доста специалисти в последно време откриват пряка връзка между лошото управление на потоците от пациенти и клиничните резултати. Те тестват корелацията между променливостта на потока от пациента и два показателя за клинични резултати: (1) смъртност на пациента и (2) неуспех при спасяване (смърт след усложнения).

Ето защо, подобно на начина, по който производствените фирми управляват своите ресурси и материали, лечебните заведения могат да въздействат върху промените в логистиката на потока от пациенти:

1. Местоположение и разположение на помещенията и съоръженията;
2. Конфигурация на отделенията;
3. Планиране на капацитета;
4. Технологии и информационна система;
5. Организационна структура, подпомагаща управлението на потока от пациенти.

Тези пет елемента често се наричат логистична конфигурация на организацията.

Разработването на болница, фокусирана върху грижите и насочена към пациента, изисква проактивно управление на логистиката на потока от пациенти, насочено към промяна на логистичната конфигурация според три ключови фактора:

1. Пространствата и ресурсите трябва да се споделят и управляват съвместно. Сегашната практика за разпределяне на ресурси по специалности в рамките на дадена болница често води до загуба на капацитет на легла, време за операционна операция и други ресурси.
2. Отделенията трябва да бъдат организирани около концепцията за интензивност на грижите в съответствие с болничния модел, насочен към пациента.
3. Работното натоварване на болниците (изразено чрез броя на пациентите, които трябва да бъдат лекувани) трябва да се оптимизира чрез по-добро управление на планирането на капацитета.

Кои са възможните действия за реорганизиране на логистиката за потока на пациентите около интензивността на грижите?

Традиционният болничен логистичен модел, организиран около различните клинични специалности, се оказва нецелесъобразен и несъответстващ на нуждите на клиничните процеси. В последно време болниците се включват в усилията за разработване на нов модел, основан на концепцията за „центрираност на пациентите и интензивност на грижата".

Чуждестранни автори анализират случая на Италия и по-специално изследват три разработени иновативни проекта за редизайн на болнична инфраструктура. В тези проекти логистиката на потока на пациенти е реорганизирана около техните нужди и потребности чрез използването на определени заместители, фиксиране на очакваната продължителност на престоя и спецификата на необходимата медицинска помощ.

Анализът на трите случая в Италия показва наличието на поне четири различни критерия за операционализиране на понятието „интензивност на грижите":

– очакваната продължителност на престоя;
– нивото на помощта за сестрински грижи;
– нивото на оборудване, необходимо за лечението на даден пациент;
– нивото на неотложност.

От особен интерес са усилията, положени от болниците за реорганизиране на логистиката на пациентския поток около очакваната продължителност на престоя и нивото на медицинска помощ.

Относно реорганизацията около „очакваната" продължителност на престоя, като се изключат посещенията за прегледи и консултация от специалисти и дневните процедури, се идентифицират четири различни категории пациенти с различна „стандартизирана" очаквана продължителност на престоя:

1. Пациентите, чието пребиваване в болницата е по-малко от 3 дни (основно пациенти, които са насочени за лечение от спешното отделение);
2. Пациенти, чийто престой в болницата е по-малко от 5 дни;
3. Пациенти, които трябва да останат в болницата повече от 5 дни, но по-малко от 14 дни;
4. Пациенти, които трябва да останат в болницата повече от 14 дни по различни възможни причини (възраст, съпътстващи заболявания, усложнения и т.н.).

В традиционната болнична логистична организация всички тези подгрупи от пациенти се смесват и възлагат на отделенията съгласно съответната клинична специалност. Обратно, радикално

новаторски, и трите анализирани болници в Италия са преоформили своите отделения според принципите на „интензивност на грижата", основани, като заместител, на очакваната продължителност на престоя на пациента.

Болниците са реорганизирали логистиката на потока от пациенти и са създали пет различни и отделни зони за групиране:

1. Област на спешност – спешно отделение, в което могат да се настанят пациенти, които вероятно могат да бъдат изписани в рамките на три дни. Смисълът за създаването на тази област е да се водят разделени, доколкото е възможно, спешни случаи от планов прием. Пациентите, приети в зоната на спешност, обикновено прекратяват болничния си престой в тази среда. Освен това, всички анализирани болници са създали отделен път за спешни хирургични пациенти със специфични операционни зали и медицински екипи.

2. Седмична хирургия – пациенти, подлежащи на хирургична интервенция, която се очаква да има хирургично проследяване по-малко от пет дни, се настаняват в отделение за много специализации, в петък вечер. В това отделение леглата се разпределят на съобразно различните видове хирургии. Като цяло седмичната хирургия обхваща всички хирургически специалности, включително ортопедия и гинекология. В случай, че пациентът бъде опериран до края на следващата седмица, но състоянието му не позволява да бъде изписан до края на седмицата, той/тя ще бъде прехвърлен в терапевтично отделение за наблюдение или в болнична база за долекуване и профилактика (санаториум).

3. Терапевтично отделение – пациентите, приети в тази област, са приети за лечение и/или изследвания в болнична среда, които не трябва да остават в болницата повече от пет дни, чрез предварително изготвен график за прием. Това представлява доста уникален организационен експеримент, тъй като обикновено подобни пациенти биват пренасочвани от спешното отделение, което по дефиниция има променлив и непредвидим поток от пациенти. Въпреки това, поне за част от медицинските пациенти е възможно да се предскаже очаквания болничен престой. Става дума за пациенти, които: са клинично стабилни; трябва да преминат през поредица от диагностични изследвания, които могат да бъдат извършени в рамките на пет дни; показват симптоми, които изискват лекарско наблюдение и др. Всички нехирургични клиники и отделения настаняват своите пациенти там.

4. Общи отделения – тази болнична зона все още е организирана около традиционните клинични специалности, където всяка единица има собствени легла и персонал.

5. Отделение за долекуване (санаториум) – в тази област обикновено се настаняват пациенти, които се нуждаят от ниска клинична и сестринска грижа и които по различни причини (възраст, съпътстващи заболявания, усложнения и т.н.) трябва да останат в болницата повече от 15 дни. Пациентите могат да пристигнат от различни болнични заведения: медицински и хирургически болнични отделения, спешно отделение или насочени от лекари от първичната медицинска помощ.

ОЧАКВАНО ВЪЗДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ БОЛНИЧНАТА ОРГАНИЗАЦИЯ ОТ ОПТИМИЗИРАНЕТО НА ЛОГИСТИКАТА НА ПОТОКА ОТ ПАЦИЕНТИ

Иновациите в логистиката на потока от пациенти предполагат важни промени във физическото състояние на болницата болничните стаи са реорганизирани с цел създаване на нови отделения (седмична хирургия, седмична болница, висока грижа, след-остра грижа); операционните зали и останалите специализирани помещения са централизирани; кабинетите и регистратурата на болницата са разположени близо един до друг и са централизирани в една точка.

Успоредно с това е важно да се подчертае, че всички тези промени и създаването на нови отделения не налагат значителна промяна в общия брой на леглата, т.е. намаляване на капацитета на болницата.

Трите анализирани случая с болнични заведения в Италия са преработили процеса на логистика на потока от болнични пациенти около концепцията за интензивността на грижите. За да направят това, освен радикални промени в конфигурацията на отделенията, те са осъществили важни промени в следните области:

1. Физическо оформление;
2. Планиране на наличния капацитет;
3. Организационните роли, подпомагащи управлението на потока от пациенти.

Относно физическото оформление редизайнът на логистиката на потока от пациенти предполага важни промени във физическото състояние на болницата. Леглата са пренаредени, за да се появят нови отделения (седмична хирургия, седмична болница, висока грижа, след-остра грижа).

Второ, всичките три анализирани случая в Италия показват, че успехът на този вид проекти за преструктуриране силно зависи от наличието на добре проектирана система за планиране на капацитета. Важно е да се:

1. Установят ясни критерии за допустимост за различните клинични условия, за да не се налага пациентите да бъдат безсмислено и евентуално вредно преместван. Например, пациентите от седмицата трябва да бъдат изписани директно от болница за седмица или седмица, без да преминават през други болнични условия.

2. Синхронизира разпределението на операционните зали с другите дейности и услуги на болницата. Това е особено вярно за функционирането на зоната на хирургията на седмицата.
3. Подобри координацията между различните болнични условия и да се постигне ефективно взаимодействие с отделенията. Поради тази причина, в анализираните случаи в Италия, отделенията са длъжни да резервират легло в зоната след острата терапия до втория ден на престоя. Това представлява ключов елемент за оптимизиране на управлението на потоците от пациенти. Всъщност, след като схемата на освобождаване е налице, вътрешните трансфери на пациенти, като например от отделение за интензивно лечение към пациент, са единични, могат да бъдат синхронизирани с този график. Отделните единици могат да започнат да планират и организират движенията на пациентите си. Тази синхронизация позволява едновременното извършване на локален, единичен контрол и оптимизация на цялата система.

Във всички анализирани случаи в италианските болнични заведения промените в логистиката на потоците от пациенти са насочени към подобряване на резултатите в различни области, по-специално: (1) качество на грижите; (2) целесъобразност и (3) производителност. Установяването на ясни връзки обикновено е сложна задача, като се има предвид броя на факторите, които допринасят за аргументирането на резултатите в болничните условия.

Изследването на трите случая в Италия очертава някои трудни аспекти, които трябва да бъдат взети под внимание в процеса на промяна на логистиката на потока от пациенти.

Първо, трябва да се отбележи, че промените в логистиката на потока от пациенти трябва да бъдат съобразени с капацитета на лечебното заведение. Важно да се провери дали новите съоръжения са в съответствие с болничния капацитет и клиничните нужди на пациентите. Например, създаването на седмична операция има смисъл, само ако достатъчен брой хирургични случаи в рамките на пет дни, в противен случай потенциалните ползи няма да бъдат постигнати. Освен това друг ключов момент е свързан с избора на обхвата на специалностите, които да бъдат включени в мултидисциплинарните отделения. Така например, висшето ръководство на болница Фолиньо (Foligno hospital) в Италия е решило да изключи от т.нар. „седмична хирургия" сърдечната хирургия, ортопедията и травматологията, тъй като те изискват по-специализирана помощ. Трудно е да се реши къде да се начертае границата. Второ, тъй като не се занимаваме с автомобили или перални машини, а с човешки същества, може да се случи, особено по време на първата преходна фаза, че някои пациенти не се вписват в определената схема. Болниците трябва да бъдат подготвени за тази възможност, като създадат определени групи легла за настаняване на тези пациенти и обръщат специално внимание на нуждите и очакванията на пациентите. Някои прилики между трите италиански болници в проучването могат да помогнат да се обясни техният успех и да се даде допълнителен принос за прилагането им и в България :

– Всички болници са средно големи;
– Всички болници са разположени в градските райони на италианската „провинция", където конюнктурата и организационният климат в лечебното заведение са по-подходящи, отколкото в големите градове;
– Всички болници са претърпели голямо преструктуриране или възстановяване на обекта, което изисква преместване на клинични единици и предоставяне на „логистичен шок", който улеснява създаването на проекта за реинженеринг.

