

Г О Д И Ш Н И К
НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ
„СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

Медицински факултет

A N N U A L
OF SOFIA UNIVERSITY
“ST. KLIMENT OHRIDSKI”

Faculty of Medicine

Том/Volume 1

УНИВЕРСИТЕТСКО ИЗДАТЕЛСТВО „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
ST. KLIMENT OHRIDSKI UNIVERSITY PRESS
СОФИЯ • 2015 • SOFIA

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛ

Проф. д-р Любомир Спасов, дм

ЧЛЕНОВЕ

Проф. д-р Димитър Терзииванов, дм, дмн

Проф. д-р Върбан Ганев, дм, дбн

Проф. д-р Цветанка Маринова, дм, дмн

Доц. д-р Пламен Гацов, дм

Доц. д-р Веселин Кожухаров, дм

Доц. д-р Ася Станчева, дм

Гл. ас. д-р Станислав Филипов

Главен редактор Доц. д-р Иванка Атанасова, дм

Редактор Иван Крумов

Адрес за контакт: Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“
Университетска болница „Лозенец“
София 1407, ул. Козяк 1
тел.: 9607 346; email: ivanka.atanasova@mail.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>Иванка Атанасова, Любомир Спасов, Димитър Терзииванов</i> Чернодробни трансплантации и съвременни имуносупресивни лекарства.	9
<i>Радосвет Горнев, Мирослав Зашев, Ваня Митова, Анастасия Трифунова, Димитър Пенчев</i> Превенция на усложненията при радикални операции на колоректален рак	21
<i>Галина Железова</i> Терапевтични ваксини срещу вируса на СПИН – развитие и перспективи	38

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

<i>Росен Разбойников, Пламен Гацов, Любомир Спасов</i> Остра ятрогенна дисекция на аортата Stanford тип А вследствие на перкутанна коронарна ангиография	51
<i>Иванка Атанасова, Мина Вапирева, Димитър Терзииванов</i> Спонтанно съобщение като фармаковигиланс наблюдение на ангиоедем след лечение на артериална хипертония с АКЕ инхибитор.	57
<i>Чавдар Катански, Иванка Атанасова, Димитър Терзииванов</i> Академичното обучение по фармакология в прехода към учене през целия живот. . .	63
<i>Явор Григоров</i> Костни инфекции – хирургичен подход.	108
<i>Людмила Иванова, Галина Железова, Гриша Матеев, Снежина Василева, Благовеста Пенчева, Росен Михайлов</i> Метаболитни нарушения и антропометричен статус при пациенти с псориазис. . .	118
<i>Веселин Кожухаров, Стефан Петров</i> Експанзивна перипротезна остеопороза	126
<i>Васил Козаров</i> Възможност за интраоперативна оценка на качеството на аортокоронарните байпаси	134
<i>Павлина Гатева, Виолина Ангелова, Цвятко Веселинов, Василка Нанкова</i> Синтетични канабимиметици, установявани в смески за пушене на територията на България през периода 2010–2013 г. – токсикологично значение.	145
<i>Петко Кабакчиев</i> Хирургия на носа в детска възраст – съвременна гледна точка	160

<i>Георги Хаджидеков, Десислава Лазарова, Пламен Гецов, Геновева Златева, Румяна Бакалова, Любомир Спасов</i>	
Експериментален модел за регистриране на тъканния редокс-статус в допаминергичната област на мозъка с магнитно-резонансна томография	174
<i>Дида Казакова</i>	
Дълбоката склеректомия – алтернативна операция ли е на стандартната трабекулектомия при пациенти с откритоъгълна глаукома	186
<i>Таня Кунева, Ирена Иванова, Екатерина Тодорова, Владимира Бояджиева, Кристина Йосифчева</i>	
Здравно състояние на работещите в акумулаторното производство.	198

CONTENTS

REVIEWS

<i>Ivanka Atanasova, Lubomir Spassov, Dimiter Terziivanov</i> LIVER TRANSPLANTATIONS AND CURRENTLY USED IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS	9
<i>Radosvet Gornev, Miroslav Zashev, Vania Mitova, Anastasia Trifunova, Dimitar Penchev</i> PREVENTION OF COMPLICATIONS OF RADICAL SURGERY OF COLORECTAL CANCER	21
<i>Galina Zhelezova</i> THERAPEUTIC VACCINES AGAINST HIV – DEVELOPMENT AND PERSPECTIVES	38

ORIGINAL ARTICLES

<i>Rosen Razboynikov, Plamen Gatzov, Lubomir Spassov</i> ACUTE IATROGENIC POST PCI STANFORD TYPE A AORTIC DISSECTION . . .	51
<i>Ivanka Atanasova, Mina Vapireva, Dimiter Terziivanov</i> PHARMACOVIGILANCE SPONTANEOUS CASE REPORTING OF ANGIOEDEMA AFTER TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH ACE INHIBITOR	57
<i>Chavdar Katansky, Ivanka Atanasova, Dimiter Terziivanov</i> ACADEMICAL TRAINING ON PHARMACOLOGY IN THE LIFE-LONG LEARNING TRANSITION	63
<i>Yavor Grigorov</i> BONE INFECTIONS – SURGICAL TREATMENT	108
<i>Ludmila Ivanova, Galina Zhelezova, Grisha Mateev, Snejina Vassileva, Blagovesta Pencheva, Rossen Michailov</i> METABOLIC DISORDERS AND ANTHROPOMETRIC STATUS IN PATIENTS WITH PSORIASIS	118
<i>Vesselin Kojouharov, Stefan Petrov</i> EXPANSIVE PERPROSTHETIC OSTEOLYSIS	126
<i>Vasil Kozarov</i> OPPORTUNITY FOR INTRAOPERATIVE QUALITY ASSESSMENT OF CORONARY ARTERY GRAFT BAYPASS	134
<i>Pavlina Gateva, Violina Angelova, Chvjatko Vassilev, Vassilka Nankova</i> SYNTHETIC CANNABIMIMETICS DETECTED IN HERBAL INCENSES IN BULGARIA IN 2010–2013 – TOXICOLOGICAL IMPORTANCE	145

<i>Petko Kabakchiev</i> SURGERY OF THE NOSE IN PEDIATRIC PATIENTS – A CONTEMPORARY VIEW	160
<i>George Hadjidekov, Dessislava Lazarova, Plamen Getsov, Genoveva Zlateva, Rumiana Bakalova, Lubomir Spassov</i> EXPERIMENTAL MODEL FOR VISUALIZATION OF TISSUE REDOX STATUS IN DOPAMINERGIC AREA OF THE BRAIN USING MAGNETIC RESONANCE IMAGING	174
<i>Dida Kazakova</i> NON-PENETRATING GLAUCOMA SURGERY – IS IT AN ALTERNATIVE TO THE GOLD STANDARD TRABECULECTOMY IN PATIENTS WITH OPEN ANGLE GLAUCOMA	186
<i>Tania Kuneva, Irena Ivanova, Ekaterina Todorova, Vladimira Boyadzhieva, Kristina Yosifcheva</i> HEALTH CONDITIONS OF WORKERS IN BATTERY PRODUCTION	198

ОБЗОРИ

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

LIVER TRANSPLANTATIONS AND CURRENTLY USED IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS

IVANKA ATANASOVA^{1*}, LUBOMIR SPASSOV², DIMITER TERZIIVANOV¹

¹ Pharmacology and Clinical Pharmacology unit, Faculty of Medicine,
Sofia University “St. Kliment Ohridski“, University Hospital “Lozenetz“, Sofia,
Bulgaria

² Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Sofia University
“St. Kliment Ohridski“, University Hospital “Lozenetz“, Sofia, Bulgaria

Иванка Атанасова, Любомир Спасов, Димитър Терзииванов. ЧЕРНОДРОБНИ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ И СЪВРЕМЕННИ ИМУНОСУПРЕСИВНИ ЛЕКАРСТВА

Направен е преглед на литературни източници за мястото на индукционната имуносупресия при болни с чернодробна трансплантация. Проследени са различните подходи на имуносупресия в зависимост от причината, довела до трансплантация, и възможните усложнения; посочени са подходите за имуносупресивно минимизиране и индивидуализиране, както и проблемът с толерантността. Специално внимание е отделено и са разгледани особеностите при индивидуализиране на имуносупресивното лечение на чернодробно трансплантирани пациенти с различна генеза, довела до трансплантацията – автоимунни заболявания, вирусни хепатити или хепатоцелуларен карцином.

A review of the literature on the place of induction immunosuppression in patients with liver transplantation was done. Different immunosuppressive treatment approaches depending on the reason for the liver transplantation and possible complications are reviewed as well as approaches of immunosuppressive minimization and individualization, and the problem with tolerance were

* For contact: Ivanka Atanasova, MD, PhD, Assoc. Prof., Faculty of Medicine, University Hospital “Lozenetz“, tel.: 00359 9607 346; email: ivanka.atanasova@mail.bg

discussed. Special attention was paid to the peculiarities in individualizing immunosuppressive therapy of liver transplant patients with different genesis led to transplantation – autoimmune diseases, viral hepatitis and hepatocellular carcinoma.

Key words: immunosuppressive drugs, liver transplantation, individualization and disease specific regimens, tolerance

INTRODUCTION

Liver transplantation is the treatment of choice for patients with acute fulminant hepatic failure, end-stage chronic liver disease and certain metabolic liver diseases for which no alternative therapies are available. As we begin the 21st century one year survival after liver transplantation approaches 90% and on 3-year survival of 80% is achieved at many leading medical centers. Despite these advances, liver transplantation faces several major challenges – donor shortage, complications related to prolonged immunosuppressive therapy, development of bioartificial liver support systems appears to have tremendous potential in providing a bridge to liver transplantation in patients with acute fulminant hepatitis who have only hours to live and are in need of a lifesaving liver transplantation (Perry 2005: 2–10; Audet 2010: 84–90; Locke 2011: 53–62).

Since 1980s when acute hepatic allograft rejection occurred in approximately 80% of patients undergoing liver transplantation, marked advances have been made (table 1).

Table 1. Immunosuppressive therapy stratified by year and incidence of hepatic allograft rejections

Treatment regimen	Year	Patients experiencing rejection (%)
Prednisone and azathioprine	1980	85
Cyclosporine and prednisone	1983	70
Cyclosporine, prednisone and azathioprine	1987	65
Tacrolimus and prednisone	1993	55
Tacrolimus, prednisone and azathioprine	1996	45
Cyclosporine, mycophenolate mofetil and prednisone	1999	30
Tacrolimus and rapamycin	2001	18

The introduction of cyclosporine in the early 1980s was the first major advancement in the field and reduced the incidence of acute rejection between 60% and 70%. The introduction of tacrolimus in the mid-1990s was the second major advancement. Tacrolimus-based immunosuppression has reduced the incidence of acute rejection between 50% and 60% (Selzner 2010: 1359–1372). A secondary advantage of tacrolimus is the ability to reduced corticosteroid doses, which

has led to an overall decreased incidence in cardiovascular risk factors such as hypercholesterolemia, hypertension and obesity.

In the late 1990s the use of mycophenolic acid in combination with cyclosporine and prednisone led to reduction of acute rejection to 30% to 40%. When mycophenolic acid was combined with tacrolimus and low-dose prednisone therapy, a further reduction in the incidence of rejection to 25% to 30% was noted. The most recent combination of immunosuppressive agents includes the use of low-dose tacrolimus and rapamycin. The incidence of rejection with use of these regimen ranges from 15% to 18%. However and increased incidence of hepatic artery thrombosis has been noted in early post-transplantation in patients taking rapamycin (sirolimus) and this limit early use of this agent (Kawahara 2011: 1441–1451).

Chronic rejection has also decreased recently from peak about 15% to 18% associated with cyclosporine and prednisone regimens in 1980s to approximately 5% with tacrolimus based immunosuppression. Today only 2% of patients undergoing liver transplantation develop chronic rejection however the incidence is higher in patients with autoimmune liver disease. An increased understanding of the relationship between acute and chronic rejection and the development of standardized criteria (Banff criteria) for the histopathologic diagnosis of acute and chronic rejection has been important achievements (Rostaing 2012: 246–260; Peddi 2013: 97–107). Despite these advances, acute rejection among liver transplant recipients remains a major source of morbidity and mortality. This has resulted in a lack of standartization with regard to immunosuppression regimen across centers. Current protocols have implemented many different strategies, including combinations of drugs with different modes of action to minimize side effect, steroid minimization, calcineurin inhibitor minimization or avoidance and use of induction therapy in the preoperative period for delay the introduction of maintenance immunosuppression. A report from the Scientific Registry of Transplant Recipients outlined the use of various immunosuppressive agents across centers. The report found that 18% of centers use induction antibody therapy, 97% use calcineurine inhibitor (CNI) therapy, 90% use corticosteroids, 48% use mycophenolate mofetil (MMF), 4% use azathioprine (AZA) and 7% of centers use mTOR inhibitors (Geissler 2009: 452–463).

Immunosuppressive medications can be classified in a variety of ways-induction versus maintenance, biologic versus pharmacologic, mechanism of action and /or site of signal, pathway interruption. Biologic agents are often used for induction and include antilymphocyte antibodies (mono and polyclonal) and anticytokine receptor antibodies. Pharmacologic immunosuppression includes virtually all other immunosuppressants used for maintenance therapy such as corticosteroids, CNIs, which act by suppressing cytokine release and cell cycle inhibitors (AZA, MMF, sirolimus, everolimus). Inhibitors of signal 1 pathway include agents that affect T-cell recognition of alloantigen and signal transduction via the calcium-dependent calcineurin pathway. Signal 2 inhibitors inhibit co-stimulatory pathways and signal 3 inhibitors inhibit cytokine-driven proliferation. Other agents inhibit a variety of

other points in the immune system such as antimetabolites that interfere with DNA and RNA replication of lymphocyte trafficking and investigational agents whose mechanism of action has not fully determined (Rostaing 2012: 246–260).

DIFFERENT TYPE AND WAY OF IMMUNOSUPPRESSION USED FOR LIVER TRANSPLANTATION

1. Use of induction therapy and immunosuppression minimization

The original concept of lymphoid depletion in liver transplantation was described by Starzl (Starzl 1993: 1127–1152). From total body irradiation through 6-mercaptopurine, azathioprine and steroids for kidney transplantation, immunosuppression has evolved to include antilymphocyte globulin, azathioprine and prednisolone for Thomas Starzl's first successful human liver transplant in 1967. Studies demonstrated that antibody therapy to specific antigens on B and T cells will deplete these cell populations although their use has historically been limited to the perioperative periods in an attempt to reduce CNJ-mediated nephrotoxicity or acute cellular rejection and for the treatment of steroid resistant rejection. Monoclonal and polyclonal antibodies are often classified as “depleting” agents not only for their effect on B and T cells but due to intravascular release of cytokines from lymphocytes (Tector 2004: 404–407; Feng 2008: 3675–3683).