В този смисъл, от гледна точка на оптимизацията на здравната система, изглежда полезно да се насърчи въвеждането на промени в болничната обстановка, основаващи се на пациента и потока от пациенти в болнични условия, започвайки с организации, които са изправени пред същите контекстуални условия, описани по-горе. Както е показано в италианския случай, това би трябвало да даде възможност да се изградят успешни истории и примери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обобщение, може да се посочи, че за да бъдат болничните заведения пълноценно насочени към пациентите, е необходима оптимизация на инфраструктурата и реорганизация на пациентския поток. Изследваните три болници в Италия са оптимизирали логистиката на потока от пациенти и са създали различни и отделни зони за групиране, като очакваното въздействие върху дейността им от това оптимизиране са свързани със значими промени във физическото състояние на болниците, изграждане на добре проектирана система за планиране на капацитета на болниците и подобряване на резултатите в различни области, като качество на грижите, целесъобразност и производителност. Направеното проучване показа внесените промени, както и постигнатите резултати в трите болници в Италия, и на тази основа могат да се извлекат някои общи поуки, които дават полезни съвети за останалите болници, участващи в подобен тип проекти за редизайн. Процесите на оптимизация на инфраструктурата и реорганизация на пациентския поток в лечебните заведения дават основа за обсъждане и на някои политически последици. Всъщност резултатите, постигнати в трите изследвани случая в Италия, предоставят интересен материал за по-нататъшна дискусия по клинични, оперативни и икономически въпроси.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Александров А., И.Попиванов, В. Васева, А. Чешмеджиева, И. Алексиев, В. Николов. Анализ на количествените показатели в дейността на МБАЛ-София на ВМА за 2018 година. // Военна медицина 2019, №3, 86-91
2. Васева, В., Мутафчийски В., Попов, Р., Насева, Е., Янчев, Г., Петров, Н. (2014). Болничната информационна система като инструмент за контрол на разходите за лекарствата. *Военна медицина*, бр. 3-4/2014, стр. 70-74.
3. Калайджиев А., Войнов Л.// Диференциална диагноза на червено око; // GPNews 2018, №4, 32-35.
4. Попов Р., А. Чешмеджиева, Е. Кържин, Н. Петров, Е. Одисеева. Обезпечаване на инфекциозната безопасност на алогенните кръвни съставки чрез въвеждане на модерна лабораторна диагностика. // Анестезиология и интензивно лечение, 2019, №3, 26-29
5. Цеков М., М. Мирева,,С. Марангозов, Е. Алексиев, Х. Видинова, А. Чешмеджиева. Мултидисциплинарен подход в лечението на хроничните заболявания // Военна медицина 2019, №2, 85-88
2. De Vries, G., Bertrand, J., Vissers, J. (1999), Design requirements for health care production control systems, Production, Planning & Control 10-6: 559-569.
3. Yin. R. K. (2008), Case Study Research: Design and Methods, 4th ed., Applied Social Research Methods, Vol. 5, Sage Publications Inc.
4. Yin, R. K., (2003), Case Study Research: Design and Methods, 3rd ed., Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
5. Yin, R. K. (2008), Case Study Research: Design and Methods, 4th ed., Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
6. Fischbacher, M., Francis, A. (1999), Managing the design of health care services. In: Davies, H., Tavakoli, M., Malek, M., Neilson, A. (eds), Managing quality: Strategic Issues in Health Care Manage-ment, Ashgate, Aldershot.
7. Lega, F. (2004), Reorganising healthcare delivering in hospital: structure and processes to serve quality. In: Davies, H., Tavakoli. M .(eds) Strategic Issues in Health Care Management: Health Care Policy, Performance and Finance, Ashgate, Aldershot.
8. Lega, F., DePietro, C. (2005), Converging patterns hi hospital organization: beyond the professional bureaucracy, Health Policy 74: 261-281, doi:10.1016/j.healthpol.2005.01.010.
9. Mannion, R., Davis, H., Marshall, M. (2003), Cultures for perfor-mance in healthcare, Open University Press, Basingstoke.
10. Kervasdoue, J., Kimberly, J. (1979), Are organization structures culture-free? In: Neghandi, G. Wilpert A. B. (eds), The case of hospital innovation in the U.S., France and England in Organiza-tional functioning in cross-cultural perspectives, Kent, OH.
11. Shortell, S. M., Gillies, R. R., Devers, K. (1995), Reinventing the American Hospital, Milbank Quart 73: 131-160.
12. Kinston, W. (1983), Hospital organization and structure and its effect on inter-professional behaviour and the delivery of care, Social Science & Medicine 17(16): 1159-1170, doi: 10.1016/0277-9536(83)90008-4.
13. Watkin, A. M. (1982), The organization of nursing services, In: Allen, D., Grimes, D. (eds), Management of clinicians, Pitman, London.
14. Amstrong, M. (1991), A handbook of personnel management, Kogan Page, London.
15. Buchan, J., Hancock, C., Rafferty, A. M. (1997), Health sector reform and trends in the United Kingdom hospital workforce, Medical Care, 35-10: 143-150.
16. Coulson-Thomas, C. (1997), Re-engineering hospital and healthcare processes, Health Estate Journal, 51(7): 14-15.
17. Plsek, P. E. (1997), Systematic design of healthcare processes, Quality Health Care, 6-1: 40-48.
18. Snyder, G. H., Lathrop, J. P. (1995), Cost reduction using patient focused care concepts, Management Care, Q 3-2: 43-51.
19. Walston, S. L., Kimberly, J. R. (1997), Reengineering hospitals: evidence from the field, Hospital Health Service Administration 42-2: 143-163.
20. Mintzberg, H. (1997), Toward healthier hospitals, Health Care Management Review, 22: 9-18.
21. Lega, F. (2007), Organisational design for health integrated delivery systems: Theory and practice, Health Policy, 81(2-3): 258-279.
22. Norrish, B., Rundall, T. (2001), Hospital Restructuring and the Work of Registered Nurses, Milbank Q 79(I): 55-79, doi:10.1111/1468- 0009.00196.
23. Helay, J., McKee, M. (2002), Hospitals in a changing Europe. Open University Press, Buckingham.
24. Walston, S. L., Urden, L. D., Sullivan, P. (2001), Hospital reengineering: an evolving management innovation: history, current status and future direction. Journal of Health and Human Service Administration, 23-1: 388-115.
25. Robinson, N. C. (1991), A patient-cantered framework for restructur-ing care, Journal of Health and Human Service Administration, 21-9: 29-34.
26. Brider, P. (1992), The move to patient-focused care, American Journal of Nursing, 929: 26-33.
27. McCarthy, M. (2006), Can car manufacturing techniques reform health care?, The Lancet 367-9507: 290-291.
28. Vissers, J., Beech, R. (2005), Health Operations Management, Routledge, Oxon.
29. Walley, P., Steyn, R. (2006), Managing variation in demand: lessons from the UK National Health Service, Journal of Healthcare Management, 51 (5): 309-320.
30. Aiken, L., Sloane, D., Sochalski, J. (2002) Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout, and job dissatisfaction, JAMA The Journal of the American Medical Association 288-16: 1987-1993.
31. Noon, C. E., Hankins, C. T., Cote, M. J. (2003), Understanding the impact of variation in the delivery of healthcare services, Journal of Healthcare Management, 48-2: 82-97.
32. Haraden, C., Resar, R. (2004), Patient flow in hospitals: understand-ing and controlling it better, Frontiers of Health Services Management 20 1: 3-15.
33. Litvak, E., Buerhaus, P., Davidoff, F., Long, M., McManus, M., Berwick, D. (2005), Managing unnecessary variability in patient demand to reduce nursing stress and improve patient safety, Journal on Quality and Patient Safety 31-6: 330-338.
34. Bowersox, D. J., Closs D. J. (1996), Logistical management: the integrated supply chain, McGraw Hill.
35. Villa, S., M. Barbieri (2009), Restructuring patient flow logistics around patient care needs: implications and practicalities from three critical cases, Health Care Management Science, 12:155-165 DOT 10.1007/s 10729-008-9091-6, this manuscript is for the Special Issue: ORHAS '2007 Conference.
36. Villa, S., Barbieri, M. & Lega F. (2009), Restructuring patient flow logistics around patient care needs: implications and practicalities from three critical cases, Health Care Management Science, 12: 155-165, doi 10.1007/s10729-008-9091-6.

АНАЛИЗ НА НЕОСИГУРЕНИТЕ ПАЦИЕНТИ НА КЛИНИКАТА ПО ТОКСИКОЛОГИЯ НА МБАЛ - СОФИЯ, ВМА ЗА ТРИ ГОДИШЕН ПЕРИОД

Людмила Нейкова-Василева[1], Кузман Паскалев[2], Антон Праматаров[3]

[1]Клиниката по спешна токсикология – Военномедицинска академия, София
[2]Катедра „Медицина на бедствените ситуации" – Военномедицинска академия, София
[3]Отдел "Учебна и научно-изследователска дейност" – Военномедицинска академия, София
[3]Университет за национално и световно стопанство, Катедра "Недвижими имоти", докторант

ANALYSIS OF UNINSURED PATIENTS AT THE CLINIC OF TOXICOLOGY , MILITARY MEDICAL ACADEMY - SOFIA FOR A PERIOD OF THREE YEARS

Lyudmila Neykova-Vasileva[1], Kuzman Paskalev[2], Anton Pramatarov[3]

[1]Department of Emergency Toxicology – Military Medical Academy, Sofia
[2]Department of Disaster Medicine – Military Medical Academy, Sofia
[3]Education, Science, and Research Department – Military Medical Academy, Sofia
[3]University of National and World Economy, Real Estate Department, PhD student

РЕЗЮМЕ

Едно от най-големите предизвикателства пред ръководителите на държавни и общински болници, и на финансови мениджъри на частни медицински заведения в наши дни, е предоставянето на спешна и специализирана медицинска помощ и на допълнителни здравни услуги на фона на значителния брой на неосигурени и незастраховани лица при поддържане на фискална отговорност, във времена на нарастващи разходи и все по-сложни наредби и регулации.

Според доклад на Европейската комисия към края на 2019 г. над 1.2 млн. българи са здравно неосигурени. Официални данни относно профила, социалния статус и мотивите на здравно неосигурените пациенти в България липсват. Много често служителите в болничните и медицински заведения са изправени пред предизвикателството да идентифицират кои пациенти нямат или са загубили своите здравноосигурителни права и/или не могат да заплатят за своето лечение. Настоящата разработка си поставя за цел да се направи анализ на данните – нозологична класификация по международната класификация на болестите 10 (МКБ-10), пол, начин на насочване към клиниката, финансов израз на лечението на здравно-неосигурени лица, хоспитализирани в клиника „Спешна токсикология" на МБАЛ-София, ВМА, за периода 2017-2019 год. Това е една от най-честите социално-значими патологии за обществото: интоксикации с различни психоактивни вещества (ПАВ).

Ключови думи: *здравно-неосигурени лица; интоксикации с алкохол и различни психоактивни вещества; Военномедицинска академия (ВМА); Клиника „Спешна токсикология".*

ABSTRACT

One of the biggest challenges facing the government bodies of the state and of the municipal hospitals as well as financial managers of private healthcare facilities today is the provision of emergent and specialized medical care and additional health care services, given the significant number of uninsured people in maintaining fiscal responsibility, in times of rising costs and increasingly complex regulations.

According to a report by the European Commission at the end of 2019, over 1.2 million Bulgarians are uninsured. There is no official data on the profile, social status and motives of uninsured patients in Bulgaria. This raises problems in the collection of overdue debts, the re-enrolment of drop-out patients from the health insurance system and the provision of assistance to patients who are unlikely to recover entitlements due to low income.

Very often, the employees at the hospitals and healthcare facilities are challenged to identify and work with patients who do not have or have lost their health insurance rights and/or cannot pay for their treatment. The present study analyzes the data – nosological classification according to the International Classification of Diseases 10 (ICD-10), gender, method of referral to the clinic, financial expression of treatment of health-uninsured persons hospitalized at the Emergency Toxicology Clinic of the Multidisciplinary Hospital for Active Treatment - Sofia, MMA during 2017-2019, with one of the most common socially significant pathologies for society: intoxication with various psychoactive substances.

Keywords: *patients without health insurance; patients intoxicated with alcohol and other psychoactive substances; Military Medical Academy (MMA); Clinic of Toxicology.*

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 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. 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 да 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. Резултати от проучване на Националния център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА) през 2018 показва, че лицата с еднократна употреба на психоактивни вещества (ПАВ) се изчисляват на 500 хил. души в България, т.е. 11.2% от населението. В Европа те са близо 27-28%. Системно употребяващите (зависими) алкохол лица са 23.2% от населението (39.5% от мъжете и 7.3% от жените); 13.8% (19.8% от мъжете и 3.8% от жените) консумират концентрати всеки ден. Данни от Национално представително изследване през 2009 г. сред студенти показват, че 38.9% от тях са опитвали някакъв наркотик поне веднъж в живота си. През 2015 г. е проведено шестото по ред изследване по Европейски училищен изследователски проект за алкохол и други наркотици (ESPAD), което показва, че през 2015 г. 30% (около 20-22 000) от 15-16-годишните ученици в България са употребили поне веднъж в живота си някакъв незаконен наркотик. Политиката по отношение на ограничаване на тютюнопушенето и злоупотребата с алкохол в Република България се осъществява чрез Националната програма за превенция на хроничните незаразни болести 2014-2020 г. (НППХНБ), приета с Решение No 538 на МС/12.09.2013 г. Голяма част от този контингент болни са здравни осигурени, но немалка част са с прекъснати здравно-осигурителни права.

Болничното лечение в здравните заведения в Република България се осъществява по т.нар. клинични пътеки – една диагноза или групи сходни диагнози със съответните алгоритми за изследвания и терапия.

Целта на настоящата разработка е да се направи анализ на данните - нозологична класификация по международната класификация на болестите (МКБ) 10, пол, начин на насочване към клиниката, стойност на лечението на здравно-неосигурени лица, хоспитализирани в клиника „Спешна токсикология" на МБАЛ-София, ВМА за периода 2017-2019 година год. с една от най-честите социално-значими патологии за обществото: интоксикации с различни психоактивни вещества. Извадката включва здравно-неосигурените пациенти, провели лечение в клиниката, с алкохолните интоксикации и такива с различни психоактивни вещества (ПАВ). За сравнение са включени и неосигурените с остри алергични ракции.

Всички лица, които са здравно-неосигурени и се числят към групите на безработни и/или финансово затруднени, на практика са лишени от достъп до всички нива на извънболнична лекарска помощ, като изключение прави единствено спешната

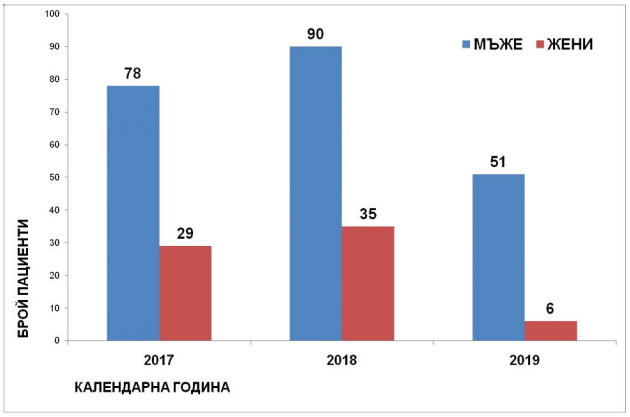
помощ. За периода 2017– 2019 год. Лекуваните, в клиника „Спешна токсикология“ на МБАЛ-София, ВМА, пациенти с остри интоксикации са 2412. От тях с етанол (МКБ код Т51.0) или различни психоактивни вещества (морфин, хероин, метадон, кокаин, канабиноиди, други синтетични ПАВ – амфетамини, метамфетамини, екстази (MDMA) и т.н., т.е. МКБ код Т40.1-Т40.7) са 1295 лица. Това е 56% от всички интоксикации, лекувани в клиниката.

За същия период здравно-неосигурените пациенти, хоспитализирани, с приложено медикаментозно лечение в клиниката с етанолови или ПАВ-отравяния са 289 лица. По години съответно: 2017 г. – 107 неосигурени болни; 2018 г. – 125 неосигурени болни, 2019 г. – 57 болни. За сравнение здравнонеосигурените с остри алергични реакции са 16 за таргетния период: 2017 г. – 2, 2018 г. – 8 и за 2019 г. – 6 лица. Относителният дял на неосигурените лица с ПАВ-интоксикации спрямо общия брой пациенти с такива отравяния е 18.62% или почти 1/5 от хоспитализираните болни са неосигурени.

Важно е и уточнението, че през периода 01.05 - 04.11.2019 г. клиниката „Спешна токсикология“ не е приемала болни с ПАВ-отравяния поради генерален ремонт и невъзможност за обезопасяване на болните.

В анализа не са включени чужди граждани или български, живеещи в чужбина и нефигуриращи в пациентската листа на Националния осигурителен институт (НОИ), както и такива непредставили Европейска здравноосигурителна карта. Същите са хоспитализирани и изписани по тяхно настояване (отказ от лечение), като по този начин не са изпълнили критериите на клиничната пътека.

Групата болни, които са обект на настоящето изследване са насочени, потърсили медицинска помощ и хоспитализирани в клиника „Спешна токсикология“ на МБАЛ-София, ВМА, с следната полова диференциация по години (фиг. 1). Съществен дял имат пациентите – мъже с алкохолни интоксикации и през трите години.

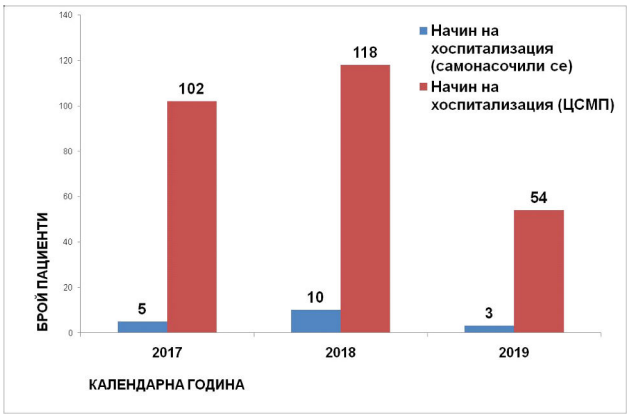


Фигура 1. *Разпределение по пол на неосигурени лица*

При констатирани алкохолна интоксикация и такава с различни психоактивни вещества (ПАВ) и с остра алергична изява, неосигурените пациенти се приемат в лечебно заведение посредством клинични пътеки (КП) № 107 и 106.1. По КП минималният болничен престой от 2 дни. Много често, следствие на усложнение на процеса на лечението, престоят на пациенти постъпили в лечебни заведения може да достигне три, пет и повече дни, което води до значителни икономически разходи на приемащото звено.

Фигура 2. *Прием на неосигурени лица по КП*

Лимитираният достъп на здравнонеосигурените пациенти до специалисти в извънболничната помощ чрез различни регулативни стандарти, определени от НЗОК, водят до увеличено търсене на директен достъп до болниците (причина за нарастващия брой хоспитализации) чрез екипите на Центъра за спешна медицинска помощ (ЦСМП) (фиг. 3). По този начин ограничените разходи за извънболнична помощ и диагностика се превръщат в мощен стимул за увеличаване на разходите за най-скъпата медицинска помощ – болничната.



Фигура 3. *Начин на хоспитализация*

За лечението на приетите лица, след стриктно изпълнение на процедурите и следване на съответния алгоритъм на лечение, описани в медицинската документация, болничното заведение, в случая Клиниката по спешна токсикология на МБАЛ-София, ВМА получава от НЗОК съответно 550 лв. и 825 лв. За лечението и престоя на неосигурени пациенти със същата диагноза, приети по спешност в клиниката по спешна токсикология на МБАЛ-София, ВМА, съгласно Методиката за субсидиране на лечебни заведения Министерството на здравеопазването (МЗ) заплаща по 28 лв.

Според разработка на НЦОЗА средният разход за текущата издръжка на един преминал болен през университетски и национални болници, в която класификация е МБАЛ-София, ВМА, е близо 1 450 лв. (табл. 1). Разликата от субсидията, заплатена от Министерството на здравеопазването, както се вижда е чувствителна. Този дисбаланс в разходите, чувствително натоварва бюджета на всяко лечебно заведение.

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*

Липсата на нормативен акт, определящ ясни правила за реда и начина на медицинското обслужване на здравнонеосигурените лица и за адекватното финансиране на тази дейност, води до дефицит в лечебните звена и заведения и ощетяване на осигурените лица.