Induction therapy is used far less widely in liver transplant than in other types of solid organ transplantations. In USA approximately 6% of liver transplant patients receive induction, but in Europe this proportion is lower (Uemura 2011: 640–650). Two major reasons may be contributed to this. First the poor clinical condition of patients with end-stage liver disease and the risk of post-transplant infection or recurrence of hepatitis C (HCV) or hepatocellular carcinoma increases due to immunosuppression. Second, liver transplants are less sensitive to antibody-mediated rejection than kidney transplants and few liver grafts are lost as a result of immunological insults. The benefits of induction in terms of acute rejection and graft survival have been shown convincingly for kidney, for liver transplantation is sparse (Rostaing 2012: 246–260).

The type and intensity of induction therapy have changed markedly in recent years. The most frequently used rabbit antithymocyte globulin (rATG) product is Thymoglobulin. An equine ATG (Atgam) is also available. Introduction of the interleukin-2 receptor antagonist (IL-2RA) basiliximab and daclizumab, (now withdrawn from the market) in the mid of 1990s has provided the option to selectively target activated T-lymphocytes via CD25 subunit of the IL-2 receptor. Basiliximab is licensed for prevention of acute rejection in kidney transplant recipients. More recently the monoclonal anti-CD52 antibody alemtuzumab has been developed as an induction agent in solid organ transplantation again targeting mature T lymphocytes. There are some newer immunosuppressive antibodies, but

their place in transplantation is still not clear, for example a monoclonal antibody – ealizumab that inhibits leukocyte function associated antigen-1 (LFA-1) and blocks T-cell–APC stabilization and antigen presentation (Vanrenterghem 2011: 976–983; Goralczyk 2011: 541–554).

Alefacept is a fusion protein between lymphocyte function-associated antigen 3 (LFA-3) and IgG₁ that blocks CD₂, thus inhibiting the interaction between T cells and APCs and producing a dose-dependent reduction in T-effector memory cells (Fung 2011: S54–S59). While it did not show any advantage when used as an adjunct in kidney transplantation with tacrolimus and MMF, it has been used to treat graft-versus-host disease after liver transplantation.

While there is a general perception that a large proportion of liver recipients are over-immunosuppressed, how to minimize immunosuppression in order to improve clinical outcomes remains unclear. Recent reports have shown that lower tacrolimus trough concentrations early after transplantation are associated with improved renal function and some cases with longer graft survival (Sgourakis 2009: 892–905). There is a clear need for large clinical trials of immunosuppression minimization conducted at early time points after transplantation and focused on clinically relevant long-term outcomes (Haddad 2006: CD005161; Segev 2008: 512–525).

2. Criteria for choosing the individualized immunosuppressive regimen in liver transplant patients

The selection of each regimen is tailored to each individual and their medical history, variations among institutions notwithstanding. The goal is to target different sites of action of the immune response, thus allowing dosage minimization and with it drug toxicities while preventing rejection and preserving immune response to infection and neoplasms. Corticosteroids are used for immunosuppression initially, because of their wide range of effects, high doses of these drugs were used in combination with antimetabolites in post-transplant recipients, but the severe side effects led to studies aiming to decrease the doses (Geissler 2009: 452–463; Knight 2011: 1198–1207). In addition to their use in the induction of immunosuppression, intravenous steroids are used as first-line treatment of acute cellular rejection. For multiple reasons, they are usually withdrawn from the maintenance therapy within 3 months after transplantation in patients who were not transplanted for autoimmune disease and who do not have any evidence of rejection. Reasons to wean steroids are manifold, not least of which are their severe side effects (diabetes, obesity, osteoporosis, and so on). Evidence that steroids increase recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after liver transplantation is the reason to withdraw steroids early after liver transplantation in patients with advanced-stage HCC. Fortunately, this was not only safe, but, in at least one study, appeared to decrease tumor recurrence rates and adverse effects significantly, possibly leading to an increase in long-term

survival (Levy 2006: 1464–1472; Kemmer 2010: 1731–1737). A further concern with steroid use is the increase in HCV recurrence and fibrosis that is mitigated by the slow tapering of the dose. Many studies have evaluated the risks and benefits of steroid sparing protocols, but thus far no differences in acute rejection, graft or patient survivals have been identified. However, protocols vary greatly among transplant centers, as most of the data comes from the kidney transplant experience. The use of steroids in the treatment of rejection is also dependent on whether the patient has hepatitis C, since HCV-infected recipients fare poorly compared with HCV-negative recipients (Vivarelli 2005: 497–503; Samonakis 2012: 973–983).

Current maintenance regimens rely on calcineurin inhibitors (CNIs). Cyclosporine and tacrolimus (FK506) are the two principal CNIs used in liver transplantation. Despite earlier suggestions, tacrolimus and cyclosporine are largely similar in their efficacy in preventing acute rejection (Perry 2005: 2–10). The choice between the two is usually based on their interactions with the patient's multiple medications and their toxicities. Acute and chronic nephrotoxicity are major side effects of both tacrolimus and cyclosporine, and in nearly 20% of patients, lead to chronic renal failure within 5 years. In an attempt to minimize this toxicity, some have looked at different means of therapeutic drug monitoring to reduce the chance of overdosing, such as measuring C_2 (2h postdose) levels instead of C_0 (trough) levels, but inconsistencies in trial designs and the heterogeneity in measuring C_2 levels have limited its use (Treckmann 2007: 3234–3236). Other strategies include reduction of the CNI dose or switching over to mTOR inhibitor or mycophenolic acid (MPA)-based regimens. Several studies have documented an improvement in renal function in liver transplantation patients, but CNI avoidance is associated with higher rejection rates. Neurotoxicity is more pronounced with tacrolimus and can present as tremors, agitation, hallucinations or seizures. While hyperkalemia and metabolic acidosis are common to both, cyclosporine is more likely to lead to hypertension and hyperlipidemia, while diabetes is more associated with tacrolimus. Beginning with the use of cyclosporine, centers noted a high incidence of neoplasm and its aggressive progression. This was thought initially to be due to the impairment of immune surveillance, but further studies implicated an independent pathway involving the activation of transforming growth factor- β , the induction of invasiveness in nontransformed cells and the alteration of the morphology, motility and invasive growth of previously transformed cells. There is also evidence that cyclosporine promotes tumor angiogenesis. Tacrolimus was similarly linked to increased tumor recurrence (Londono 2013: 872–879). These are of special importance with regard to HCC recurrence or the occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) (Dantal 2005: 1371–1373).

Mycophenolic acid (MPA) is administered as one of two parent drugs, mycophenolate mofetil (MMF) and mycophenolate sodium. As antimetabolites both inhibit inosine-5' monophosphate dehydrogenase and thus the synthesis of guanosine nucleotides selectively in lymphocytes. This blocks the proliferation of activated lymphocytes. Because of their low levels of renal toxicity, MPA prodrugs

have been used with low-dose CNIs in most renal-sparing maintenance regimens or as supplemental immunosuppression for patients with evidence of acute rejection. While there have been reports of higher rates of rejection compared with the CNIs when used as monotherapy, more recent data provide evidence to the contrary (Selzner 2010: 1359–1372). Gastrointestinal upset is the primary and often limiting side effect of MPA. Enteric-coated mycophenolate sodium was designed to minimize these symptoms with mixed results. Myelosuppression is another side effect that requires patients to be monitored on a routine basis. Azathioprine has been largely replaced by MPA as it does not appear to provide any clear advantage other than some putative anti-HCV effects (Fung 2011: S54–S59).

Neither of the two mTOR inhibitors approved for organ transplantation, sirolimus and everolimus, have been approved for use in liver transplantation. Nevertheless, sirolimus has been shown to be effective for maintenance immunosuppression in liver transplantation (Zimmerman 2008: 633–638). Although early studies raised concerns over an increased incidence of hepatic artery thrombosis, later trials contradicted this finding. Side effects limiting the use of sirolimus include hypercholesterolemia, delayed wound healing, peripheral edema and mouth ulcers. One of the most important uses of sirolimus is that, in patients with CNI-induced nephrotoxicity, early conversion to sirolimus appears to result in improved renal function (Toso 2010: 1237–1243). An added benefit is the implication of mTOR inhibitors in promoting tolerance. As opposed to CNIs, which may inhibit the development of immunological tolerance by blocking T-cell activation, mTOR inhibitors, which allow activation but block proliferation, actually promote tolerance. Another important application of sirolimus is in patients with HCC. Because of their ability to inhibit cell growth, tumor growth and metastatic progression, angiogenesis and metabolism, mTOR inhibitors have found a role in the treatment of these patients (Fisher 2012: 235–238). Sirolimus has further shown efficacy in increasing survival in patients transplanted for HCC. While on balance retrospective and uncontrolled trials favor the use of mTOR inhibitors in patients with HCC, a randomized controlled trial to confirm this hypothesis is lacking. There is also evidence that sirolimus may limit HCV progression (Zimmerman 2008: 633–638). In addition, another mTOR inhibitor, everolimus, a sirolimus analog with a better pharmacokinetic profile, has been developed as an anticancer agent. Furthermore, conversion from CNIs to everolimus appears to preserve renal function.

3. Disease specific regimens

It is important to consider the pre-existing liver pathology because this may influence outcome and choices for therapy post-transplantation. Variations in long-term liver transplantation outcomes are clearly associated with the primary etiology of the liver disease (Londono 2013: 872–879). Disease recurrence greatly affects

these results and in turn is affected by immunosuppressive regimens. Tailoring immunosuppression regimens would be an important means to manage the severity and rate of disease recurrence (Farkas 2009: 49–60).

Autoimmune Liver Disease. Autoimmune liver diseases, including autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis, recur about 10–50% of the time (Samonakis 2012: 973–983). At times, the distinction between recurrent disease and allograft rejection can be challenging, but both must be identified and treated aggressively. A total of 5% of liver transplants performed in the USA are for end-stage liver disease due to primary sclerosing cholangitis. Survival rates are high, but recurrence can occur as early as 6 months after the liver transplant operation, especially with a history of low-level immunosuppression and severe or unresolved acute rejection (Roche 2007: 89–96). As long as adequate immunosuppression is maintained, there does not appear to be a correlation with the exact regimen. Primary biliary cirrhosis is another chronic cholestatic liver disease with a recurrence rate of up to 50%. There are conflicting data, but there is a preference for cyclosporine because of a putative increased rate of recurrence with tacrolimus (Irish 2011: 1676–1685). As for steroid therapy, not only is there is no evidence that it can prevent or treat recurrent cholestatic liver disease, but some authors argue for the early tapering of steroids and not restarting them after recurrence due to the higher risk of hepatic osteodystrophy among these individuals. Patients with autoimmune hepatitis have a higher incidence of both acute and chronic allograft rejection episodes and a recurrence rate of up to 50%. Because of this, an aggressive immunosuppressive regimen with a long-term steroid component is the standard of care to prevent recurrence, even if the liver tests normalize. Any reduction in the dose of immunosuppressive therapy should be undertaken with caution. The choice of CNI does not seem to matter. A higher dose of steroids or an intensification of the calcineurin therapy is recommended in the event of recurrence.

Viral Hepatitis. Hepatitis B outcomes have improved remarkably because of effective antiviral therapies. Studies of the effect of immunosuppression regimens are limited. The only consistent data note the detrimental effect of steroids (Perry 2005: 2–10) Ideally the least amount of immunosuppression should be used in patients to reduce the chance for infections in general. However, patients with hepatitis C are exquisitely sensitive to any immunosuppression. Hepatitis C cirrhosis has become the most common indication for liver transplantation in the USA and fibrosis due to HCV recurrence by about 3 months is a uniform outcome. While the effect of immunosuppression on this recurrence is unknown, overimmunosuppression is widely believed to be a contributing factor. Studies on the use of steroids have shown that boluses increase hepatitis C viremia and that a slow taper is preferable to a rapid one. In fact, there is gathering support for just increasing the dose of current immunosuppression instead of steroid boluses in recipients with mild acute rejection. Furthermore steroid-free protocols do not

appear to make a difference. MPA has some *in vitro* inhibitory effect on hepatitis C replication, but there are conflicting results from clinical studies (Henry 2007: 439–447). Cyclosporine, too, has been found to have antiviral effects *in vitro*, and some have argued that tacrolimus, because it is more potent than cyclosporine, is also a stronger promoter of HCV reinfection. There have been mixed reports on comparing outcomes between cyclosporine and tacrolimus, and meta-analyses have not confirmed this hypothesis. In fact, a review of UNOS data suggests the opposite, with improved outcome for patients on tacrolimus (McKenna 2011: 2379–2387, Irish 2011: 1065–1067).

Hepatocellular Carcinoma. Patients with HCC are especially vulnerable to the risk of malignancy because of both their carcinoma history and evidence that immunosuppression potentiates tumor recurrence. Overexposure to CNIs is associated with increased tumor recurrence. CNIs promote tumor growth *in vitro* by increasing angiogenesis and cancer cell invasiveness. mTOR inhibitors on the other hand have antitumor properties by inhibiting carcinogenesis and cancer progression. Therefore, minimization of CNIs is preferred in patients with HCC (Chen 2007: 5273–5276). A number of retrospective and uncontrolled clinical studies favor the use of the mTOR inhibitor sirolimus in patients with (Dantal 2005: 1371–1373).

OPERATIONAL TOLERANCE

Tolerance induction strategy is a lack of immune response to a donor antigen and maintaining reactivity to other antigens contrasts with the approach of immunosuppression in which response to all antigens is suppressed. Different strategies include the generation of bone marrow chimera of host and donor cells which is transplanted to the host after initial marrow ablation (irradiation or T-cell depleting chemotherapy or immunotherapy) followed by grafting of the solid organ. Tolerance induction requires engagement of the immune system. Tolerance can also be induced by immunotherapy directed at antigen-presenting cells (CD28-B7 and CD40-CD40L) given immediately post-transplant. Operational clinical tolerance, that is stable normal graft function in the absence of maintenance immunosuppression, is possible in liver transplantation. Patients in this state have both normal graft function and histology and normal immune response. Tolerance has occurred much more frequently in liver transplantation than with the transplantation of any other solid organ. Data from selected patients demonstrate that it may become a viable option with advances in future research and improved understanding of the genetic make-up and predisposition of this population. However, the processes leading to tolerance are still not completely understood. While the ultimate goal is the induction of tolerance in transplant recipients, the current challenge remains balancing preservation of graft function, minimization of the incidence of renal toxicity and optimization of immunosuppression without creating an environment for increased infections,

aggressive recurrence of hepatitis C with fibrosis and other malignancies (Girlanda 2005: 1708–1709; Kemmer 2010: 1731–1737). With taking of the advantages and disadvantages of the immunosuppressive agents and regimens at our disposal, the aims should be tailoring such a balance for each individual. Not only will using the same regimen for all liver recipients not yield the best results but also each patient's pharmacodynamic and pharmacogenetic profile is of utmost importance in their immunosuppression and will likely play a part in the decision-making.