За да обслужват по-добре пациентите си и с цел превенция много болници прибягват към разработване на политики и правила за работа с неосигурени и незастраховани лица, опитвайки се да прилагат различни практики, за да гарантират, че остойностяването на услугите, от една страна, и заплащането им от страна на неосигурени и непритежаващи здравна застраховка пациенти. Пилотно, в някои общински болници в страната се разкриват специални кабинети за здравно-неосигурени пациенти, поради увеличението на пациентите без осигуровки, които много често нямат личен лекар и не полагат грижи за здравето си, вследствие на което се появяват хронични проблеми.

Анализът на данните позволява да се направят следните изводи и тенденции:

– като цяло, за представения период, болните са предимно от мъжки пол – 219, спрямо 70 жени (съотношение 3:1);

– преобладават здравнонеосигурените лица с интоксикации с алкохол и различни ПАВ;

– основен път за хоспитализация в Клиника „Спешна токсикология" (КСТ) е чрез екипите на Центъра за спешна медицинска помощ (ЦСМП), но има тенденция за самонасочване на здравно-неосигурените лица, с различни интоксикации с ПАВ и алкохол – нагласа и практика за заобикаляне на осигурителната система;

– относително високият дял на неосигурените лица – 18.62%, е признак и за отсъствие на индивидуална отговорност за собственото здраве.

В ситуацита на влошаване на икономиката и на очакваното намаляване на трансферите от чужбина, в условията на пандемиятя с Covid-19, идентифицирането на основните групи здравнонеосигурени и намирането на конкретна политика към тези лица става все по-неотложен приоритет. Препоръчително е осигуряването на целево финансиране за здравното обслужване на здравно-неосигурените лица, което да не е за сметка на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). Борбата със социално значимите заболявания, каквито са интоксикациите с алкохол и ПАВ, да бъде чрез предоставяне на достъпни здравни информация и знания – т.нар. промоция на здравето и профилактика на болестите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилът на здравнонеосигурените лица в България е проблематика със силен социален заряд в условията на икономическата криза обусловена от Covid-19 пандемията.

Преориентирането на здравно-неосигурените лица от болнична помощ към първични здравни грижи ще намали свръхизползването на здравни услуги, водещо до инфлация на здравните грижи, и ще намали финансовия дефицит. По този начин би се гарантирал достъпа до качествена медицинска помощ и всички пациенти биха получили 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. Александров, А., Петков, А., Григоров, Н., Васева, В., Анализ на стационарната дейност на МБАЛ-София (ВМА) за 2017 година. // Военна медицина, София, 2018, №1, стр. 62-67.
2. Европейски училищен изследователски проект за алкохол и други наркотици, 2015. Изследване проведено в 35 европейски страни (24 от тях членки на Европейски съюз) сред 96 043 ученици, родени през 1999 г.
3. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, Обн., ДВ., бр. 31 от 13.04.2007 г., посл. изм. и доп., бр. 48 от 27.06.2015 г.
4. Здравеопазване2014: състояние, проблеми, решения, предизвикателства - март, 2014 г.; доклад на Българска стопанска камара.
5. Международна класификация на болестите 10 (МКБ - 10), http://www.zdrave.bg/normativi/MKB10.pdf
6. Министерство на финансите на Република България, Писмен отговор на въпрос относно: Брой на здравно неосигурените лица, 28.02.2019 г., https://www.minfin.bg/bg/wreply/2019-02/10627
7. Национален център по обществено здраве и анализи (НЗОЗА), http://ncphp.government.bg/files/nczi/zdr.statistika/health_F_1.pdf
8. Национална здравна стратегия 2014-2020 г., Министерство на здравеопазването на Република България, 2014 г.
9. Нейкова-Василева Л, В. Васева. Социално-икономически аспекти при лечение на неосигурени лица (интоксикации с психоактивни вещества) // Сп. Военна медицина, София, 2017, бр. 2, стр. 67-72.
10. Перусанова-Павлова Л., Здравното осигуряване в Германия, Дания и България (сравнителен анализ), Университетско издателство „Св. Климент Охридски" 2016 г, ISBN 978-954-07-4151-2.
11. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2019), България: Здравен профил на страната 2019 г., State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels. ISBN 97892 64774407 (PDF).
12. https://www.investor.bg/ikonomika-i-politika/332/a/nap-i-nzok-se-obediniavat-sreshtu-zdravno-neosigurenite-139994
13. https://ncpha.government.bg/bg/2019-02-19-23-15-35/2014-2020

АНАЛИЗ НА КОЛИЧЕСТВЕНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДЕЙНОСТТА НА МБАЛ - СОФИЯ НА ВМА ЗА 2019 ГОДИНА

Александър Александров, Иван Попиванов, Вирсавия Васева, Иванка Алексиева

Катедра "Военна медицина" – Военномедицинска академия, София

ANALYSIS OF THE QUANTITATIVE INDICATORS IN THE ACTIVITY OF MMA - SOFIA FOR 2019

Alexandar Alexandrov, Ivan Popivanov, Virsavia Vaseva, Ivanka Alexieva

Departament of Military Medicine – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Анализът на **количествените** показатели в дейността на една болница е не по-малко важен от качествените показатели. Количествените показатели дават престава за обема на дейността на болницата. Това е особено важно като се има пред вид, че дейността на лечебните заведения се отчита на база свършена работа, която намира израз в броя на лекуваните пациенти по клинични пътеки. Без достигането на определени задоволителни количествени показатели по отношение на приемането и обслужването на определен брой пациенти, дейността на лечебното заведение е неефективна и то не може да се издържа от своята дейност, дори качествените параметри при лечението на пациентите да са на необходимото високо ниво. По тази причина анализът на дейността на лечебното заведение винаги започва с анализ на състоянието на количествените показатели, които до голяма степен са показателни за състоянието на лечебното заведение и предопределят неговото съществуване в бъдеще. Недостигането на определени количествени параметри в дейността неизбежно е свързано с ниска ефективност в работата и влошаване на финансовото състояние на болницата изразяващо се на първо място в натрупването на дългове и поставянето под въпрос целесъобразността на съществуването на лечебното заведение. Затова достигането на определени количествени параметри в дейността на всяко лечебно заведение е първостепенна грижа за ръководството на лечебното заведение. Целта на настоящата разработка е да анализира достигнатите количествени показатели на ВМА - МБАЛ София през 2019 година, да сравни тези показатели с постигнатото през последните няколко години, за да се очертаят тенденциите в развитието на болницата.

Ключови думи: *средногодишен брой разкрити легла, брой преминали болни, проведени леглодни, оборот на едно легло, среден лечебен престой, използваемост на легловия фонд, изполваемост на легловия фонд в %, количествени показатели на многопрофилните болници*

SUMMARY

The analysis of the **quantitative** indicators in the activity of a hospital is no less important than the qualitative indicators. The quantitative indicators give a pause for the volume of hospital activity. This is particularly important given that the activity of the healthcare establishments is accounted for on the basis of done work, which is reflected in the number of patients treated on clinical paths. Without reaching certain satisfactory quantitative indicators regarding the reception and service of a certain number of patients, the

activity of the medical establishment is ineffective and cannot be sustained by its activity, even if the qualitative parameters for the treatment of patients are at the necessary high level. For this reason, the analysis of the activity of the medical establishment always starts with an analysis of the state of the quantitative indicators, which are to a great extent indicative of the state of the medical establishment and predetermine its existence in the future. The lack of certain quantitative parameters in the activity is inevitably associated with low efficiency in work and deterioration of the financial situation of the hospital, which is the first in the accumulation of debts and the question of the appropriateness of the existence of the hospital. Therefore, the achievement of certain quantitative parameters in the activity of each medical institution is a primary concern for the management of the medical establishment. The aim of the present study is to analyze the achieved quantitative indicators of ММА - МБАЛ Sofia in 2019, to compare these indicators with the achievements in the last few years in order to outline the trends in the development of the hospital.

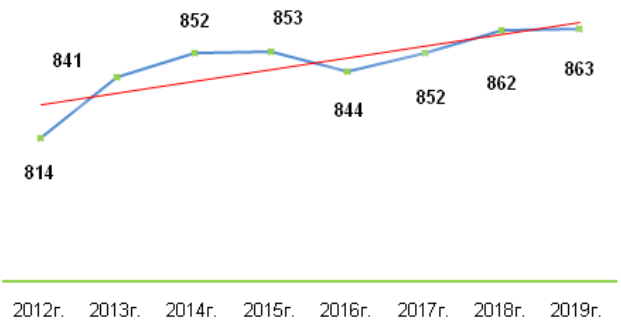
Key words: *average number of beds found, number of patients passed, bed occupancy, one bed turnover, average healing stay, bed capacity utilization, bed capacity utilization in%, quantitative indicators of multiprofile hospitals*

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Показателите, които са обект на изследване са:

- средногодишен брой разкрити легла,
- брой преминали болни,
- проведени леглодни,
- оборот на едно легло,
- среден лечебен престой,
- използваемост на легловия фонд,
- изполваемост на легловия фонд в %

Средногодишният брой на разкритите легла за 2019 година в МБАЛ - София на ВМА са 863, като леглата за последните няколко години остава относително постоянен (фиг. 1).



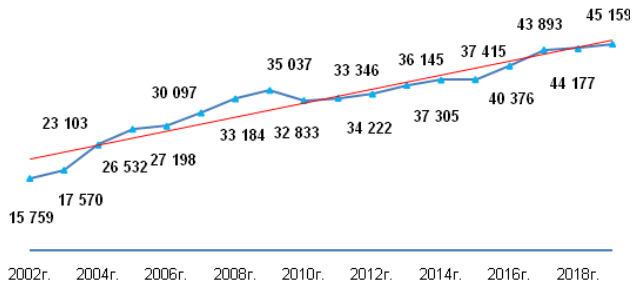
Фигура 1. *Среден брой разкрити легла в МБАЛ-София, 2012-2019 г.*

Фигура 2. *Средногодишен брой разкрити легла по видове клиники за 2019 г.*

Фигура 3. *Относителен брой на разкритите легла по видове клиники*

През 2019 година **лекуваните болни** в стационара на болницата възлиза на 45 159, докато година порано са били 44 177, което представлява ръст с 2.22%.

Наблюдава се процес на непрекъснато и последователно нарастване на броя на лекуваните болни през последните 18 години като за този голям период лекуваните болни са нараснали близо три пъти (фиг. 4).