REFERENCES

- Audet M, T. Piardi, F. Panaro *et al.* Liver transplantation in recipients over 65 yr old: a single center experience. *Clin. Transplant.* 2010, 24(1): 84–90.
- Chen ZS, H. F, Zeng, JD. Jiang, D. Du, B. Liu. Early steroid withdrawal after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2007, 13(39), 5273–5276.
- Dantal J., JP. Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N.Engl. J. Med.*, 2005, 352: 1371–1373.
- Dirks NL, B. Huth, CR. Yates, B. Meibohm Pharmacokinetics of immunosuppressants: a perspective on ethnic differences. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 42(12): 701–718.
- Farkas SA, AA. Schnitzbauer, G. Kirchner, A. Obed, B. Banas, HJ. Schlitt. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transpl. Int.* 2009, 22(1): 49–60.
- Feng X., S. Kajigaya, EE. Solomou *et al.* Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4-CD25 high FOXP3 regulatory T cell *in vitro*. *Blood* 2008, 111: 3675–3683.
- Fischer L, J. Klempnauer, S. Beckebaum *et al.* A Randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT. *Am. J. Transplant* (2012).
- Fung JJ, JE. Bollinger, C. Miller, B. Eghtesad. Future prospects in immunosuppression for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011, 17(Suppl. 3): S54 – S59.
- Geissler EK, HJ. Schlitt. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut* 2009, 58(3): 452–463.
- Girlanda R, M. Rela, R. Williams, J. O’Grady, ND. Heaton. Long term outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2005, 37: 1708–1709.
- Goralczyk AD, N. Hauke, N. Bari, TY. Tsui, T. Lorf, A. Obed. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology* 2011, 54(2): 541–554.
- Haddad EM, VC. McAlister, E. Renouf, R. Malthaner, MS. Kjaer, LL. Gluud. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 (4), CD005161.
- Henry SD, HJ. Metselaar, J. Van Dijck, HW. Tilanus, LJ. Van Der Laan. Impact of steroids on hepatitis C virus replication *in vivo* and *in vitro*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007, 1110: 439–447.

- Irish W., S. Arcons, D. Bowers, JE. Trotter. Cyclosporine vs Tacrolimus treated Liver Transplantation Recipients with Chronic Hepatitis C outcomes. Analysis of the UNOS/OPTN Database. *Am J Transpl* 2011, 52: 1065–1067.
- Jiménez-Pérez M, R. Lozano, D. Marín García, R. Olmedo Martín, J. de la Cruz Lombardo, JM. Rodrigo López. Efficacy and safety of monotherapy with mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2006, 38(8): 2480–2481.
- Kawahara T, S. Asthana, NM. Kneteman. m-TOR inhibitors: what role in liver transplantation? *J. Hepatol.* 2011: 1441–1451.
- Kemmer N, G. Neff G. Recipient-based approach to tailoring immunosuppression in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2010, 42(5): 1731–1737.
- Knight SR, PJ. Morris. Steroid sparing protocols following nonrenal transplants; the evidence is not there. A systematic review and meta-analysis. *Transpl. Int.* 2011, 24(12): 1198–1207.
- Langone AJ, L. Chan, P. Bolin, M. Cooper Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation* 2011, 91(4): 470–478.
- Levy G, GL. Grazi, F. Sanjuan et al. 12-month follow up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIST2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus. *Liver Transpl.* 2006, 12: 1464–1472.
- Liang W, D. Wang, X. Ling *et al.* Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl.* 2012, 18(1): 62–69.
- Locke JE, A. Singer. Evolving concepts in the selection of immunosuppression regimen for liver transplant recipients. *Hepatic Medicine Evidence and Research* 2011, 3: 53–62.
- Londono M, A. Rimola, J. O'Grady, et al. Immunosuppression minimization vs complete drug withdrawal in liver transplantation. *Frontiers in Liver Transplantation. Journal of Hepatology*, 2013, 59: 872–879.
- McKenna GJ, JF. Trotter, E. Klintmalm *et al.* Limiting hepatitis C virus progression in liver transplant recipients using sirolimus-based immunosuppression. *Am. J. Transplant.* 2011, 11: 2379–2387.
- Min DI, M. Lee, YM Ku, M. Flanigan. Gender-dependent racial difference in disposition of cyclosporine among healthy African-American and white volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, 68(5): 478–486.
- Peddy VR, A. Wisemann, Ch. Kemmeth., et al. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant. Proc.* 2013, 27: 97–107.
- Pérez T, R. Segovia, L. Castro, JP. Roblero, R. Estela. Conversion to everolimus in liver transplant patients with renal dysfunction. *Transplant. Proc.* 2011, 43(6): 2307–2310.
- Perry I, J. Neuburger. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clinical and Experimental Immunology*, 2005, 139: 2–10.
- Roche B, D. Samuel. Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J. Viral Hepatology* 2007, 14: 89–96.
- Rostaing L. E. Saliba, Y. Calmus et al. Use of induction therapy in liver transplantation. *Transplantation review.* 2012, 26: 246–260.

- Samonakis DN, G. Germani, S. Burroughs. Immunosuppression and HCV after liver transplantation. *Frontiers in Liver Transplantation. Journal of Hepatology*, 2012, 56: 973–983.
- Schnitzbauer AA, HJ. Schlitt, EK Geissler. Influence of immunosuppressive drugs on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a gap between basic science and clinical evidence. *Transplantation* 2011, 91(11): 1173–1176.
- Segev DL, SM. Sozio, EJ. Shin *et al.* Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl.* 2008, 14(4): 512–525.
- Selzner N, DR. Grant, I. Shalev, GA. Levy. The immunosuppressive pipeline: meeting unmet needs in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010, 16(12): 1359–1372.
- Sgourakis G, A. Radtke, I. Fouzas *et al.* Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of outcomes. *Transpl. Int.* 2009, 22(9): 892–905.
- Starzl TE, AJ. Demetris, M. Trucco, N. Murase, C. Ricordi *et al.* Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: the basis of graft acceptance. *Hepatology*, 1993, 17: 1127–1152.
- Tector AJ, JA. Fridell, RS. Mangus *et al.* Promising early results with immunosuppression using rabbit anti-thymocyte globulin and steroids with delayed introduction of tacrolimus in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2004, 10: 404–407.
- Toso C, S. Merani, DL. Bigam, AM. Shapiro, N. Kneteman. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010, 51(4): 1237–1243.
- Treckmann J, A. Paul, A. Ozcelik, F. Saner, M. Malago, S. Nadalin, *et al.* Efficacy of C₀ and C₂ Monitoring in Adult Liver Transplant Recipients Treated with Neoral, Mycophenolate Mofetil and Steroids. *Transplantation Proc.* 2007, 39: 3234–3236.
- Uemura T, E. Schaefer, CS Hollenbreack *et al.* Outcome of induction immunosuppression for liver transplantation comparing anti-thymocyte globuline, daclizumab and corticosteroids. *Transplan Int.*, 2011, 34: 644–650.
- Vanrenterghem Y, B. Bresnahan, J. Campistol *et al.* Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 2011, 91(9): 976–983.
- Vivarelli M, A. Cucchetti, F. Piscaglia *et al.* Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl.* 2005, 11(5): 497–503.
- Vivarelli M, P. Burra, G. La Barba *et al.* Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. *J. Hepatol.* 2007, 47(6): 793–798.
- Zimmerman MA, JF Trotter, M. Wachs *et al.* Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008, 14(5): 633–638.

Received: 15.06.2014

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

ПРЕВЕНЦИЯ НА УСЛОЖНЕНИЯТА ПРИ РАДИКАЛНИ ОПЕРАЦИИ НА КОЛОРЕКТАЛЕН РАК

(част от дисертационен труд)

РАДОСВЕТ ГОРНЕВ¹, МИРОСЛАВ ЗАШЕВ¹, ВАНЯ МИТОВА^{1*},
АНАСТАСИЯ ТРИФУНОВА¹, ДИМИТЪР ПЕНЧЕВ²

¹ Клиника по обща хирургия, Университетска болница „Лозенец“,
Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

² Медицински университет – София, студент

Колоректалният карцином заема водеща роля по разпространение и причина за смърт. Мултидисциплинарният подход за лечението му, в основата на който стоят радикални оперативни интервенции, е от изключително значение. Те се съпътстват от висок риск за развитие на интраоперативни и ранни постоперативни усложнения. За ограничаването на тези усложнения важна роля играят както всички съвременни възможности за диагностика, стадиране и предоперативна подготовка, така и оперативната техника и грижите в постоперативния период. Всички те представляват съвременна превенция на усложненията.

Radosvet Gornev, Miroslav Zashev, Vania Mitova, Anastasia Trifunova, Dimitar Penchev.
PREVENTION OF COMPLICATIONS OF RADICAL SURGERY OF COLORECTAL
CANCER

Colorectal cancer is a leader in spreading and the mortality rate. The multidisciplinary approach, based on radical surgery procedures, is essential for its treatment. They come with a high risk of intraoperative and early postoperative complications. In order to limit these

* *За контакти:* д-р Ваня Митова, Клиника по обща хирургия, Университетска болница „Лозенец“, email: vania_mitova@mail.bg

complications, all contemporary resources for diagnostics, staging and preoperative preparation, as well as surgical techniques and care in the postoperative period, play an important role. All of them represent timely prevention of complications.

Key words: colorectal cancer, radical surgery interventions, intraoperative complications, early postoperative complications, prevention

УВОД

Колоректалният карцином заема водеща роля по разпространение и причина за смърт. Неговата честота в световен мащаб значително е нараснала през последните 20 години. Превенцията, ранното диагностициране и лечението му имат огромно медико-социално значение. Мултидисциплинарният подход довежда до все по-добри резултати по отношение на радикалното лечение, постоперативната преживяемост, подобрените функционални резултати и качеството на живот (Vinsent 2007: 143–147).

Радикалните хирургични интервенции са съпътствани с висок риск от интраоперативни и ранни следоперативни усложнения, които в съвременните условия продължават да бъдат предизвикателство.

За ограничаването на тези усложнения важна роля играят както всички съвременни възможности за диагностика и стадиране, така и прилагането на оперативните техники, съобразени с всеки отделен пациент. Търсенето, разпознаването и определянето на рисковите фактори за усложнения трябва да доведат до тяхната превенция при ангажиране на целия диагностичен и терапевтичен потенциал. Намалването на функционалните следоперативни усложнения при спазване на съвременните онкологични принципи, с прилагането на нервно- и свинктерозапазващи техники по повод на колоректален карцином води до значително подобряване на качеството на живот при удължена следоперативна преживяемост и системен контрол над онкологичното заболяване (Maas 2003 DOI: 10.1046/j.1365–2168.1998.00530). Исторически развитието на радикалните оперативни методи, свързани с лечението на колоректалния карцином, е съпроводено с много висок леталитет и развитие на значими периоперативни усложнения. Късното диагностициране и ограничените диагностични и терапевтични възможности са в основата на високия периоперативен леталитет и морбидитет (Vokey 1995: 480–487). Уилям Майлс, въвеждайки абдомино-перинеалната резекция на ректума по повод на карцином през 1908 г., отчита 42% оперативна смъртност и 100% малкотазова следоперативна дисфункция (Perry 2007: 213–220).

Съвременното мултимодално лечение на онкологичните заболявания се базира на подход, включващ различни медицински дисциплини като химиотерапия, лъчелечение, образна диагностика, нуклеарна медицина и др. (Jessop 2006: 167–177).

Целта на настоящото проучване е изследване на честотата на усложненията и рисковите фактори при радикални дебелочревни операции по повод на колоректален карцином, както и предлагане на методи за профилактиката им.

Проучването е базирано върху 405 пациенти с КРК, оперирани за период от 10 години (2004–2014): в УБ „Лозенец“ – 253, УБАЛ „Св. Анна“ – 27, и I МБАЛ – София – 125. От тях 363 отговарят на критериите за включване в анализа. 42 пациенти отпадат от проучването поради извършване на палиативни процедури.

СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

1. Основни демографски характеристики

1.1. Разпределение по пол

Общият брой на оперираните лица, включени в проучването, е $N = 363$, като 208 (57,3%) са мъже, а 155 (42,7%) – жени (табл.1).

Таблица 1. Разпределение по пол

Пол	Брой	%
Мъже	208	57,3
Жени	155	42,7

1.2. Възрастова характеристика

Средната възраст (години) на оперираните лица е 67 ± 11 SD (стандартно отклонение). Най-младият пациент е на 27 години, а най-възрастният – на 91 години. Най-често пациентите са били на 63 години (табл. 2).

Таблица 2. Възрастово разпределение

Възраст	67 ± 11
Мода (години)	63
Минимум – максимум (години)	27–91

1.3. Индекс на телесната маса (ИТМ)

Средният ИТМ при оперираните пациенти е $\text{ИТМ (kg/m}^2) = 25 \pm 5$ SD.

1.4. Съпътстващи заболявания

Съпътстващите заболявания са разпределени в няколко групи и отразени на фиг. 1:



Фиг. 1. Разпределение на пациентите по съпътстващи заболявания

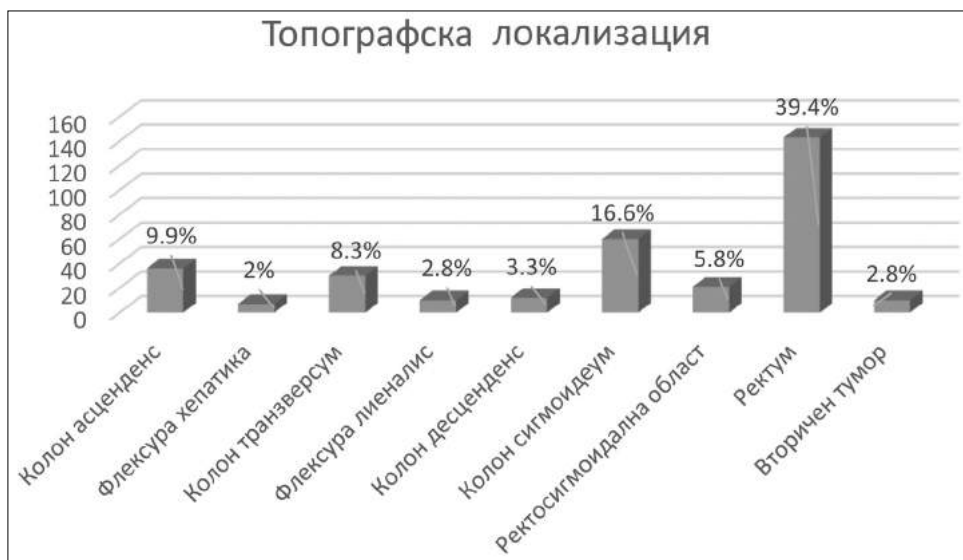
Сумарно процентът на придружаващите заболявания е по-голям от 100 поради факта, че много от пациентите имат повече от едно придружаващо заболяване.

2. Локализация на тумора

Топографската локализация има ключово значение за оперативното поведение и адекватното лечение при колоректалния карцином.

Локализацията на туморния процес е определена според AJCC, 8 издание.

Топографската локализация е необходима за клиничното стадиране, оперативното планиране и терапевтичния подход спрямо болните с КРК (фиг. 2).