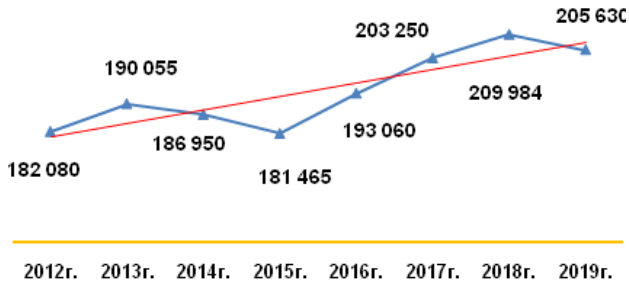


Фигура 4. *Брой преминали болни в стационара на МБАЛ-София, 2002-2019 г.*

На фигура 5 са показани клиниките с лекувани над 1200 болни. Клиниката по „Гастроентерология" както и през 2017 и 2018 година лекува около 7000 пациенти за година, следвана от клиниката по „Неврология" с чувствително по-малка натовареност от 3 420 пациенти.

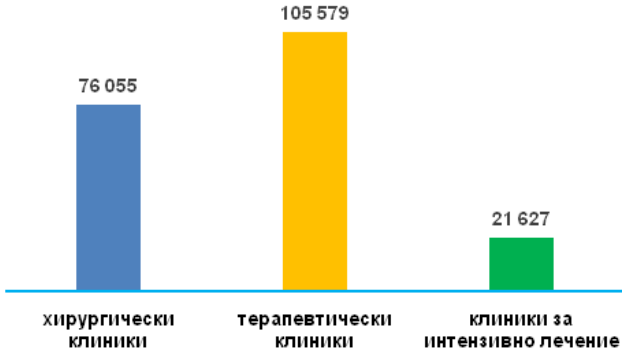
Фигура 5. *Лекувани болни в клиники на МБАЛ - София на ВМА (над 1200 болни) за 2019 г.*

Един от най-важните показатели, характеризиращи натовареността на лечебното заведение, е проведеният и отчетен брой **леглодни.** Този показател е зависим от броя на лекуваните пациенти, затова се отчита непосредствено след него. Броят на леглодните за последните няколко години остава относително постоянен и е от порядъка на около 200 000 леглодни (фиг. 6).



Фигура 6. *Брой проведени леглодни в стационара на МБАЛ-София, 2012-2019 г.*

През 2018 година болницата е провела 209 984 леглодни, което е с над 3% повече от предходната година. За 2019 година проведените леглодни са 205 630, което е лек спад в сравнение с 2018 година (около 2% по-малко леглодни). Хирургичните клиники са провели 76 055 през 2019 година при 78 120 леглодни за 2018 година, което е намаление с около 7%. Терапевтичните клиники са провели през 2019 година 105 579 леглодни при 106 670 леглодни за 2018 г. (намалението е само 1%), а клиниките от интензивния и спешен профил са провели 21 627 леглодни при 22 200 леглодни преди година (2.6% по-малко) (фиг. 7).

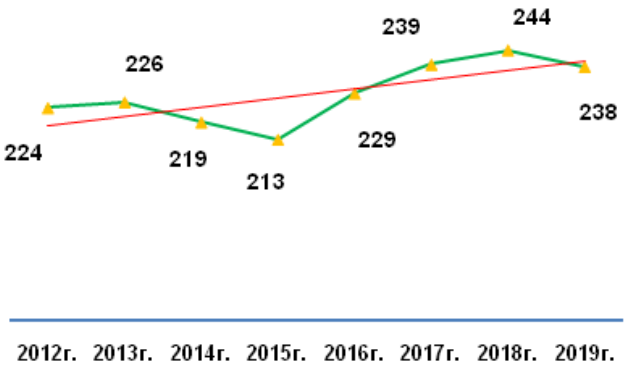


Фигура 7. *Проведени леглодни за 2019 година по видове клиники*

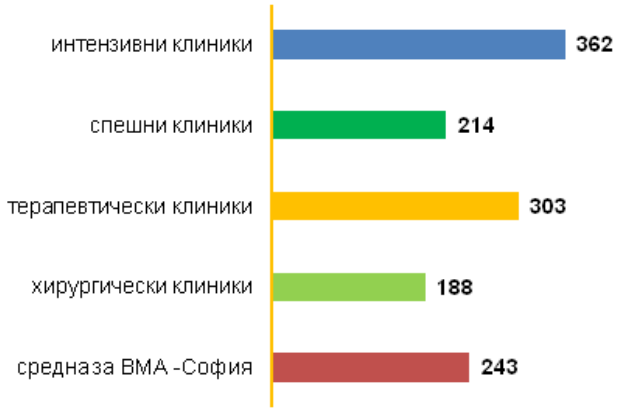
На фигура 8 е отчетен приносът на отделните видове клиники в натовареността на болницата. Над 50% от отчетените леглодни са реализирани в клиниките от терапевтичния профил.

Фигура 8. *Относителен дял на проведените леглодни по видове клиники за 2019 година.*

Натовареността на клиниките се отчита и на базата доколко разкритите от тях легла са запълнени с пациенти през годината – **използваемост на легловия фонд** (фиг. 9).



Фигура 9. *Използваемост на легловия фонд в стационара на МБАЛ-София, 2012-2019 г.*

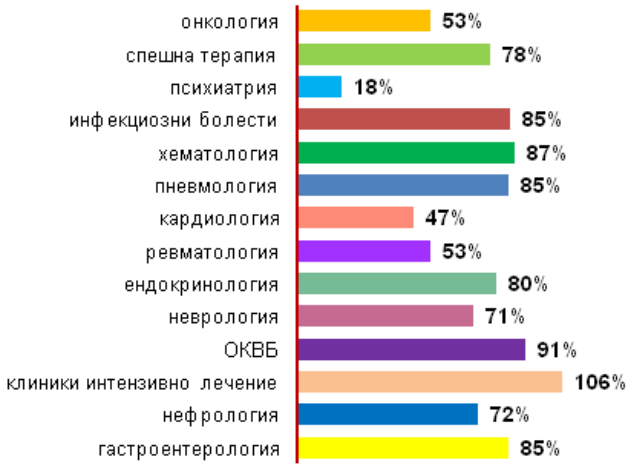


Фигура 10. *Използваемост на легловия фонд по групи клиники в дни за 2019 г.*

Средният показател за 2018 година е 243.6 дни и 66.7% като относителният дял (с около 2.11% по-висок от предходната 2017 г.). За 2019 година средният показател е 238.27 дни или 65.28%. В сравнение с 2018 година се наблюдава лек спад, но като цяло резултатът е от същия порядък.

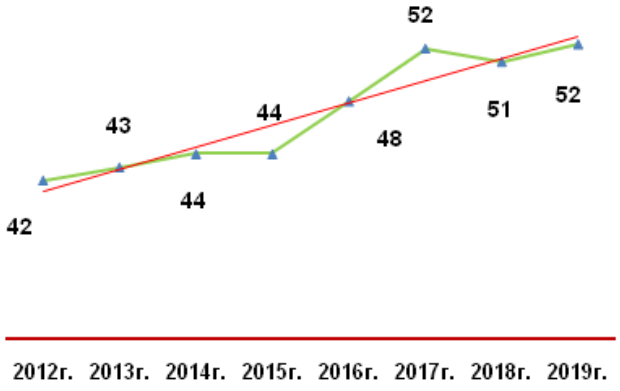
По-детайлен анализ на използваемостта на легловия фонд по видове клиники е показан на фигури 11 и 12 съответно за клиниките от хирургичния и терапевтичен профил, на които е показана относителната натовареност на клиниките в % от капацитетните им възможности.

Фигура 11. *Използваемост на легловия фонд за хирургическите клиники в %.*



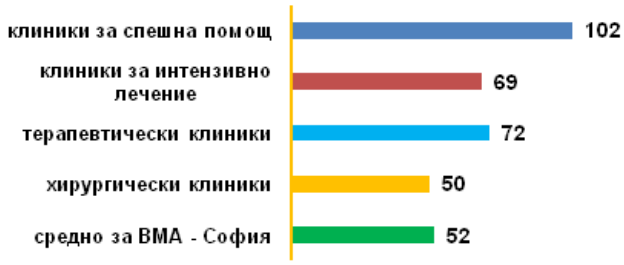
Фигура 12. *Използваемост на легловия фонд за терапевтичните клиники в %.*

Оборотът на едно легло е показател, който показва колко пациенти са преминали през едно легло през годината. Зависим е от средния лечебен престой на пациента при неговото лечение. През последните няколко години е видима тенденцията за нарастване на оборота на едно разкрито легло (фиг. 13).



Фигура 13. *Оборот на 1 легло в стационара на МБАЛ-София, 2012-2019 г.*

Наблюдават се съществени различия в реализацията на този показател за основните групи клиники за 2019 година, които са илюстрирани на фигура 14.



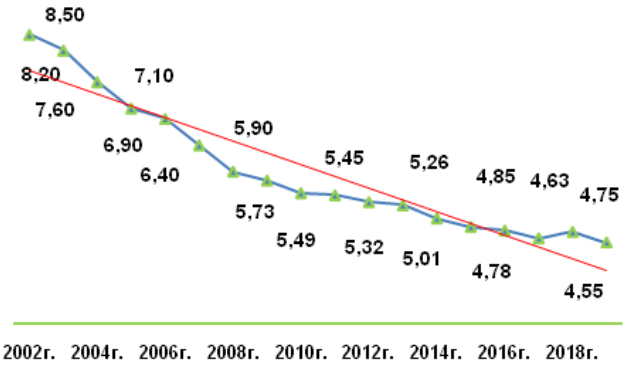
Фигура 14. *Оборот на едно легло по групи клиники за 2019 година.*

По-детайлни данни за оборота на едно легло за двете основни групи клиники са дадени на фигури 15 и 16.

Фигура 15. *Оборот на едно легло за хирургичните клиники за 2019 г.*

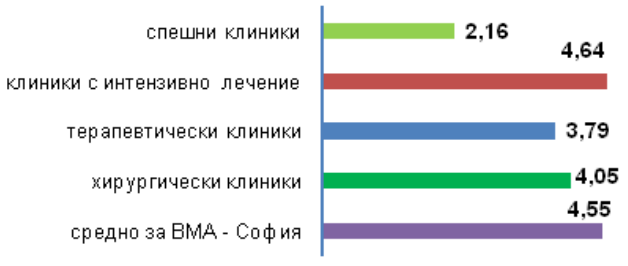
Фигура 16. *Оборот на едно легло за терапевтичните клиники за 2019 г.*

Средният лечебен престой е много важен показател за една болница, тъй като стремежът е той да се съкрати максимално поради факта, че всеки ден лечебен престой в повече оскъпява лечебния процес. Затова през годините се наблюдава непрекъснато подобряване на показателя, в смисъл съкращаване на престоя и по този начин оптимизиране на финансовите резултати като разходи за лечение. Тук следва да се отбележи, че са постигнати почти напълно оптималните стойности в този процес и по-нататъшното съкращаване на лечебния процес като дни не може да се осъществи без това да се отрази на качеството на лечението на пациентите. Това особено ясно се констатира от данните за средния лечебен престой за последните 17-18 години (фиг. 17) като е видно, че процесът на съкращаване на средният лечебен престой е достигнал оптималните си разумни граници.