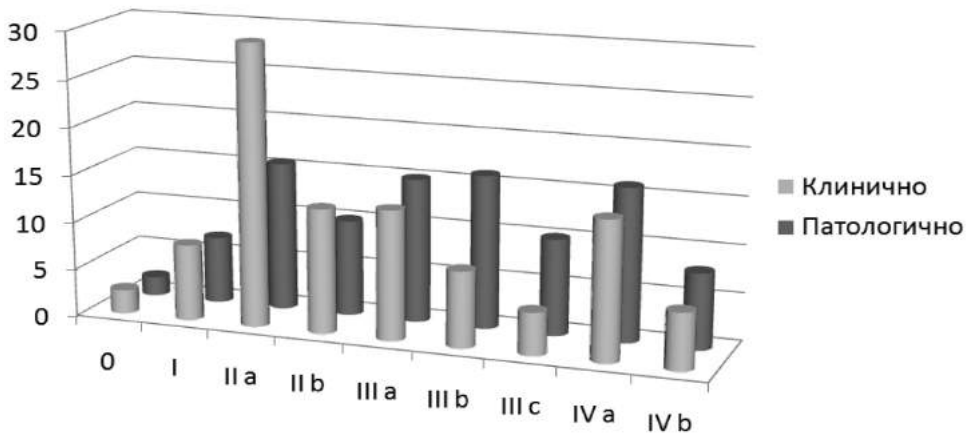


Фиг. 2. Локализация на туморния процес

3. Стадиране

3.1. Стадиране по TNM

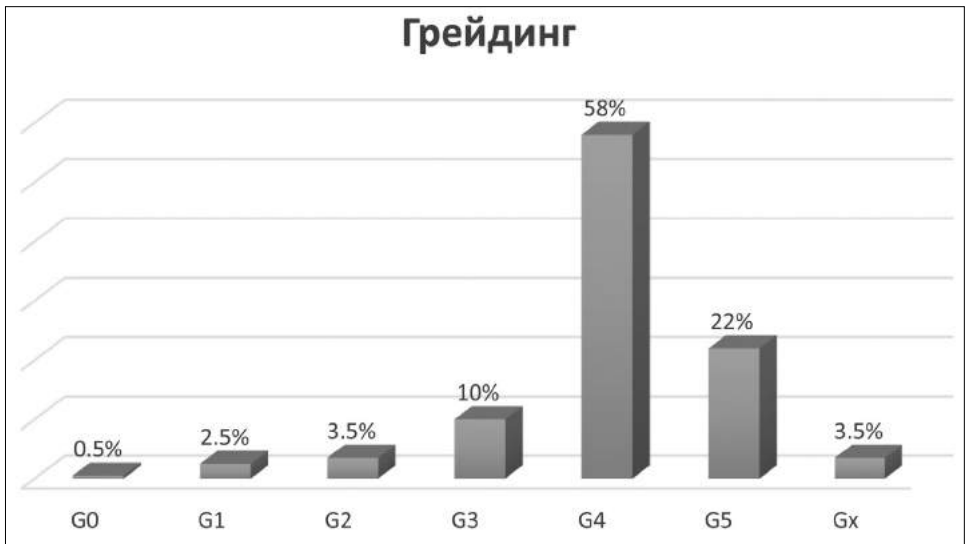
Клиничното (предоперативното) стадиране, базирано предимно на физикалната и образната диагностика, има решаващо значение за оперативния подход. Патологичното (следоперативното) стадиране играе основна роля в определянето на терапевтичния лечебен план на болните с КРК. Поради по-голямата точност на патологичното стадиране се наблюдава известно разминаване между него и клиничното, което се изразява в занижаване на предоперативния стадий (фиг. 3). Изследваните лица ($N = 363$) най-често клинично се диагностицират във IIa (29,6%), IIb (13,1%), IIIa (13,6%) стадий, докато патологично се забелязва равномерно разпределение между II, III, IV стадий. От гледна точка на диференциацията на туморите сред нашата популация се срещат най-често умерено диференцираните тумори G3 – 58,3%.



Фиг. 3. Сравнение между клинично и патологично стадиране

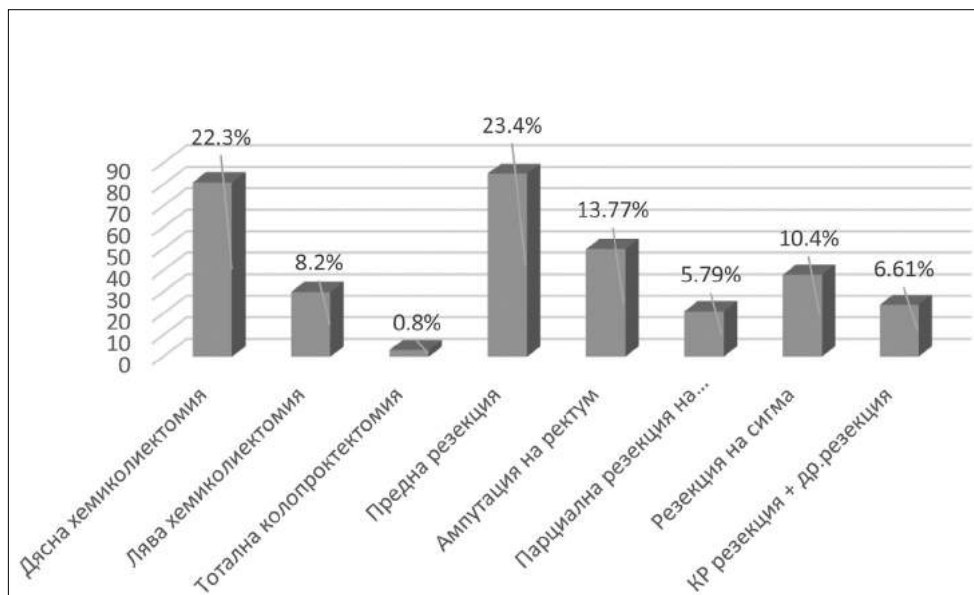
3.2. Грейдинг

Грейдингът оценява степента на диференциация на хистологичния препарат. В един хистологичен препарат с множество срезове се срещат клетки с различна степен на диференциация. Това е причината определянето на грейдинга да бъде трудно (фиг. 4).



Фиг. 4. Разпределение на пациентите в зависимост от грейдинга

4. Оперативни интервенции



Фиг. 5. Разпределение на оперативните интервенции в зависимост от локализацията на тумора

5. Усложнения

5.1. Интраоперативни

Общият брой на пациентите, при които са настъпили интраоперативни усложнения, е 33, или процентно – при 9,09% от оперираните пациенти.

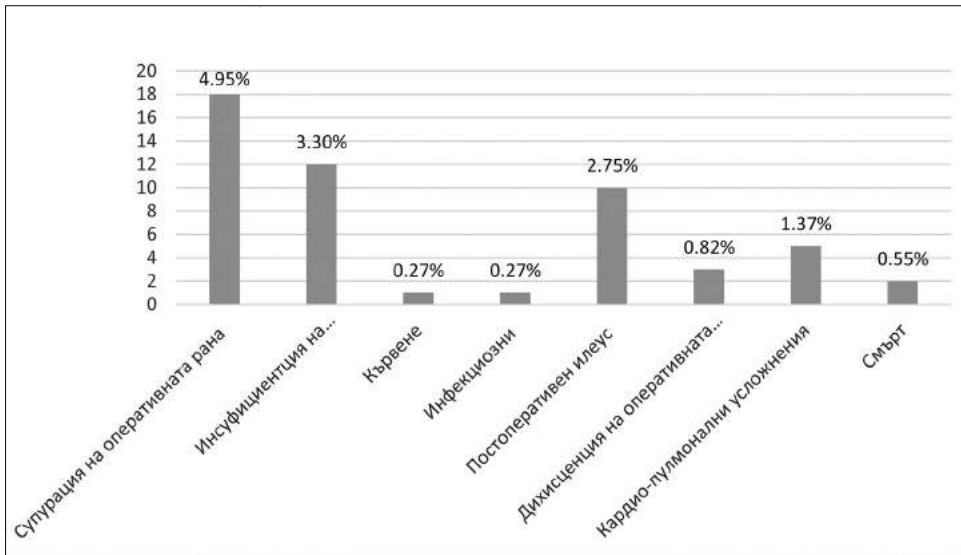
Таблица 3. Интраоперативни усложнения

Усложнения	Брой	%
Лезия на паренхимен орган	6	1,65
Лезия на кух орган	5	1,38
Интраоперативна кръвозагуба > 500 ml	22	6,06
Смърт	0	0
Общо	33	9,09

5.2. Ранни постоперативни усложнения

Общият брой на настъпилите ранни постоперативни усложнения е 52, като при част от пациентите се съчетават повече от едно ранно постоперативно усложнение. Това означава, че всъщност броят на усложнените пациенти е по-малък от 52 (фиг. 6).

Най-честото ранно постоперативно усложнение е супурацията на оперативната рана.



Фиг. 6. Ранни постоперативни усложнения

6. Рискови фактори за възникване на усложнения

6.1. Постоперативен престой

Таблица 4. Следоперативен престой

Брой болни N = 363	Дни (средно ± SD)	Макс. / Мин.	Най-често
Постоперативен престой	11 ± 6	3–52	8 (18,8%)
Престой в КАЙЛ	2 ± 2	0–13	0 (48%)

6.2. Операции в спешен порядък

Операциите, извършени в условия на спешност, са 6,3% (21).

Като най-честа причина за такива интервенции се сочат obtурационен илеус – при 18 пациенти, и перфоративен перитонит – при 4 пациенти.

6.3. Кръвопреливане

Кръвопреливане се е наложило при 30,9%, като при 10,3% е било интраоперативно. Останалите 20,6% от кръвопреливанията са били в периоперативния период.

6.4. Блокови резекции

При 21,3% се е наложила допълнителна хирургична интервенция – блокови резекции (парциални резекции на тънко черво и пикочен мехур, резекция и реимплантация на уретери, аднексектомии).

6.5. Оперативно време

Средното оперативно време е 180 ± 60 минути, като най-често е било 120 минути.

6.6. Придружаващи заболявания

75% от оперираните имат някакво придружаващо заболяване.

7. Методи за превенция на усложненията

7.1. Методи за превенция на интраоперативните усложнения

Според нашите данни инсуфициенция на анастомозата се наблюдава при извършване на лява хемиколектомия и предна резекция на ректум. Общият брой на тези оперативни процедури е 115.

Таблица 5. Сравнение на пациентите според метода на извършване на анастомозата и корелацията на това с инсуфициенция на анастомозата

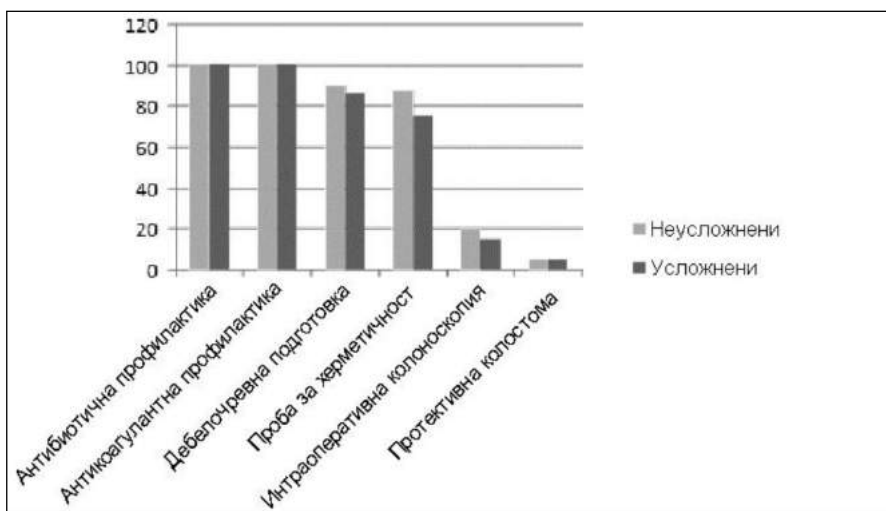
	Автоматичен съшивател		Ръчна анастомоза	
	Брой	%	Брой	%
Лява хемиколектомия	5	4,35%	25	21,74%
Предна резекция	59	51,30%	26	22,61%
Инсуфициенция	2	1,74%	10	8,70%

Анализът на честотата на инсуфициенция на анастомозата е съпоставен с извършване на проба за херметичност при лява хемиколектомия, сигмоидектомия и предна резекция на ректум. Общият брой на тези оперативни процедури е 153.

Таблица 6. Честота на инсуфициенция на анастомозата, съпоставена с извършване на проба за херметичност

	С проба за херметичност		Без проба за херметичност	
	Брой	%	Брой	%
Лява хемиколектомия	18	11,76	12	7,84
Резекция на сигма	30	19,60	8	5,22
Предна резекция	70	45,75	15	9,80
Инсуфициенция	1	0,65	11	7,19

7.2. Методи за превенция на ранните постоперативни усложнения



Фиг. 7. Методи за превенция на ранните постоперативни усложнения

7.3. Методи за превенция на инсуфициенция на анастомозата

Таблица 7. Отклоняване на чревния пасаж

Общ брой пациенти $N = 115$	Без дебарасаж	Дебарасаж с колостома	Дебарасиране с илеостома	Подвешна илеостома
Процент	58,2%	13%	5,2%	23,4%
Брой	(67)	(15)	(6)	(27)
Инсуфициенция	9	2	1	0
Брой				

7.4. Далечни резултати

Обща преживяемост

От 363 пациенти 171 са отпаднали от проследяване. Извършено е проследяване на 192 пациенти с диагноза C18–20. Проследени са до 10.03.2014 г., като средното време на проследяване е 62,25 месеца (от 4,96 до 285,27).

Наблюдаваната средна преживяемост на пациентите е 117,67 месеца.

Медианата на преживяемостта е 41,13 месеца.

Таблица 8. Едногодишна преживяемост и петгодишна преживяемост при проследените пациенти

Едногодишна преживяемост	86%
Петгодишна преживяемост	42%

Обсъждане

В последните 20 години честотата на колоректалния карцином в България се е увеличила с приблизително 100% (от 6–8 на 100 000 в зависимост от пола на 14–18 на 100 000) (Dimitrova 2012), като заема второ място сред общата популация. Хирургичното лечение на КРК остава основно, като то е съобразено със стадия на заболяването, коморбидитета на пациентите и общия план на лечение. Съвременната оперативна концепция за радикални операции по повод на КРК включва строг анатомичен подход в мезоколичен и мезоректален план. Спазването на концепцията no-touch с ранен съдов контрол и предотвратяване на интраоперативната туморна дисеминация е прието за златен стандарт (Gaetano 2006: 74–76). Качеството на живот е основен фактор за успеха на радикалните операции по повод на КРК, което включва: запазване на функцията на тазовите резервоари, либидо, еректилна функция и др. (Dunn 2003: 41–53).

Възрастта се смята за основен рисков фактор за възникване на КРК. Именно поради този факт е въведена критична възрастова граница за прилагане на популационен скрининг. Възрастта се оказва и водещ рисков фактор за възникване на интраоперативни и ранни постоперативни усложнения.

Средният ИТМ при оперираните пациенти е 25 ± 5 . При общите тенденции за затлъстяване на населението средният ИТМ на нашите пациенти е в норма. Това може да се обясни с факта, че голяма част от болните са в късен стадий на заболяването с изразен консумативен синдром. Пациентите с висок ИТМ обикновено имат редица придружаващи заболявания (диабет, артериална хипертония, сърдечна недостатъчност и др.), което е доказан рисков фактор за възникване както на интраоперативни, така и на ранни следоперативни усложнения (Lemmens 2007: 192–199). Високият ИТМ е причина за затруднен оперативен достъп и следване на анатомичен план. Съвременните задълбоче-

ни изследвания за влиянието на телесната маса върху оперативните резултати показват по-голямата роля на индекса на висцерално затлъстяване сравнено с ИТМ. Според Rickles измерването на този индекс чрез КТ е много по-значим прогностичен белег за възникване на усложнения, отколкото ИТМ (Rickles 2013: 133–143).

Един от основните фактори за възникване на усложнения в съвременната медицина е наличието на съпътстващи заболявания. Сред нашите пациенти едва 89, или 24,4%, нямат съпътстващи заболявания. Най-голям дял сред тях заемат сърдечно-съдовите заболявания (42,43%), след тях – пациентите с диабет (18,7%), последвани от пациенти с хирургичен ко-морбидитет (12,4%).

В изследваната от нас група най-честата локализация на първичното неопластично заболяване е ректум (39,4%), последвана от колон (35,3%). От тях 33 пациенти са с локализация на цекума, 36 – колон асценденс, 7 – флексура хепатика, 30 – колон трансверзум, 10 – флексура лиеналис, 12 – колон десценденс, и 60 – колон сигмоидеум. 3,4% са с вторични лезии и др. Общоприети рискови локализации на първично огнище за възникване на интраоперативни усложнения са: цекум и колон асценденс във връзка с лезия на десен уретер и дуоденум; флексура хепатика във връзка с лезия на жлъчен мехур и черен дроб; флексура лиеналис във връзка с лезия на слезка; ректо-сигмоидален отдел във връзка с лезия на ляв уретер и илиачни съдове. Най-честата рискова локализация за възникване на кръвене като интраоперативно усложнение е наличието на туморен процес на ректум.

Изследваните лица ($N = 363$) клинично се диагностицират предимно във Па (29,6%), Пб (13,1%), Ша (13,6%) стадий, докато патологично се наблюдава равномерно разпределение между II, III и IV стадий. Пациентите във висок стадий на заболяването подлежат на обсъждане и преценка за провеждане на неoadювантна химио- и лъчетерапия. Целта е постигане на down staging и извършване на последваща оперативна интервенция в оптимални условия. Високият стадий на заболяването корелира с изразена туморна интоксикация и висок риск от развитие на интраоперативна и постоперативна смъртност. 80,7% от оперираните пациенти са с хистологична диагноза аденокарцином. От тях 58% са G4, съответстващ на умерено ниска диференциация. При пациентите с повече от една първична лезия се е наложило разширяване на оперативния план. Това е свързано с интервенция върху друг коремен орган, както и с увеличаване на оперативното време, интраоперативната кръвозагуба и всички съпътстващи рискове за възникване на интраоперативни и ранни следоперативни усложнения.

Най-честите оперативни интервенции при нашите пациенти са предна резекция – 23,4%, следвани от дясна хемиколектомия – 22,3%, ампутация на ректум – 13,77%. Всички предни резекции и ампутации на ректум са в обем ТМЕ или парциална мезоректална ексцизия. Извършването на ТМЕ в аваскуларен план води до значително намаляване на нивото на интраоперативната

кръвозагуба и опасност от лезии на съседни структури. Запазването на автономната тазова инервация се свързва с добри постоперативни функционални резултати и подобро качество на живот. Определяща роля за превенцията на усложненията имат високото лигиране на *a. mesenterica inf.* и пълното освобождаване на лиеналната флексура, като целта е да се постигне анастомозиране при адекватно кръвоснабдяване и липса на напрежение. Дясната хемиколектомия в съчетание с T4 и ангажиране на ретроперитонеума крие риск от нарушаване на целостта на дуоденума и увреждане на десен уретер, черен дроб, жлъчен мехур и магистрални съдове. Лявата хемиколектомия от своя страна крие риск от лезия на далака.

Сред оперираните пациенти интраоперативни усложнения се наблюдават при 9,09% (33 пациенти), 22 от които с интраоперативно кървене, 5 – с лезия на кух орган, и 6 – с лезия на паренхимен. Интраоперативната кръвозагуба е най-честото интраоперативно усложнение. Причината за това са високият T-статус, високият стадий, ректалната локализация и извършването на блокови малкотазови резекции и/или чернодробни резекции по повод на синхронни метастази. Излизането от анатомичен план при TME винаги е съпроводено с големи кръвозагуби в резултат на засягане на пресакралния плексус.

Като причина за лезия на кух коремен орган най-често се установява ангажирането на уретер или тънкочревни бримки особено в стадий T4, както и предходни лапаротомии и неoadювантна лъчетерапия. Поведението ни при увреда на уретер е стентирание с Double и сатура с PDS 5–0. Лезията на черво най-често е свързана с десерозация, при която се налагат серо-серозни шевове. При перфорация на черво се извършва сатура на два етажа с резорбируем материал 3–0.

Паренхимните увреждания са свързани най-често с освобождаване на лиеналната флексура вследствие на прекомерна тракция, водеща до ятрогенна лезия на слезката. При всички увреждания на слезка (при 6 от оперираните) сме пристъпили към спленектомия.

Ранните постоперативни усложнения, наблюдавани при нашите пациенти, са: супурация на оперативната рана – 4,95%; инсуфициенция на анастомозата – 3,3%; кървене – 0,27%; инфекциозни – 0,27%; постоперативен илеус – 2,75%; кардиопулмонални усложнения – 1,37%; дехисценция на оперативната рана – 0,82%, и смъртност – 0,55%. Общият брой на ранните постоперативни усложнения е 52. Супурация на оперативната рана е усложнение, свързано най-често с общото състояние и ко-морбидитет на пациента (диабет), както и с хирургичната техника и оперативната травма. Значение в тези случаи имат и спешните оперативни интервенции, подходът при възстановяване на предната коремна стена и адекватното дрениране за превенция на постоперативни хематоми и сероми. При данни за супурация се взема секрет за микробиологично изследване, след което се пристъпва към ревизия на оперативната рана с евакуация на наличните колекции, широко дрениране и всекидневни превръзки, като оперативната рана се оставя за вторично зарастване. Целта

е саниране със свежи грануляции и ликвидиране на патологичната секреция. Инсуфициенцията на анастомозата е едно от най-значимите ранни следоперативни усложнения, водещи до животозастрашаващи състояния, свързани с развитие на сепсис и полиорганна недостатъчност. Основни причини за инсуфициенцията на анастомозата са напрежение на шевната линия и нарушено кръвоснабдяване на анастомозираните участъци. При инструментални анастомози като причина се извеждат несъответствието между дебелината на чревната стена и височината на прилаганите титаниеви скоби, както и неспазването на технологичните инструкции за ползване на инструмента. От значение са изборът на вида анастомоза, начинът на изпълнение, етажността, изборът на шевен материал и контаминацията по време на техническото изпълнение. Терапевтичното поведение се определя от степента на инсуфициенцията и нерядко включва отклоняване на чревния пасаж.

Следоперативното кървене е в резултат на непълна интраоперативна хемостаза, нарушен хемостазиологичен статус и инфекциозни усложнения. Наличието на масивно постоперативно кървене налага оперативна ревизия и извършване на дефинитивна хемостаза.

Инфекциозните усложнения (сепсис) най-често са в резултат на оперативни интервенции по спешност, при наличие на усложнен КРК с перфорация и/или развитие на локален или дифузен перитонит, както и при пациенти с диабет, нарушен нутритивен и имунологичен статус.

Постоперативният илеус е сериозно усложнение, което най-често е вследствие на: недобро изпълнение на анастомозата, продължителността на оперативната интервенция, степента на предоперативна чревна обструкция и развитието на инфекциозни усложнения. Като основна причина в ранния постоперативен период за чревна обструкция се явява персистиращият локален или дифузен перитонит, както и развитието на масивни сраствания и хернирания. При данни за механична обструкция пристъпваме към оперативна ревизия. При постоперативния паралитичен илеус основното в поведението е провеждане на реанимационни мероприятия в пълен обем и използване на всички възможности за декомпресия на ГИТ.

Най-честите кардио-пулмонални усложнения са свързани с развитие на сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, белодробен тромбемболизъм и пневмонии. Тези усложнения настъпват на фона на продължителни оперативни интервенции, увредено общо състояние и усложнение на наличните съпътстващи заболявания.

В ранния следоперативен период при двама от пациентите е настъпила смърт. В тези случаи са били налице увредено общо състояние и тежък ко-морбидитет, довели до неовладяване на някои от ранните постоперативни усложнения.

Рисков фактор за възникване на гореспоменатите усложнения се явява удълженият постоперативен престой, като нашите пациенти най-често са

престоявали 8 следоперативни дни. Друг рисков фактор е престоят в интензивен сектор, като близо половината от анализирания пациенти не са престоявали в интензивно отделение. Други рискови фактори са: операции в спешен порядък (6,3%), кръвозагуба, налагаща кръвопреливане (10,3%), и хемодинамична нестабилност, налагаща кръвопреливане (20,6%). Средното оперативно време сред нашата кохорта е 240 ± 60 минути, като най-често е 180. Удълженото оперативно време също се явява рисков фактор за усложнения.

Един от основните рискови фактори за усложнения са и придружаващите заболявания, като 75% от оперираните пациенти имат такива.

Методи за превенция на интраоперативни усложнения

Предоперативното стадиране е основен метод за превенция на интраоперативните усложнения чрез изграждане на терапевтична тактика и хирургичен план за лечение на КРК. Оперативната техника и опитът на хирургичния екип са от решаваща роля за превенция на интраоперативните усложнения, свързани с ятрогенни наранявания и тъканни увреди. Друг метод, който използваме за превенция на интраоперативните усложнения и в частност кръвозагубата, е употребата на съвременни високотехнологични енергийни източници за тъканна декструкция и хемостаза. Това са: биполярен нож (LigaSure, Ensel), аргон плазмен коагулатор, ултразвуков деструктор, CUSA, особено при чернодробни резекции. Използването на биполярен нож осигурява прекъсване на лимфния дренаж, като по този начин се ограничава разпространението на заболяването по лимфен път. Методът за прекъсване на чревния сегмент, използван в нашата клиника чрез биполярен нож, е сигурен, с минимално тъканно увреждане на ниво резекционна линия и без наличие на чревна контаминация. Прилагането на този метод скъсява оперативно време и намалява използването на скъпоструващи консумативи (стаплери).

Друг метод за превенция на ранните постоперативни усложнения е използването на автоматичен съшивател. Според нашите данни употребата му води до значително намаляване на постоперативните инсуфициенции на анастомозата, сравнено с ръчните анастомози. Метод, който предлагаме за превенция на инсуфициенция на анастомозата, е извършването на проба за херметичност. Интраоперативно пробата за херметичност е била отрицателна при 10%, което е наложило частичното или пълното ѝ укрепване. Честотата на инсуфициенциите при положителна проба за херметичност е сигнификантно по-ниска в сравнение без проба за херметичност $p < 0,05$. Това доказва, че пробата за херметичност е ефективен метод за превенция на инсуфициенция на анастомозата. Друг метод за оценка на състоянието на анастомозата и превенция на постоперативните усложнения при лапароскопските операции и за установяване на интралуменно кървене е интраоперативната колоскопия. Използването на протективна стома (илеостома или транзверзостома) е въпрос

на сериозни дискусии в световната литература. Отклонение на пасажа сме извършили при 48 пациенти с предни резекции и леви хемиколектомии. В тази група инсуфициенцията на анастомозата е значително по-ниска (при трима). При 27 пациенти е извършена подвесна илеостома без данни за инсуфициенция в следоперативния период. Дебарасаж с протективна илеостома или колостома се е прилагал при 6 и съответно 15 пациенти с данни за инсуфициенция при 1 и съответно при 2 пациенти. Отклоняването на чревния пасаж е свързано със значителни електролитни загуби и с допълнителна интервенция за възстановяване. Поддръжката на стомата изисква обучение на пациента и определени хигиенни грижи – това от своя страна крие риск от контаминиране на оперативната рана и последваща супурация. Ние предпочитаме отклоняването на пасажа при ниски предни резекции, както и при левостранни хемиколиектомии, да се извършва чрез подвесна илеостомия. Техническото изпълнение е лесно, а предимствата са свързани с по-бързо възстановяване на чревния пасаж, създаване на условия за промивка на проксималния чревен сегмент и възможност за клампиране. Дебарасажът започва веднага след оперативната интервенция, което дава възможност за снемане на НГС след извеждане от анестезия. Средното количество отделяемо през първите 24 часа е 300–800 ml тънчочревно съдържимо и газ, което предотвратява балониране на корема. Снемането на силиконов катетър извършваме на 10–14-ия постоперативен ден при възстановен дистален пасаж. Формираната фистула се затваря спонтанно и не налага допълнителни интервенции.

При ниско разположение на тумора в дистален ректум в процеса на отпрепариране под нивото на леваторите и осъществяването на анастомозата важна роля играе методът за мануално избутване на перинеума. При него се осигуряват максимално добри условия за визуализация, мобилизация и осъществяване на анастомозата.

Методи, използвани при всички пациенти за превенция на интраоперативните и ранните постоперативни усложнения, са антибиотичната профилактика, антикоагулатната профилактика, чревната подготовка, спазването на основните хирургични онкологични принципи. При всички пациенти интраоперативно се осъществява диафаноскопия за ориентация на съдовата мрежа и оценка на колатералните аркади. Промиването на дисталния ректален чукан с разтвор на Браунол е използвано при всички пациенти преди извършване на анастомозата с цел предотвратяване на туморната десиминация.

Далечни резултати

Средната обща преживяемост е 117,67 месеца. Медианата на преживяемостта е 41,13 месеца. Средното време на проследяване е 62,25 месеца, като едногодишната преживяемост е 86%, а 5-годишната – 42%. Като се отчитат стадият на нашите пациенти и останалите прогностични фактори, тези дан-

ни на фона на световната литература и статистика показват добър контрол и лечение на заболяването. Към настоящия момент 98 от пациентите са с витален статус „жив“.