Фигура 17. *Среден лечебен престой в стационара на МБАЛ-София на ВМА, 2002-2019 г.*

Като цяло редуцирането на средния лечебен престой е достигнало оптималните си граници и не е възможно повече да се съкращава, без това да се отрази на качеството на лечебния процес. В това отношение важна предпазна роля играят клиничните пътеки, в чиито алгоритми е заложен минимален престой, под който клиничната пътека няма да бъде призната за изпълнена (фиг. 18).



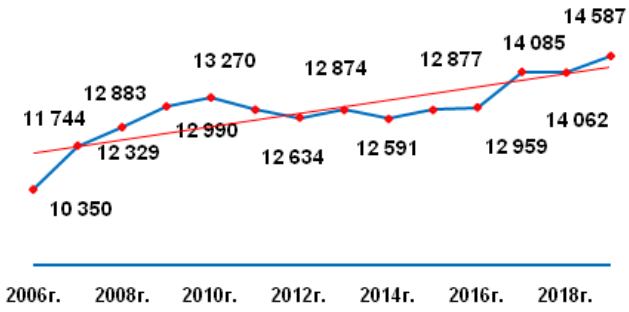
Фигура 18. *Среден лечебен престой по групи клиники за 2019 година.*

Фигура 19. ▲ *Среден лечебен престой в хирургичните клиники*

Стремежът винаги е бил да се намалят разходите за скъпоструващия престой в лечебното заведение, но това трябва да се осъществява в разумни граници, които вече са достигнати (фиг. 20).

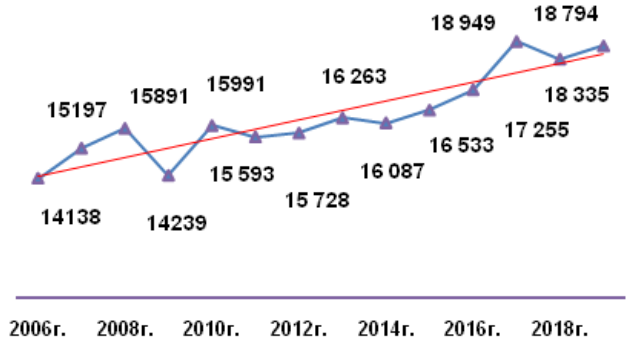
Фигура 20. ▲ *Среден лечебен престой за терапевтичните клиники*

При анализа на **количествените показатели** от дейността на болницата следва да отбележим, че за клиниките от хирургичния профил има **специфични количествени показатели**, които се отчитат само за тях. Например количеството на оперираните болни показва непрекъсната тенденция на нарастване за последните 15 години, като броят на оперираните средногодишно е нараснал за периода от около 10 000 до над 14 000 оперирани пациенти (фиг. 21).



Фигура 21. ▲ *Брой оперирани болни в хирургичните звена на МБАЛ-София на ВМА, 2006-2019 г.*

Нараства за този период постепенно и непрекъснато, и общият брой на **лекуваните болни в хирургичните звена** на болницата, като достига за 2019 година над 18 000 пациенти при около 14 000 пациенти преди около 15 години (нарастване с 33%) (фиг. 22).



Фигура 22. ▲ *Брой преминали болни в хирургичните звена на МБАЛ-София на ВМА, 2006-2019 г.*

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Разкритите леглата в хирургическите клиники за 2019 година са намалени от 415 на 379, а терапевтичните клиники са разкрили 387 легла (352 за 2018 година), а най-малко са леглата, разкрити в спешните клиники (29) и клиниките с интензивно лечение (50) (фиг. 2 и 3). Докато леглата от хирургическия профил през 2018 г. са били повече, през 2019 г. – те са по-малко от терапевтичните с 8 легла като резултат от вътрешно преструктуриране на легловия фонд, съобразно натовареността на клиниките. От така описаните легла, реално са разкрити 770 легла като структурата на реално разкритите легла е друга. Хирургичните легла са 361, а терапевтичните са 315, като 51 са леглата на клиниките за интензивно лечение, а звената за краткосрочно лечение по спешност са 29, като има

и 21 легла, разкрити с друго предназначение.

Хирургичните клиники имат сравнително малък ръст на **лекуваните пациенти** – около 2.5% (18 794 пациенти за 2019 година при 18 335 година по-рано), докато за терапевтичните клиники този ръст е по-голям, около 15% (27 831 пациенти за 2019 година при 24 201 пациенти за 2018 година). Клиниките за краткосрочно лечение по спешност и клиниките за интензивно лечение имат най-голям ръст в броя на лекуваните пациенти – 26.25% и съответно 31.34% (увеличение с 531 пациенти за спешните клиники и 825 пациенти за интензивните клиники).

Що се касае до отделните клиники, тяхната натовареност по отношение на броя на лекуваните пациенти през годината е много различна, както е видно от графичните данни.

Леко **намаленият брой леглодни**, въпреки нарастването на броя на лекуваните пациенти, се обяснява с непрекъснатия стремеж на клиниките да съкращават скъпоструващия лечебен престой на лекуваните болни в допустимите от клиничните пътеки граници.

Клиниките, които лекуват най-много пациенти, реализират и най-голям брой леглодни. Клиниките по „Коремна хирургия" (1 и 2) реализират над 12 000 леглодни, голяма е натовареността и на двете урологични клиники – близо 9 600 леглодни, катедрата „Ортопедия и травматология" – над 16 000 леглодни, клиниката „Чернодробно – панкреатична хирургия и трансплантология" с над 7 000 леглодни. Около 4 700 леглодни е реализирала клиниката „Съдова хирургия", клиниката по „Неврохирургия" – 5 250 дни. Останалите хирургични клиники са с умерена натовареност и са реализирали от 2 000 до 4 000 леглодни.

Натовареността на клиниката по „Гастроентерология", както и през миналата отчетена година е най-голяма (над 22 200 леглодни), което съответства и на най-големия брой лекувани болни в тази клиника. Клиниката по „Неврология"също е традиционно натоварена с пациенти и реализира голям брой леглодни през 2019 година (над 14 200), въпреки че се наблюдава лек спад в сравнение с 2018 година, когато са били малко над 16 500 (16.3% по-малко отчетени леглодни). Висока натовареност са отчели и клиниката „Интензивна терапия" (около 10 800 леглодни), катедрата „Инфекциозни болести" (над 12 200 леглодни), като и двете клиники са с ръст спрямо предходната година (5.8% за „Интензивна терапия" и 11.1% за катедрата по „Инфекциозни болести"). От порядъка на 8-9000 леглодни са реализирали клиниките „Хематология", „Ендокринология", „Нефрология", „Пневмология и фтизиатрия", като няма съществени промени спрямо предходната година. Останалите терапевтични клиники реализират натовареност от порядъка на 3-4 000 леглодни.

Показателят **използаемост на легловия фонд** е важен, защото дава сведения, кои клиники са най-натоварени с пациенти и в много случаи не им достигат легла, докато други клиники имат ниска използваемост на легловия фонд и би могло чрез вътрешно преструктуриране на легловия фонд да се постигне едно по-балансирано и рационално използване на капацитетните възможности на болницата. Използваемостта на легловия фонд леко нараства за последните три-четири години (230-240 дни като предходните три-четири години е била от порядъка на 210-220 дни (увеличение с 10-15%).

Анализът на този показател, има отношение към въпроса за вътрешно преструктуриране на легловия фонд, както вече беше отбелязано, като се пренасочват легла от най-малко натоварените клиники към тези, които изпитват остър недостиг от легла. Най-натоварени са клиниките с интензивно лечение на пациентите (322.28 дни или 88.3%). Терапевтичните клиники също традиционно използват легловия фонд повече (272.81 дни или 74.74%), а хирургичните клиники – 200.67 дни или близо 55%. Използваемостта на легловия фонд на **хирургичните клиники** в сравнение с предходната година е нараснала с 12 дни, когато е била 188 дни. Клиниките от спешния профил, в които пациентите по принцип не се задържат много, а се насочват бързо към другите видове клиники, също показват средни нива на натовареност – 220 дни или 60.42%, а и тяхното предназначение е такова, че те трябва винаги да имат свободни легла за приемане на спешни пациенти. В сравнение с предходната година използваемостта е нараснала с 6 дни (от 214 дни на 220). С най-висока използваемост от клиниките от хирургичния профил са:

- Клиника „Ендопротезиране" – 187.27%;
- Клиника „Ендоскопска хирургия" – 64.15%;
- Клиника „Чернодробно – панкреатична хирургия и трансплантология" – 62.2%;
- Клиника „Ендоурология" – 57.2%;
- Клиника „Гръдна хирургия" – 54.89%.

Останалите хирургични клиники са с използваемост на легловия фонд около и под 50%, като значително по-ниски са показателите, наблюдавани в клиниката „Очни болести" – използваемостта пада от 112,5 през 2018 година на 94.20 дни през 2019 година (или в проценти от 30.82% на 25.81%) и на отделение„Септична хирургия" – 33.4%.

Прави впечатление твърде неравномерното натоварване в катедра „Ортопедия и травматология", където клиниката по „Ендопротезиране" е с използаемост на легловия фонд 187.27%, а останалите три клиники са с използваемост на легловия фонд от 33 до 48%. Най-вероятно отчетеният резултат на натовареност над 100% е за сметка на ползване на легла от другите клиники на катедра „Ортопедия и травматология". Средното натоварване на катедрата по „Ортопедия и травматология" с включените в нея три клиники и едно отделение е около 66%.

Като цяло използваемостта на легловия фонд на **терапевтичните клиники** е висока, като има клиники като „Гастроентерология" (84.51%), клиника „Интензивна терапия", които отчитат натовареност 106.08% (при 127.58% година по-рано). Останалите клиники от терапевтичния профил също показват високи нива на използваемост на легловия фонд от порядъка на 60-80%. По-ниски нива на използваемост на легловия фонд от порядъка на 45-55% отчитат клиниките „Кардиология", „Медицинска онкология", отделение по „Ревматология". В клиниката „Медицинска онкология" използваемостта за последните две години е около 53-54%, като преди това е била от порядъка на 70%. Причините за това, според ръководителя на клиниката е, че разкритите легла са били увеличени от 16 на 21. Ниска използваемост на легловия фонд отчита клиниката по „Психиатрия и военна психология", но естеството на работа на тази клиника е такова, че тя отчита редица други функции и изпълнение на задачи, които не са свързани с клиничната практика.