ЛИТЕРАТУРА

- Bokey LS., DSPH. Chapuis, C. Fung, WJ. Hughes, S. Koorey, D. Brewer, R. C. Newland, S. Yanek, Y. Chiu. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer Diseases of the Colon & Rectum May 1995, 38: 480–487.
- Dimitrova N, M. Vukov, Z.Valerianova. Bulgarian national cancer registry 11th edition AVIS-24; 2012.
- Dunn J, B. Lynch, J. Aitken, B. Leggett, K. Newman. Quality of life and colorectal cancer: a review. Aust N Z J Public Health. 2003: 41–53.
- Gaetano GD. Rectal Cancer: New Frontiers in Diagnosis, Treatment and Rehabilitation Springer, 2006: 74–76.
- Jessop J, I. Daniels. In: Scholefield JH, H. Abcarian, T. Maughan T, editor. Challenges in Colorectal Cancer. 2nd ed. Oxford: Blackwell; The role of the multidisciplinary team in the management of colorectal cancer. 2006: 167–177.
- Lemmens VE, ML Janssen-Heijnen, S. Houterman, KD Verheij, H. Martijn van de Poll-Franse, JW. Coebergh JW. Which comorbid conditions predict complications after surgery for colorectal cancer? World J Surg. 2007: 192–199.
- Maas CP, Y. Moriya, WH. Steup, GM. Kiebert, WM. Klein,, C.JH. van de Velde. Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in the Netherlands: a prospective study on morbidity and functional outcome. Article first published online: 22 JAN 2003 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00530.
- Perry WB., and J. Christopher Connaughton. Abdominoperineal Resection: How Is It Done and What Are the Results? Clin Colon Rectal Surg. Aug 2007: 213–220. doi: 10.1055/s-2007-984865 PMID: PMC2789508 Rectal Cancer.
- Rickles AS, JC Iannuzzi, O. Mironov, AP. Deeb, A. Sharma, FJ. Fleming, JR. Monson Visceral obesity and colorectal cancer: are we missing the boat with BMI? J Gastrointest Surg. 2013: 133–143 doi: 10.1007/s11605-012-2045-9.
- Vincent J., MD Obias, L. Harry, Jr. Reynolds. Multidisciplinary Teams in the Management of Rectal Cancer Clin Colon Rectal Surg. Aug 2007: 143–147 doi: 10.1055/s-2007-984858 PMID: PMC2789504.

*Дата на постъпване: 07.07.2014 г.
Ръкописът е резюме на докторска дисертация.*

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

ТЕРАПЕВТИЧНИ ВАКСИНИ СРЕЩУ ВИРУСА НА СПИН – РАЗВИТИЕ И ПЕРСПЕКТИВИ

ГАЛИНА ЖЕЛЕЗОВА*

Катедра по биология, медицинска генетика, микробиология,
Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

Създаването на ефективна ваксина срещу вируса на СПИН е централен проблем, свързан с осигуряване на контрол върху инфекцията. Разработваните профилактични ваксини нямат достатъчна ефективност. Прилаганата антиретровирусна терапия успешно потиска репликацията на вируса, но не води до излекуване и има сериозни странични ефекти. Това налага търсене на нова категория ваксини, наречени терапевтични, предназначени за вече инфектирани лица и целящи стимулация на имунния отговор срещу вируса на СПИН. Обзорът представя състоянието на развитие на основните категории ваксини, като акцентира върху терапевтичните – тяхното предназначение, характеристики и получени резултати от експериментални и клинични проучвания, както и очертаващите се перспективи за по-нататъшно развитие.

Galina Zhelezova. THERAPEUTIC VACCINES AGAINST HIV – DEVELOPMENT AND PERSPECTIVES

Creating an effective vaccine against the AIDS virus is a critical issue in the process of the infection control. The work-in-progress prophylactic vaccines do not have the necessary efficiency. The anti-viral therapy applied successfully suppresses the replication of the virus, but it does not lead to a complete healing and has some substantial side effects. This requires for new type of vaccines, called therapeutic, that would be applied to already infected patients to stimulate the immune response against the virus. This review presents the stage of development of the main

* За контакти: доц. д-р Г. Железова, дм, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“, email: gzhelezova@gmail.com

categories of vaccines while focusing on the therapeutic ones – their purpose, characteristics, results of the experimental and clinical trials and potential for future development.

ИСТОРИЯ НА РЕТРОВИРУСИТЕ И НА ПРОБЛЕМА СПИН

През 1970 г., изследвайки животински РНК туморни вируси, David Baltimore и Howard Temin откриват нов ензим, наречен обратна транскриптаза (РНК зависима, ДНК полимераза), за което получават Нобелова награда за физиология и медицина през 1975 г. Разрушава се догмата за единствено възможен трансфер на генетична информация от ДНК към РНК и синтез на протеини. Постигнението е изключително важно за последвалите открития на ретровируси при човека.

През 1980 г. се установява, че необикновено голям брой млади хомосексуални лица и наркомани загиват от опортюнистични инфекции. За първи път се обособява заболяване, наречено синдром на придобития имунодефицит, или СПИН.

През 1981 г. Robert Gallo изолира за първи път човешки лимфотропен вирус (HTLV-1) – ретровирус, причинител на Т-клетъчната левкемия при човека. През 1983 г. Luc Montagnier и Robert Gallo независимо един от друг изолират вируса на човешкия имунодефицит (HIV-1) от пациент със СПИН и малко по-късно негов вариант – вирус HIV-2, превалиращ основно в Западна Африка.

ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ВИРУСА НА ЧОВЕШКИЯ ИМУНОДЕФИЦИТ (HIV)

HIV-1 и HIV-2 принадлежат към семейство Retroviridae, подсемейство Lentivirinae. Те са РНК вируси с обвивка и сферичен капсид, с размери от 80 до 120 nm, имат две копия на положителен РНК геном, ензими, обратна транскриптаза и интегразата, притежават повърхностни вирусни рецептори, определящи тропизъм основно към клетки на имунната система. В хода на вирусната репликация се образува междинна ДНК, наричана провирус, която има способност да се интегрира в генома на заразената клетка. Провирусът персистира в латентно състояние неопределено дълго време (месеци или години), като остава скрит както от имунната система, така и от ефектите на антиретровирусната терапия. При определени обстоятелства той се активира, образуват се РНК вирусни частици и протеини и се сглобяват новите вируси. Те напускат заразената клетка, увеличавайки нейната цитоплазмена мембрана (пъпкуване на вируса), и клетката се разрушава.

Основен патогенетичен механизъм на СПИН инфекцията е тропизмът на вируса към CD4⁺T-лимфоцитите. HIV-индуцираната имunosупресия е резултат на снижени брой на тези клетки поради тяхното лизиране. Вирусът инфектира още макрофаги, моноцити, дендритни клетки, микроглиални клетки и др., в които персистира неограничено дълго време. Развиват се опортюнистични ин-

фекции – протозойни, гъбни, вирусни или бактериални, които са най-честа причина за летален изход. HIV инфекцията е хронична и преминава през различни стадии – остра фаза със силно изразен имунен отговор, предимно цитотоксичен Т-клетъчен, когато вирусът почти изчезва от циркулацията, латентен период с вирусна персистенция в макрофаги, дендритни клетки, CD4⁺Т-лимфоцити на имунната памет (дълго съществуваща стабилна популация, носеща провируса) и наличие на специфични антитела във висок титър и период на СПИН със спад на антителата и високо ниво на вирусни антигени в серума, драстичен спад в броя на CD4⁺ Т-лимфоцитите и тежко изразени клинични симптоми. Като цяло имунният отговор към HIV е силно изразен, но неефективен и не може да контролира размножаването на вируса и неговите патологични ефекти.

АНТИРЕТРОВИРУСНА ТЕРАПИЯ

Изключително интензивните проучвания на вируса на СПИН доведоха до създаване на лечение, което е поддържащо и не води до крайно излекуване на инфекцията. Прилаганата днес антиретровирусна терапия осигурява значителна редукция в смъртността и подобрява качеството на живот при инфектираните с вируса лица. Тя представлява комбинация от три или повече лекарства, действащи на различни етапи от репликацията на вируса (HAART – високоактивна, антиретровирусна терапия). Терапията потиска вирусната репликация, прогресирането на инфекцията, поддържа функцията на имунната система и намалява риска от появата на опортюнистични инфекции. Възможно е да редуцира нивото на вирусни частици в серума до степен те да не се откриват със съвременните диагностични серумни тестове (Arts 2012: a007161).

Въпреки тези си положителни качества тя решава проблемите частично и не осигурява дефинитивно излекуване. За да има ефект, на практика се прилага почти без прекъсване през целия живот на пациента. Антиретровирусната терапия проявява странични нежелани ефекти. Тя създава усложнения от общ характер като гадене, повръщане, болки в мускулите, главоболие и безсъние. Наблюдават се периферна невропатия, кардиомиопатия, панкреатит, супресия на костномозъчната функция и др. Проявява се токсичност по отношение на черния дроб и бъбреците, която може да бъде фатална (Tadesse 2014: 32). Друг сериозен проблем е развитието на резистентност към употребяваните лекарства (Rojas Sánchez 2014: 2032–2042).

СПЕШНА НУЖДА ОТ ВАКСИНА

СПИН се определя като най-тежката епидемия в историята на човечеството. Според доклад на UNAIDS от откриването на вируса на СПИН през 1981 г. досега около 75 млн. души са били инфектирани, към 2012 г. по света живеят 35,3 млн. лица, инфектирани с вируса на СПИН, а новите инфектирани за 2012 г. са 2,3 млн. (UNAIDS 2013). HIV-1 е вирус, разпространен в цял свят. В Африка,

където живеят 69% от хората, инфектирани с вируса, се срещат в приблизително равни съотношения лица, инфектирани с HIV-1 или HIV-2 вирус, като последният е по-малко агресивен и предизвиква по-леки клинични форми.

Глобалното разпространение на епидемията със смъртоносен характер и липсата на терапия, която да води до окончателно ликвидиране на инфекцията, поставят с голяма острота проблема за създаване на ефективна имунопрофилактика. В това направление са вложени огромни усилия. От откриването на вируса до днес около 150 HIV-1 ваксини или аналогични на тях SIV (Simian immunodeficiency virus) ваксини в крайна сметка са се оказали неефективни. Към настоящия момент няма ваксини за СПИН, които да осигуряват ефикасна профилактика.

ПРОБЛЕМИ, СВЪРЗАНИ СЪС СЪЗДАВАНЕТО НА УСПЕШНИ АНТИ-СПИН ВАКСИНИ

Налице са съществени различия между ваксините за СПИН и тези за другите инфекциозни заболявания (класически ваксини). Докато класическите ваксини имитират естествения имунитет след прекарана инфекция, която завършва с оздравяване, то при СПИН инфекцията е хронична и няма оздравели пациенти. Повечето класически ваксини защитават срещу заболяване, а не срещу инфекция. При HIV инфекцията е латентна дълго време преди клиничната ѝ изява. Най-често, използваните рутинно ваксини са живи атеноирирани или убити. Убитите HIV ваксини губят своята имуногенност, а живите атеноирирани са с неоправдано висок риск от заразяване и нямат перспектива за разработка и приложение.

Проблемът с генетичната изменчивост на вируса на СПИН е огромно препятствие за създаването на ваксина. Епитопите на обвивката при HIV са вариабилни в много висока степен. Вариациите на HIV-1 на индивидуално ниво, между отделните индивиди и наличието на различни серотипове на вируса са основен проблем за създаването на ваксина. HIV, който инфектира пациента в началото, е много различен от този, който се установява по време на СПИН. Бързи мутации, значителни вариации, особено в повърхностните антигени (най-вариабилен протеин е gp120), промяна в последователността на аминокиселините, гликозилиране (маскиране на консервативни участъци от вируса), ко-инфекции, водещи до рекомбинация, и др. са характерни особености за HIV. Всичко това затруднява разпознаването на вируса от имунната система. Освен това той невинаги се експресира в заразените клетки, където съществува като провирус, защитен от имунната система и от антиретровирусната терапия.

Липсата на добър животински модел е още една причина, създаваща трудности в експерименталните разработки. Използваните животински модели – шимпанзета, са единствено възприемчиви към HIV. Те проявяват вiremия и образуват антитела, но не развиват имунодефицит при инфектиране с HIV. Маймуните от вида макакус резус развиват заболяване при инфектиране

със SIV (Simian immunodeficiency virus) и са най-често използван модел при създаване на експерименталните анти-HIV ваксини.

При СПИН обект на интерес са HIV-1 ваксини, представени от две категории – профилактични и терапевтични. И в двата случая става дума за ваксини в ход на развитие.

ПРОФИЛАКТИЧНИ HIV-1 ВАКСИНИ

Профилактичните ваксини са класически тип ваксини, разработвани с цел осигуряване на профилактика при здрави неинфектирани лица. Повечето ваксини са създадени в Съединените американски щати, Европа, няколко в Бразилия, Китай, Куба, Хаити, Кения, Перу, Тайланд, Тринидад, Уганда. Насочени са срещу HIV-1. Първата такава ваксина е създадена през 1987 г. (Merz 1987: 1433–1434). От тогава до сега има бурно развитие по проблема, но без успешен краен резултат. Ваксините показват безопасност, но не и достатъчна имуногенност.

Развитието на ваксиналните проучвания включва няколко етапа (Esparza 2001: 1133–1137; Esparza 2013: 513–526). Първият етап (1986–2003) се базира на концепцията, че неутрализиращите антитела са способни да блокират инфекцията. Създадени са различни ваксини, базирани на повърхностни глюкопротеини (основно gp120 и gp160), които са отговорни за залавяне на вируса към прицелните клетки и са основен таргет за неутрализиращите антитела. Непослехът на тези ваксини се определя от факта, че избраните протеини са едни от най-високо изменчивите компоненти на вируса на СПИН. Втората вълна от ваксини е насочена към индукция на Т-клетъчен цитотоксичен имунитет (1995–2007). Базирана е на новото познание за критичната роля на CD8⁺ Т-клетъчните отговори в контрола на HIV инфекцията. Дизайнът на тези ваксини е представен основно от две категории: а) живи векторни вируси (като vaccinia virus, сапаярох вирус, adenovirus и др.), трансфектирани с гени на вируса на СПИН, и б) ДНК ваксини, кодиращи различни вирусни гени. Третият етап е комбинация от ваксини, осигуряващи различни имунни отговори (след 2007 г.). Според тази концепция високоефективна защита се постига чрез ваксини, съчетаващи възможности за образуване на антитела с широк спектър на реагиране, за да могат да неутрализират вируса, както и на кръстосано реагиращи и дълго персистиращи цитотоксични Т-лимфоцити. Стратегията е примиране – бустер. Едната ваксина се прилага за примиране (първоначално стимулиране на имуноен отвор), а втората ваксина (различна от първата) – след това. Днес изключително внимание заслужава ваксината RV 144, която има тези характеристики и засега се смята за единствената, показала определена степен на ефективност (Karasavvas 2012: 1444–1457). Тя е комбинация от две генноинженерни ваксини, прилагани в различно време, като всяка една от тях се е провалила като самостоятелна в предишни проучвания. Alvac-HIV 1 е векторна ваксина и представлява сапаярох вирус, експресиращ 3 гена на HIV (env, gag и pro). Векторът е инертна форма на птичи вирус, не предизвиква заболяване и не се реплицира

при хора. Тя се прилага първа. Aidsvac представлява повърхностен протеин на HIV gp 120 (генноинженерен продукт) и се прилага като бустерна доза. С ваксината RV 144 е осъществено най-голямото двойно сляпо, плацебо контролирано проучване досега, засягащо профилактичните HIV-1 ваксини. Проведено е в периода 2003–2009 г., като включва 16 402 незаразени здрави лица от Тайланд. Крайният резултат е, че се постига едновременна стимулация на HIV-специфичен хуморален и клетъчен имунитет. Ваксината е безопасна, понася се добре и има протективен ефект в 31,2%. Този процент се смята за много скромнен в превенцията на HIV-1, но е най-доброто постижение до момента. Позитивните резултати от това клинично проучване са няколко. За първи път се демонстрира ефективност на профилактична HIV ваксина, макар и в скромни размери. Проучването има окуражаващ ефект за други подобни ваксини, които са в по-ранна фаза на развитие. Най-голямо значение се отдава на резултатите, показващи какъв тип са образуваните антитела, които са осигурили протекцията – техният клас, подклас и към кои епитопи на вируса са насочени (Rerks-Ngarm 2009: 2209–2220; Pegu 2013: 1708–1719; Yates 2014: 228–239).

ТЕРАПЕВТИЧНИ ВАКСИНИ – ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Последното десетилетие се характеризира с разработка на нови ваксини, наречени терапевтични, голямата част от които се намират в етап на развитие. Тези ваксини имат за цел стимулация на имунния отговор при болни лица, страдащи от онкологични заболявания, хронични вирусни или бактериални инфекции. Хроничните вирусни инфекции, причинени от хепатит В вирус, човешки папиломен вирус, херпесен вирус, HIV и др., представляват логичен таргет за активна специфична имунотерапия, позволяваща подобряване на клиничните прояви и поне частично заместване на антивирусната терапия или комбинация с нея. Очакван позитивен ефект от тях като терапия изисква прецизно познаване на имунните механизми при съответните заболявания. По отношение на вируса на СПИН в последните десетина години разработките на такива ваксини претърпяват много бурно развитие (Koff 2010: e7).

ТЕРАПЕВТИЧНИ HIV-1 ВАКСИНИ В РАЗВИТИЕ

Терапевтичните HIV-1 ваксини се разработват по-късно във времето и проучванията са по-малко на брой в сравнение с профилактичните ваксини. Тези ваксини са предназначени само за инфектирани лица, тестват се при хора, които са вече HIV-позитивни, но все още имат запазена функция на имунната система. Задължително изискване е CD4⁺-клетките да са повече от 250 кл/mm³. Тъй като HIV-1 инфекцията прогресира бавно, а клетъчно-медиаторният имунитет осъществява временен контрол над острата инфекция, развитието на терапевтични ваксини, стимулиращи имунния отговор, поражда значителен интерес (Check 2003: 650).

Стимулирането на имуен отговор от терапевтичните ваксини има няколко основни цели. То трябва да доведе до намаляване на броя на инфектираните с вирус клетки, да осъществи контрол над репликацията на вируса на СПИН за възможно по-дълъг период, да доведе до възстановяване на броя на Т-лимфоцитите (основната популация засегнати клетки). В резултат на това се цели забавяне на развитието на заболяването. Много важна цел е и постигане на снижен капацитет за заразяване на други лица. Прилагането на такава ваксинална терапия би могло да се извършва на фона на антиретровирусна терапия, но така също би могло да осигури възможност за нейното временно прекъсване с цел намаляване на страничните нежелани ефекти. След изчерпване на ефекта на ваксината пациентът се връща към своята стандартна комбинирана ретровирусна терапия. Ефектът на терапевтичните ваксини цели функционално „излекуване“ на болните от СПИН.

Първа генерация са терапевтичните ваксини, съдържащи протеинови субединици, или инактивиран вирус, и като цяло показващи слаба или липсваща имуногенност при HIV-инфектирани лица, както и недостатъчна клинична полза. По-новите стратегии за изготвяне на такива ваксини са насочени към подобряване на имуногенността и са в процес на оценка на техните терапевтични възможности в контекста на антивирусната терапия или на фона на временното ѝ прекъсване. Тъй като те са изключително разнообразни и много на брой, настоящият обзор на литературата представя само някои от тях, показали интересни и обещаващи резултати.

ОСНОВНИ СТРАТЕГИИ, ИЗПОЛЗВАНИ ЗА СЪЗДАВАНЕ НА HIV-1 ТЕРАПЕВТИЧНИ ВАКСИНИ

Субединични протеини и пептиди

Тези ваксини съдържат само част от вируса (протеини, определени като имуногенни). Получени са чрез генноинженерни техники. Представяват доста голяма група проучвания, като при част от тях има определени положителни резултати. Пример за такава ваксина е Vacc-4x. Тя е създадена от Bionor Pharma като кандидат за терапевтична ваксина. Съдържа четири модифицирани синтетични пептидни последователности от висококонсервативния HIV-1 сърцевинен протеин p24, смятан за индуктор на Т-клетъчни епитопи (Jones 2010: 964–970). С ваксината Vacc-4x е проведено най-голямото клинично проучване за терапевтични ваксини. Извършено е в периода 2009–2011 г. То е плацебо контролирано, двойно сляпо, II фаза, мултицентърно и мултинационално. Включва 136 участници от Англия, Съединените американски щати, Германия, Италия и Испания. След прием на ваксината пациентите са имали прекъсване на ретровирусната терапия за 6 месеца. Резултатите са представени в *Lancet of Infectious diseases*, 2014 г. Те показват, че ваксината е безопасна и понижава нивото на вируса в серума. Установеното понижение на нивото на

вируса при ваксинираните пациенти е 64%, което е статистически значимо в сравнение с контролната група (Pollard 2014: 291–300). Продължение на проучването е втора серия ваксина (ребустиране) при 33 от същите пациенти и ново прекъсване на терапията с цел оценка на ефекта върху вирусния товар в сравнение с плацебо група. Очакваните резултати са през 2014 г.

Липопептиди

Липопептидите са едни от обещаващите ваксинални компоненти и някои от терапевтичните ваксини са изградени на тази база. В проспективно пилотно проучване (LIPThERA study) 24 HIV-1 инфектирани лица, третирани с антиретровирусна терапия и без наличие на доказуеми вирусни частици в серума, са били имунизирани на 0, 3 и 6 седмици с кандидат-ваксина, съдържаща 6 липопротеина на вируса на СПИН. След спиране на терапията за период от 96 седмици резултатите сочат, че 8 от 24 ваксинирани поддържат ниско ниво на вирусен товар и все още нямат нужда от терапия. Проучването, макар и без контролна плацебо група, показва, че значителен процент от ваксинираните HIV-1 инфектирани са постигнали продължителен период на прекъсване на антиретровирусната терапия при ваксина, съдържаща 6 липопротеина на вируса на СПИН. Това се определя като резултат, изискващ внимание и продължаване на тестването в тази насока (Pialoux 2008: 562–568).

Ваксина от автоложни дендритни клетки

Ново проучване от 2013 г. представя възможностите на автоложни дендритни клетки, пулсирани с убит вирус, да бъдат използвани като терапевтична ваксина, която да контролира вирусната репликация след спиране на антиретровирусната терапия. Проучването обхваща 36 пациенти, заразени с вируса на СПИН в остър стадий на инфекцията, приемащи антиретровирусна терапия. От цялата група 22 случайно избрани лица получават ваксина, която представлява техни собствени дендритни клетки, получени от кръвни проби, пулсирани *ex vivo* с изолирани от тях и убити чрез топлина вируси. Останалата част от групата получава само дендритни клетки и служи за контрола. Ваксината се представя като безопасна, удобна за изпълнение и добре понасяна. След прекъсването на антиретровирусната терапия на 12-ата седмица, се наблюдава значим спад (повече от 90%) в нивото на вирусните частици при 55% от имунизираниите и при 9% в контролната група, на 24-ата седмица резултатите са съответно 35% при имунизираниите и 0% при неимунизираниите. Значимият спад във вирусния товар се съпровожда от повишаване на HIV-1-специфичния Т-клетъчен имунен отговор. За една година обаче ваксината изчерпва напълно своя капацитет и ретровирусната терапия се възстановява. Резултатите показват, че тя индуцира имунен отговор и е в състояние да понижи значимо вирусните частици и след спиране на антиретровирусната терапия при HIV-1

инфектирани лица, лекувани в ранния стадий на заболяването (García 2013: 160–162). Тези данни насърчават бъдещи изследвания в това направление.

Рекомбинантни живи векторни вирусни ваксини

При този тип ваксини се използват вируси, различни от HIV-1, които не предизвикват заболяване у хората или са атенюирани. Те са резултат на генно-инженерно манипулиране, представляват вектори, които могат да експресират гени на вируса на СПИН (обикновено няколко на брой), кодиращи най-често продукцията на повърхностни протеини. Въведени като ваксина, те могат да стимулират анти-HIV имунен отговор. Най-често използвани вектори са *canarypox virus*, MVA (модифициран *vaccinia virus Ankara*), *adenovirus-5* и др. (Draper 2010: 62–73). Тази категория ваксини са по-широко изпробвани като профилактични. Като терапевтични ваксини те са малко на брой. Голямо клинично, плацебо контролирано проучване, II фаза, проведено при 65 HIV-1 позитивни и третирани с антиретровирусна терапия лица, имунизирани с рекомбинантна *canarypox* ваксина (vCP1452, ALVAC), показва негативен резултат. Установяват се по-високи нива на вирусна репликация при ваксинираните лица (Hoffmann 2008: 437–444).

Изключително интересни са експерименталните проучвания от Louis Picker и сътр. Авторите установяват, че цитомегаловирусен вектор, експресиращ гени на SIV, може да контролира успешно инфекция при маймуни (Hansen 2011: 523–527). Ефектът се дължи на необикновен и широкоспектърен SIV-специфичен имунен отговор на ефекторни мемори Т-клетки. Контрол на инфекцията е получен при половината от изследваните животни под формата на дълга протекция – повече от една година. Тези първи по рода си резултати показват, че ефекторните мемори Т-клетки могат да елиминират прогресивно всички заразени клетки, вкл. резервоарите на вируса в латентно инфектираните клетки (Hansen 2013: 100–104). Въз основа на получените резултати цитомегаловирусните вектори изглеждат перспективни за развитие и по отношение на вируса на СПИН.

Терапевтични ваксини, изградени на база нуклеинови киселини

ДНК ваксините също се развиват по отношение на терапевтичната имунизация при СПИН. В тази група се намира единствената терапевтична ваксина, прилагана при деца. PEDVAC trial е първото клинично педиатрично проучване, проведено с 20 деца (от 6 до 16 години), заразени по хоризонтален път (от своите майки) (Palma 2011: 6810–6816). Проучването е рандомизирано и плацебо контролирано. Децата, получаващи ретровирусна терапия, са имунизирани с ДНК ваксина, комбинация от седем плазмидни ДНК конструкта, кодиращи основни HIV-1 протеини (Env, Rev, Gag и RT). Ваксината се понася добре, а резултатите показват умерена имуногенност (Palma 2013: 799–857).

ПРОЕКТИ И ПЕРСПЕКТИВИ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНА ИМУНИЗАЦИЯ

Като цяло терапевтичните ваксини, разработвани досега, предизвикват слаб или субоптимален ефект. Много често те стимулират вече съществуващи клонове на Т-лимфоцити, които са се провалили в защитата от инфекцията – поради изчерпване на функцията им или поради изплъзване на вируса чрез мутации. За да са идеални, терапевтичните ваксини би трябвало да индуцират функционални CD8⁺ Т-лимфоцити, специфични за нови вирусни епитопи. В това отношение основа за бъдещи терапевтични ваксини могат да бъдат някои векторни рекомбинантни ваксини, разработени на базата на CMV (Hansen 2011: 523–527) или различни серотипове аденовируси (Adenovirus5, Adenovirus26), дали добър резултат като профилактични ваксини в последните две години (Baden 2013: 240–247; Baden 2014: 217).

Възлагат се надежди и по отношение на стратегия, която комбинира лекарствени препарати, активиращи латентните вируси в техните резервоари, с ваксина, стимулираща имуноен отговор (т.нар. стратегия “kick-kill”). В ход са две такива проучвания на биотехнологичната компания Bionor Pharma, където препаратът romidepsin реактивира латентните вируси, а ваксината Vacc-4x се предполага да стимулира имуноен отговор, допринасящ за тяхното унищожаване (Bionorpharma 2014). Резултатите се очакват през 2014 г.

Алтернативните пътища за имунизация (локална имунизация върху лигавиците) са обект на засилен интерес във ваксинологията. Логиката за търсене на такъв тип имунизация при СПИН е фактът, че вирусът преминава през лигавиците и бързо унищожават разположените там CD4⁺ Т-клетки. Самите лигавици стават резервоар за вируса на локално ниво. Развитието на ваксините може да бъде преориентирано към локална мукозна имунизация на чревния или гениталния тракт. През 2014 г. започва първото клинично проучване на нова ваксина, която е векторна, на база Sendai вирус. Вирусът е известен като безопасен за човека, но може да инфектира лигавицата на носа или гениталиите като вируса на СПИН. Предвижда се ваксината да се прилага локално, чрез капки в носа. Проучването стартира на територията на Африка и обхваща 64 здрави, неинфектирани доброволци, които ще бъдат проследявани в продължение на две години. Поради наличието на обща лигавична система очакванията са да се получи стимулация на локален имунитет на ниво генитална лигавица (Regina 2013). Към настоящия момент няма терапевтични ваксини, разработени за локално приложение при хора, но такава перспектива реално съществува.

Областта на HIV-1 ваксините претърпява истинско възраждане по повод на познанието относно антитела, които неутрализират повечето от циркулиращите HIV-1 щамове, т.нар. антитела с широк спектър на действие (Kwong 2013: 693–701). Нормално те се срещат само в 1% от заразената популация и се смятат за основна причина при тях инфекцията да персистира в продължение на много години, без вирусът да се активира. Днес се синтезират и нарастващ брой моно-

клонални антитела с широк спектър на действие, като техен основен прицел са повърхностни и консервативни епитопи на вируса. Потенциалът на HIV-специфичните широкоспектърни антитела предстои да бъде изследван. Познанието за естеството на тези антитела, за начина и условията, при които те се образуват, би осигурило основа за активна и пасивна имунизационна стратегия както за профилактиката, така и за терапията на инфекциите, предизвикани от вируса на СПИН.

В заключение, определено може да се каже, че бурното развитие на проучванията, отнасящи се до профилактичните и терапевтичните HIV-1 ваксини, ни приближава все повече към ефективно и окончателно решение на проблема СПИН.