Оборотът на едно легло е показател, който е тясно свързан и зависим от останалите количествени показатели и особено от продължителността на престоя за лечение на пациентите. Колкото по-кратък е този престой в клиниката, толкова по-голяма е възможността да се приемат повече пациенти и да се реализира по-голям оборот на едно легло. Това има отношение към реализацията на клиничните пътеки, по които се лекуват пациентите. Като цяло терапевтичните клиники реализират по-голям оборот на едно легло от хирургичните клиники, което е преди всичко на базата по-високата запълняемост на легловия фонд при тях и реализираните по-голям брой леглодни. Средният показател за оборот на едно легло на болницата остава от същия порядък – 52 болни. Отделните видове клиники променят показателите си, които са по посока на увеличение на оборота на едно легло. При хирургичните клиники ръстът е незначителен (от 46 за предходната година на 50 за 2019 г.). При терапевтичните клиники оборотът остава от същия порядък с леко увеличение (69 лекувани болни на едно легло за 2018 г., а през 2019 г. нарастват до 72). При клиниките за краткосрочно лечение по спешност по-високият оборот се реализира главно на базата на по-краткия престой в тях на пациентите и пренасочването им към клиники, в които се осъществява основното лечение. При тях ръстът на оборота е най-чувствителен (от 70 души на 102). В клиниките за интензивно лечение оборотът на едно легло също нараства от 59 на 69. Оборотът на едно легло за цялата болница съответства на средните показатели на многопрофилните болници в страната. Като цяло оборотът на едно легло за хирургичните клиники се е повишил, което корелира със стремежа за намаляване на средния лечебен престой. Това дава възможност за по-често смяна на болните и лекуване на повече пациенти. Намаление се отчита само в клиниките „Ортопедия и травматология" и отделение „Ортопедия и травматология за лечение на септични състояния". За първата клиника намалението на оборота е почти двойно (от 42 на 23), а за втората клиника за септично болни е незначително (15 за 2018 г., а за 2019 г. - 12). Висок оборот на едно легло от клиниките от хирургичния профил достигат клиники, при които средният лечебен престой е много кратък (клиниките по УНГ, очни болести, ендоурология и екстракорпорална литотрипсия) – оборот около 70-90 пациенти на легло за година. Клиники, в които поради характера на лекуваните заболявания се налага пациентите да се задържат за по-дълго време, естествено и оборотът на едно легло пада до ниво 40-50 пациенти, каквито са повечето клиники от хирургичния профил. Например, клиниката по септична хирургия има оборот от около 15 пациента на легло за година, като това се диктува и от наличието на пациенти с подобен род усложнение в протичането на заболяването. Оборотът на едно легло за 2019 година е нараснал най-много в следните хирургични клиники:

- „Очна клиника" – от 63 на 73 болни за година;
- „УНГ" – от 57 на 84 болни за година;
- „Ендопротезиране" – от 46 на 107 пациенти за година;
- „Орална хирургия" – от 46 на 95 пациенти за година.

Както е видно от диаграмата терапевтичните клиники с висок оборот на легловия фонд са:

- Катедрата „Инфекциозни болести" – 75 болни за година на едно легло;
- Клиниката по „Кардиология" също е повишила в значителен размер оборота на едно легло – 84 болни;
- Клиниката по „Гастроентерология" независимо, че оборотът е спаднал, също поддържа високо ниво на оборота – 98.97 пациента;
- Висок оборот, но качествено различен от порядъка на 70-80 пациента на легло имат и клиниките „Ендокринология", „Анестезиология и интензивно лечение", „Интензивна терапия", „Нефрология" и „Неврология".

За останалите терапевтични клиники оборотът е от порядъка на 50 до 60 души за година, като по принцип стойностите са над средните показатели за болницата.

Средният лечебен престой се регулира и от изискванията на клиничните пътеки, в които има заложено изискване за минимален престой, под който клиничната пътека няма да бъде призната за качествено изпълнена и няма да бъде заплатена. Най-висок среден престой реализират клиниките с интензивни грижи, при които престоят на пациента е силно зависим от тежкото състояние, в което се намира и не може да се регулира с точност. В клиниките за спешни грижи по принцип пациентите не се задържат, а се насочват за

лечение в клиника за продължаване на лечението след стабилизиране на спешното състояние. И за спешните и за интензивните клиники се наблюдава съкращаване на средния лечебен престой като за спешните звена. Той е вече малко над две денонощия, а за интензивните клиники 4.64 денонощия като е намален чувствително спрямо година по-рано, когато е бил 6.21 денонощия. Съществени различия в престоя между хирургичните и терапевтичните клиники не се наблюдават. Те са около средните показатели за болницата и съответстват на средните показатели за многопрофилните болници. За терапевтичните клиники средният лечебен престой е съкратен с около 13% в сравнение с предходната година, докато за хирургичните клиники той практически не се е променил. Средният лечебен престой в хирургичните клиники е най-нисък в клиниката „Очни болести" и продължава да намалява (1.82 дни за 2018 г. и 1.29 дни за 2019 г.). Всички хирургични клиники са успели да понижат средния лечебен престой, с изключение на клиниките „Неврохирургия" и „Чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология", при които има лек ръст. Най-голям е средният лечебен престой в отделението „Ортопедия и травматология за лечение на септични състояния", което е продиктувано от спецификата на дейността на тази клиника. Стремежът за съкращаване на престоя на лечение се наблюдава и в терапевтичните клиники. Повечето от тях организират работата си в рамките на четири дни, като има клиники като „Кардиология", „Спешна токсикология", „Медицинска онкология", където средният лечебен престой за 2019 г. е малко над 2 дни. Всички терапевтични клиники без изключение са постигнали по-ниски резултати по отношение на средния лечебен престой в сравнение с предходната 2018 година. Съкращаването на средния лечебен престой вече е достигнало оптималните си граници, тъй като има ограничение от страна на клиничните пътеки, в които е заложен минимален престой за лечение, под който клиничната пътека няма да бъде призната за изпълнена. В редица публикации и анализи се цитира, че средният лечебен престой в лечебните заведения в България вече е доста по-нисък от редица водещи европейски държави, като се подчертава фактът, че това може да се отрази на качеството на лечение. От тук нататък не би трябвало да се поощрява последващо намаляване на болничния престой, а да се насочат усилията в оптималното му поддържане в границите, до които са достигнати сегашните резултати.

ИЗВОДИ

1. През 2019 г. ВМА - МБАЛ София отчита впечатляващи количествени показатели в своята дейност

2. Лекуваните през годината пациенти са над 45 000, като нарастват в сравнение с предходната година с повече от хиляда пациенти и е най-големият брой лекувани пациенти в историята на болницата, което утвърждава болницата като едно от най-търсените и високо оценявани лечебни заведения от страна на пациентите

3. Непрекъснато и системно нараства през годините броят на потърсилите медицинска помощ във функционалните звена на болницата, като за периода 2002-2019 година количеството на пациентите е нараснал над 3 пъти (от 15 700 през 2002 година до над 45 000 през 2019 година), като всяка от изследваните години е регистриран от 2 до 5% ръст на потърсилите помощ в болницата.

4. Подобряват се стойностите на всички количествени показатели, което говори за системна работа на ръководството в управление на процесите по приемането и обслужването на болните по клиничните пътеки.

5. Определено съществуват резерви за подобряване на показателя използваемост на легловия фонд над достигнатите стойности от порядъка на 240 дни през последните 3-4 години

6. Средният лечебен престой непрекъснато намалява през годините, като вече са достигнати оптималните стойности, които следва да се поддържат за в бъдеще, тъй като изискванията по клиничните пътеки за минимален престой не позволяват повече съкращения на престоя

7. Количествените показатели на болницата са съпоставими с тези на многопрофилните болници в страната

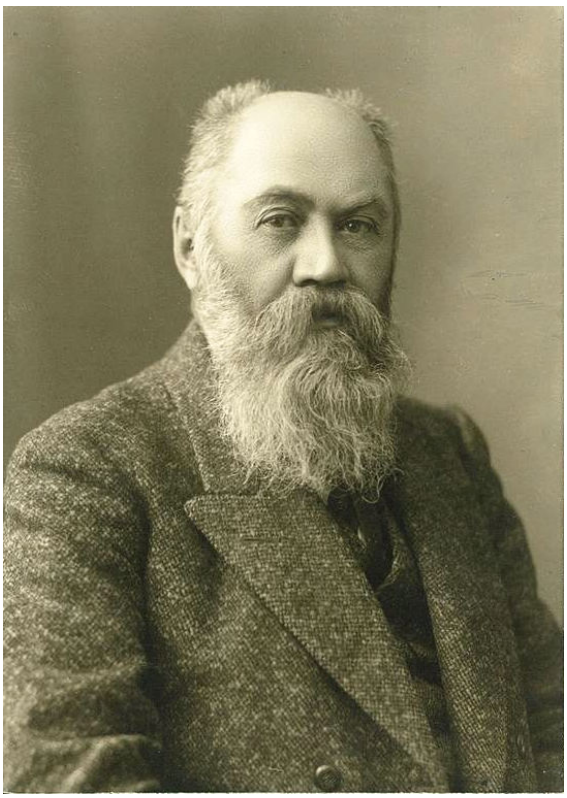
БИБЛИОГРАФИЯ

1. Александров А., И. Алексиева, И. Попиванов, Анализ на качеството на болничната помощ в МБАЛ - София на ВМА за 2019 година, фонд катедра „ Военна медицина".
2. Александров А., И. Алексиева, И. Попиванов, Анализ на качеството на болничната помощ в МБАЛ - София на ВМА за 2018 година, фонд катедра „ Военна медицина".
3. Борисов В., Мениджмънт на качеството в здравеопазването, Здравен мениджмънт, Филвест, 2004, 243-258.
4. Борисов В., К. Цачев, Г. Комитов, С. Генев, Управление на болничните ресурси, Скайпринт, 2008.
5. Ганова-Йоловска М., Клиничните пътеки - реалности и последствия, Социална медицина, 3, 2003.
6. Ганова-Йоловска М., Клинични пътеки - същност, изработване, цели, Социална медицина, 2, 2003.
7. Ганова-Йоловска М. - Оценка и изводи за влиянието на диагностично - свързаните групи върху разходите за медицинска помощ и качеството на лечение, Социална медицина, 61 - 63,бр. 2-3, 2010.
8. Димитров И., И. Баташки, Д. Шопов, Д. Танева, Р. Стефанов, Модел за управление на качеството на болничното обслужване, Здравна политика и мениджмънт, 4, 2009.
9. Димова А., Бизнес-план на болница, Социална медицина, 1, 2000.
10. Димова А., М. Попов, Метод за организационна диагностика на болницата и нейното управление II, Социална медицина, 4, 2002.
11. Маринова А., Доклад - анализ за диагностичната и лечебна дейност в МБАЛ - София през 2017 година.
12. Маринова А., Доклад - анализ за диагностичната и лечебна дейност в МБАЛ - София през 2018 година.
13. Петрова З., Ролята на Националната здравноосигурителна каса в политиката за качеството на здравеопазването: концепция за качеството на здравеопазването, Здравен мениджмънт, 3, 2002.

14. Чешмеджиева А., Колев Ст., Насева Е., Коларов Р Използване на БТП при лечение на пародонтални костни дефекти и при поставяне на импланти // Съвременна медицина бр.2/2017.
15. В.Димов, И. Гергова, Е. Одисеева, Н.Петров, А. Чешмеджиева Предизвикателства пред антимикробната терапия на бактериалните менингити // Анестезиология и Интензивно лечение, бр.1/2019, стр.14-19.
16. Петрова З., А. Стоянов, Методика за изготвяне на сборна оценка на качеството на лечебните заведения, Здравен мениджмънт, 3, 2004.
17. Попов М., А.Димова, Метод за организационна диагностика на болницата и нейното управление I, Социална медицина, 3, 2002.
18. Спиридонов С., Управление на болничното заведение в условията на недофинансираност, Здравна политика и мениджмънт, 6 , 2011.
19. Танов Т., Т. Кундурджиев, А. Димитров, Къде се намира моята болница по отношение на равнището на показателя « среден разход за изписан болен» през 2002 година, Социална медицина, 4 , 2004.
20. Carman J., Keys for successful implementation of quality management in hospitals: Health Care Management Review, 1,1996, 48- 60.
21. Disken S., M. Dixon, S. Halpern, Shocket G., Model of Clinical 283.

ИСТОРИЧЕСКА ХРОНИКА

БАЩАТА НА БЪЛГАРСКОТО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ



В първите години след Освобождението гражданското и военното здравеопазване са се развивали едновременно. Началото е поставено с изработването на документа "Временни правила за медицинското управление в България", утвърден от императорския комисар княз Дондуков-Корсакков на 1 февруари 1879 г. и влязъл в действие незабавно, почти веднага със създаването на новата българска държава. Това е първият официален здравен документ със сила на закон, съгласно който като висш медицински орган за управление е създаден Медицински съвет с председател и 4 членове (лекари). Автор на закона и първи дългогодишен председател (1879-1892) на съвета е доктор Димитър Петров Моллов, който с основание се счита за основоположник на здравеопазването у нас.

Той е роден на 26 октомври 1845 г. в китното селце Беброво край град Елена, Великотърновска област. С помощта на чичо му архимандрит Евстати Хилендарски е изпратен да учи в Духовната семинария в Киев, която завършва през 1867 г. Със стипендия на Славянското благотворително общество следва медицина в Московския Университет. Дипломира се през 1873 г. и за проявени блестящи качества е привлечен за асистент и специализант на известните светила в хирургията – професор Гага и професор Басов. В клиниката и фармакологичната лаборатория на професор Соколовски защитава дисертация (1876 г.) на тема: "За наркозата по способа на Клод Бернард" ,като с този научен труд той прави съществен принос за развитието на световната анестезиология.

По време на Сръбско-Турската война доктор Моллов се включва като доброволец в санитарната част на генерал Черняев и участва в боевете при Гредетин. Организирал военнополева болница и получил най-високото сръбско бойно отличие. Завърнал се в Москва като герой и продължил да работи като ординатор в хирургичното отделение на Московската университетска клиника. По повод формирането на Опълчението генерал Столетов в свой рапорт от м. май 1877 г. настоявал под неговото командване персонално да бъде командирован българския лекар. През Руско-Турската

война доктор Моллов участва и като началник на санитарен влак на руския Червен кръст, който превозвал ранени от Дунава до Кишинев.

След Освобождението развива широка обществена дейност. Като депутат в учредителното Народно събрание доктор Моллов внася предложение българските граждани да имат правото да съставят дружества без да подлежат на предварителни разрешения. С приемането на такъв член Търновската конституция придобила още по-ярко демократичен характер. Доктор Моллов е избран за главен лекар на София (1882 г.), инициатор е за полагане основите на Александровската болница, на болничните институции във Видин, Велико Търново, Варна и Елена. Бил е министър на Народното просвещение (1883-1884), изпълнявал е длъжността заместник главен лекар на българската войска през много трудния период от 1884 до 1887 г. След избухването на Сръбско-Българската война той е и корпусен лекар на западния отряд. Като такъв е организирал медицинското осигуряване на най-предната фронтова линия с разкриването на военнополеви болници в Сливница и Пирот. Като най-подготвен и опитен хирург на времето се е озовавал и е участвал в много спешни и сложни операции, за което негови колеги-лекари са го наричали "ВЕЛИКАН В ХИРУРГИЯТА"!

Като убеден и краен русофил по времето на Стамболов доктор Моллов е арестуван два пъти и е интерниран за една година в с. Беброво (1891 г.). Тук той помага на съселяните си с медицински грижи и до днес се помни негова животоспасяваща операция с подръчни средства при изключително трудни условия, след която пациентът му доживява дълбоки старини. След падането на Стамболов, доктор Моллов е избран за кмет на София и е допринесъл за нейното благоустрояване. Едновременно с обществената си дейност той продължавал да сътрудничи на медицинските институции, била отпечатана и широко разпространена неговата книга "Домашен лекар". От 1884 г. е действителен член на БКД (днес БАН) и е негов подпредседател (1898-1911 г.).

Дружбата на доктор Моллов с неговата приятелка от студентските години Пелагия Василевна е била подложена на много несгоди, но е издържала на всички изпитания и е била негова съпруга за цял живот.

Изключителна заслуга на академик Моллов е създаването на Българския лекарски съюз (БЛС) през 1901 г. След английската това е втората в света професионална организация на лекарите и е имала задачата да защитава интересите на лекарското съсловие. По онова време не е имало Министерство на здравето и БЛС е играел важна роля за здравната политика на страната. Като пръв негов председател академик Моллов е налагал със своя авторитет принципите на "Медицината за народа" и профилактичното направление в здравното дело. До сетния си дъх на 8 януари 1914 г. той остава верен на тези принципи.

От 2011 г. всяко лято по инициатива на БЛС се провежда престижният лекарски форум "Моллови дни". Обсъждат се интересни теми и се връчва ежегодна награда – почетна грамота и плакет с лика на академик Димитър Моллов на избран заслужил медик. Финалното събитие на "Молловите дни" е поднасянето на цветя и венци пред паметника на доктор Моллов в родното му село Беброво.

Доцент Тодор Керин

SUMMARY

REVIEWS

MANAGEMENT OF PERIOPERATIVE HYPERTENSION
L. Demirevska, I. Daskalov 3

DIABETIC NEUROPATHY – SOME CONTEMPORARY ASPECTS IN PREVENTION AND TREATMENT
K. Prinova, T. Valova, D. Donchev 10

ACUTE MESENTERIC ISCHEMIA – EMPHASIS ON RECOMMENDATIONS FOR MANAGEMENT
A. Shaban, I. Daskalov, K. Ramshev, L. Demirevska, Z. Shaban 13

ATRIAL FIBRILLATION IN CIRRHOTIC PATIENTS
L. Demirevska, I. Doycheva, I. Daskalov 18

MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF MESENTERIC ISCHEMIA
A. Shaban, I. Daskalov, K. Ramshev, L. Demirevska, Z. Shaban, T. Valova 22

LONG-TERM CARE AND SELF MANAGEMENT IN PATIENTS
WITH CHRONIC DISEASE AND CANCER SURVIVORS PATIENTS
M. Mireva, M. Tzekov 28

EFFECTS OF THE IONIZING RADIATION TO THE LIVING SYSTEMS
ON CELLULAR, TISSUE AND ORGANISM LEVEL. GENETIC DAMAGE.
DECREASE OF THE IONIZING RADIATION EFFECTS. RADIOPROTECTORS
Racheva G., Yoncheva M., Petrunov Pl. 35

ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS AND OXIDATIVE STRESS
I. Samnaliev, A. Nedzhib 42

TOPICAL PROBLEMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC

APPLICATION OF HYPERBARIC OXYGENATION FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19
N. Shopov, D. Donchev 51

ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF HBV AND HBV SEROLOGY MARKERS
AMONG THE TESTED MMA PATIENT IN THE 2017-2018 YEAR PERIOD
A. Gotseva, M. Kunchev 57

MINIMALLY INVASIVE SURGERY FOR COMPLICATED CROHN'S DISEASE (EARLY EXPERIENCE)
V. Kyosev, P. Ivanov, V. Mutafchiyski, G. Kotashev, K. Vasilev, G. Grigorov, D. Penchev, M. Gavrilov 61

ABOUT SOME PSYCHOSOMATIC ASPECTS IN VASCULAR DISEASES
R. Krumova-Pesheva, H. Peshev 68

CASE REPORTS

CARDIAC HEMANGIOMA IN RIGHT ATRIUM (CASE REPORT)
M. Nedkova, L. Demirevska, K. Filcheva, I. Daskalov, I. Takorov,
V. Mutafchiiski, D. Nikolov, D. Bozinov, A. Chobanov 73

COMORBIDITY BETWEEN MULTIPLE SCLEROSIS AND LYME DISEASE (CASE REPORT)
S. Stratieva, K. Prinova, T. Valova, M. Tzekov, S. Marangozov 77

MATTERS OF ORGANIZATION

OPPORTUNITIES AND PRACTICES FOR OPTIMISATION
OF THE INFRASTRUCTURE IN MEDICAL INSTITUTIONS
A. Pramatarov, G. Kukushev 80

ANALYSIS OF UNINSURED PATIENTS AT THE CLINIC OF TOXICOLOGY -
MILITARY MEDICAL ACADEMY (SOFIA) FOR A PERIOD OF THREE YEARS
L. Neykova-Vasileva, K. Paskalev, A. Pramatarov 86

ANALYSIS OF THE QUANTITATIVE INDICATORS IN THE ACTIVITY OF MMA - SOFIA FOR 2019
A. Alexandrov, I. Popivanov, V. Vaseva, I. Alexieva 91

HISTORICAL CHRONICLE

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. Ръкописите се предават на електронен носител, написани в Word, придружени с една разпечатка.

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