ЛИТЕРАТУРА

- Arts EJ, DJ Hazuda. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012, 2, 4, a007161.
- Baden LR, SR Walsh, MS Seaman et al. *J Infect Dis*. 2013, 207, 2, 240–247.
- Baden LR, SR Walsh, MS Seaman et al. *J Infect Dis*. 2014 Apr 8. pii: jiu217. [Epub ahead of print.]
- Bionormpharma, Compani presentation, April 2014, <http://www.bionorpharma.com/filestore/>
- Check E. *Nature* 2003, 422, 6933: 650.
- Draper SJ, JL Heeney. *Nat Rev Microbiol*. 2010, 8, 1, 62–73.
- Esparza J. *Bull World Health Organ*. 2001;79, 12, 1133–1137.
- Esparza J. *Vaccines* 2013, 1, 4, 513–526.
- García F, N Climent, AC Guardo et al. *Sci Transl Med*. 2013, 5, 166, 166ra2.
- Hoffmann D., J Seebach., A Cosma. et al. *FASEB J*, 2008, 22, 437–444.
- Hansen SG, JC Ford, MS Lewis et al. *Nature*. 2011, 473, 7348, 523–527.
- Hansen SG, M Jr Piatak, AB Ventura et al. *Nature*. 2013, 502, 7469, 100–104.
- Jones T. *Curr Opin Invest Drugs*. 2010, 11, 964–970.
- Karasavvas N, E Billings, M Rao, et al. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012, 28, 11, 1444–1457.
- Koff WC, SF Berkley. *N Engl J Med*. 2010, 363, e7.
- Kwong PD, JR Mascola, GJ Nabel. *Nat Rev Immunol*. 2013, 13, 693–701.
- Merz B J. *Amer. Med. Assoc*. 1987, 258, 1433–1434.
- Palma P., ML Romiti., G Li Pira. et al. *Vaccine*. 2011, 29, 6810–6816.
- Palma P, ML Romiti, C Montesano et al. *PLoS One*. 2013, 8, 11, e79957.
- Pegu P, M Vaccari, S Gordon, et al. *J Virol*. 2013, 87, 3, 1708–1719.
- Pialoux G, RP Quercia, H Gahery et al. *Clin Vaccine Immunol*. 2008, 15, 3, 562–568.
- Pollard RB, JK Rockstroh, G Pantaleo et al. *Lancet Infect Dis*. 2014, 14, 4, 291–300.
- Rerks-Ngarm S, P Pitisuttithum, S Nitayaphan et al. *N Engl J Med*. 2009, 361, 23, 2209–2220.
- Regina McEnery. *VaxReort*, 2013, 11, 02, <http://www.vaxreport.org/Back-Issues/Pages/First-candidate-HIV-vaccine>
- Rojas Sánchez P, A Holguín. *J Antimicrob Chemother*. 2014, 69, 8, 2032–2042.
- Tadesse WT, AB Mekonnen, WH Tesfaye et al. *Pharmacol Toxicol*. 2014, 23, 15, 32.
- UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. http://www.wikiprogress.org/index.php?title=Global_Report:_UNAIDS_report
- Yates NL, HX Liao, Y Fong et al. *Sci Transl Med*. 2014, 6, 228, 228ra39.

Дата на постъпване: 23.07.2014 г.

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

ACUTE IATROGENIC POST PCI STANFORD TYPE A AORTIC DISSECTION

ROSEN RAZBOYNIKOV^{1*}, PLAMEN GATZOV², LUBOMIR SPASSOV¹

¹ Department of Cardio-Vascular Surgery, University Hospital “Lozenetz”, Sofia, Bulgaria

² Department of Cardiology, University Hospital “Lozenetz”, Sofia, Bulgaria

Росен Разбойников, Пламен Гацов, Любомир Спасов. ОСТРА ЯТРОГЕННА ДИСЕКАЦИЯ НА АОРТАТА STANFORD ТИП А ВСЛЕДСТВИЕ НА ПЕРКУТАННА КОРОНАРНА АНГИОГРАФИЯ

Острата дисекация на възходящата аорта като усложнение на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) е рядко и тежко протичащо усложнение. Ние представяме случай на 66-годишна жена, диагностицирана с остра дисекация на възходящата аорта Stanford тип А, началото на която е в хода на планова ПКИ. Диагнозата е потвърдена с ехокардиография и компютърна томография (КАТ), направена преди оперативната интервенция. При пациентката беше осъществено супракоронарно протезиране на възходящата аорта и болната беше изписана на десети следоперативен ден в добро състояние. Прегледът на литературата показва много малък брой на подобни усложнения.

Acute iatrogenic dissection of aorta is rare and potentially lethal complication post percutaneous coronary intervention (PCI) procedures. We report a 66-year-old female who was diagnosed with acute type Stanford type A aortic dissection immediately after completion of scheduled PCI procedure. Diagnosis was confirmed with computerized tomography and echocardiography before operation. The patient underwent supracoronary aortic replacement

* *For contact:* Rosen Razboynikov, MD, Department of Cardio-vascular Surgery, University Hospital “Lozenetz”, tel.:+359 (0) 2 9697 756; fax: +359 (0) 2 9607661-5; email: razboynikov@yahoo.com.

and after uneventful recovery was successfully discharged on tenth postoperative day. Literature review shows a few cases of PCI complicated with aortic dissection extending below renal arteries.

Key words: aortic dissection, PCI procedure, supracoronary aortic replacement

CASE REPORT

An otherwise healthy 66-years old female undergone scheduled left anterior descending artery stenting because of a significant lesion in the mid portion of the artery. At the end of the procedure acute dissection initially limited to the sinus of Valsalva (Fig. 1) and spread thereafter to the ascending aorta (Fig. 2) was noted. Left main coronary artery was then stented due to flow impairment and hemodynamic instability.

One hour later the patient was referred to our hospital for urgent operation. Preoperatively computerized tomography (CT) was performed, demonstrating acute Stanford type A aortic dissection with intimal tear at the left main ostium. (Fig. 3, 4).

There were no signs of hypo perfusion of the other organs, confirmed by CT scan. Emergent surgery was performed with femoral artery and bicaval cannulation for cardio pulmonary by-pass (CPB). Brief circulatory arrest was done at 25⁰ Celsius and aortic arch vessels were evaluated.

There were no macroscopic signs of aortic aneurism and histological study failed to show any signs of aortitis or cystic medial necrosis (Fig. 5). As no additional tears and lesions of the arch vessels were noted, supracoronary replacement of ascending aorta was performed. There were no bleeding and hemodynamic complications post CPB weaning, and afterwards during the patient recovery. On the 10th postoperative day she was discharged from the hospital in good condition.

DISCUSSION

Acute aortic dissection Stanford type A is well known reason for emergent operation. Most of iatrogenic aortic dissections usually occur when aorta is manipulated during surgery. Percutaneous interventions of coronary vessels complicated with acute aortic dissection are extremely rare. According to Leontiev (2012: 641–646) incidence of iatrogenic dissection is 0,06 % for cardiac surgery procedures and 0,01 % for cardiac catheterization procedures. Most of iatrogenic post catheterization dissections originate from the right coronary ostium. In our case dissection started from left main ostium. The probable mechanism is trauma from the tip of guiding catheter, and dissection created initially by contrast media injection. Stenting of the left main obviously did not cover entirely the

intimal tear and dissection propagated further. Iatrogenic dissection of aorta has been associated with high mortality and poor long-term survival (Jonker 2010: 2061–2066). There are reports addressing higher iatrogenic dissections during off-pump revascularization and associating this event with application of side-biting clamp (Chavanon 2001: 117–121; De Smet 2003: 315–317). Those types of complications could be generally decreased by using both internal thoracic arteries for revascularization. On the other hand dissection occurring during percutaneous intervention greatly reduces time for establishing diagnosis and commencing surgical repair. Dissection not always progresses to involvement of arch and descending aorta. Some authors recommend immediate repair in case the dissection extends more than 40 mm from coronary cusp (Dunning 2000: 387–393). If there are no signs of aortic regurgitation, pericardial tamponade, acute aortic regurgitation or myocardial infarction due to dissection, lesion could be sealed with prolonged balloon inflation or perfusion balloon (Po-Lin 2008: 164–168). Other option could be stent-graft implantation and full coverage of entry site. In our case there was prompt recognition of initiation of dissection and attempt for entry sealing with implantation of bare metal stent in left main coronary artery. Although the improvement of hemodynamic state of the patient, effective closure of coronary tear was not achieved. Presence of unhealed coronary tear led to progression of dissection to ascending aorta, arch and descending aorta. Advantageous in this case was call to surgery time less than 2 hours. Type of aortic repair is case-specific and depends on signs of malperfusion of internal organs.



Fig. 1. Initiation of the dissection limited to the sinus Valsalva



Fig. 2. Left main stenting and progression of dissection in antegrade direction to the ascending aorta

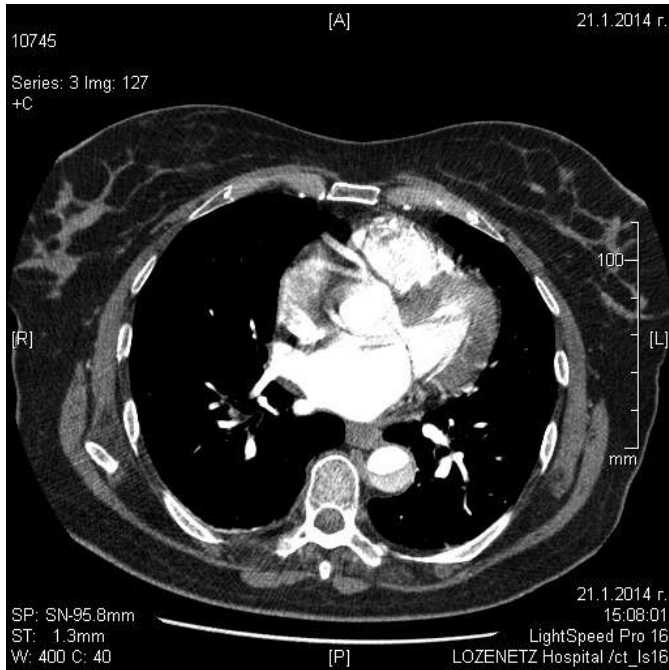


Fig. 3. CT scan showing the dissection to the descending aorta and origin of dissection from left main ostium

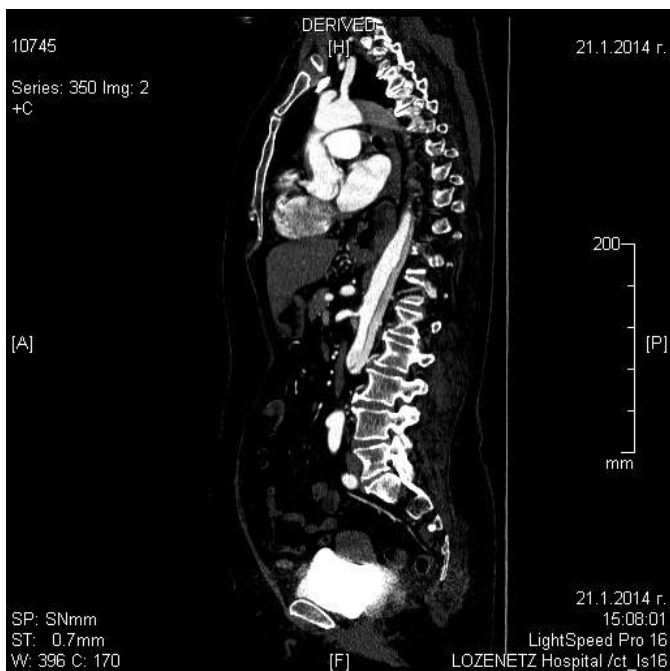


Fig 4. Hour and a half from dissection onset it extends below the renal arteries



Fig. 5. No macroscopic signs of aortic aneurism were found during surgical exploration

REFERENCES

- Chavanon O, M. Carrier, R. Cartier, Y. Hebert, M. Pellerin, P. Page, LP .Perrault. Increased incidence of acute ascending aortic dissection with off-pump aortocoronary bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2001, 71: 117–121.
- De Smet JM, C. Stefanidis. Acute aortic dissection after off-pump coronary artery surgery. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2003, 24: 315–317.
- Dunning DW, J. JKahn, E. Hawkings et al. Iatrogenic coronary artery dissection extending to and involving the aortic root. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000: 387–393.
- Jonker FH, FJ. Schlossser, JE. Indes, BE. Sumpio, DM Botta, FL. Moll et al. Management of type A aortic dissection: a meta –analysis of the literature. *Ann. Thoracic Surg* 2010, 89: 2061–2066.
- Leontiev S, MA. Borger, J. Legare, D. Merk, J. Hahn, J. Seeburger, S. Lehmann, F. Mohr. Iatrogenic type A aortic dissection during cardiac procedures: early and late outcome in 48 patients. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2012, 41: 641–646.
- Po-Lin L, T. Jui-Peng, W. Kuang-Te, S. Teh-Kuang, Y. Hung-I , H. Charles Jia-Yin. An experience of catheter-induced aortocoronary dissection complicated by subtle coronary perforation. *Acta Cardiol Sin* 2008, 24: 164–168.

Received: 18.06.2014

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

PHARMACOVIGILANCE SPONTANEOUS CASE REPORTING OF ANGIOEDEMA AFTER TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH ACE INHIBITOR

IVANKA ATANASOVA^{1*}, MINA VAPIREVA², DIMITER TERZIIVANOV³

¹ Pharmacology and Clinical Pharmacology unit, University Hospital “Lozenetz“, Faculty of Medicine, Sofia University “St. Kliment Ohridski”

² Undergraduate Medical Student, Faculty of Medicine, Sofia University “St. Kliment Ohridski”

³ Pharmacology and Clinical Pharmacology unit, University Hospital “Lozenetz“, Faculty of Medicine, Sofia University “St. Kliment Ohridski”

Иванка Атанасова, Мина Вапирева, Димитър Терзииванов. СПОНТАННО СЪОБЩЕНИЕ КАТО ФАРМАКОВИЖИЛАНС НАБЛЮДЕНИЕ НА АНГИОЕДЕМ СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ НА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ С АСЕ ИНХИБИТОР

Представено е спонтанно съобщение под формата на наблюдение на болна, лекувана с АСЕ инхибитор в продължение на 3 години и с данни за ангиоедем, който е сериозна нежелана лекарствена реакция и може да бъде потенциално опасна, наблюдавана и докладвана със сравнително ниска честота в общата популация. Дискутирани са различни рискови фактори, които тази пациентка има и са с висока степен на риск за развитие на ангиоедем при приложение на АСЕ инхибитори. Това налага преценката им при предписването на индивидуализирана терапия при болни с тези рискови фактори и антихипертензивна терапия с АСЕ инхибитори.

Ключови думи: АСЕ инхибитори, ангиоедем, нежелани лекарствени реакции, спонтанно съобщение

* *For contact:* Ivanka Atanasova, MD, PhD, Assoc. Prof. Faculty of Medicine, University Hospital “Lozenetz”, tel.: 00 359 2 9607 346; email: ivanka.atanasova@mail.bg

A pharmacovigilance case reporting on angioedema after treatment with ACE inhibitor was presented. ACE inhibitors related angioedema is serious and potentially fatal complication which is relatively rare in the general population. Different risk factors for increased incidence of angioedema were discussed as well as the importance of prompt drug cessation if angioedema occurs and heightened awareness in all clinicians who prescribe this group of drugs. The aim of the article is also to show the importance of pharmacovigilance surveillance through case reporting system.

Key words: ACE inhibitors, angioedema, adverse events, case report pharmacovigilance system

INTRODUCTION

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) are widespread therapeutic agents for the treatment of hypertension as well as for providing cardiovascular and renal protection in patients with heart failure, chronic kidney disease and at high risk of cardiovascular events.

Angioedema as side effect may be caused by different therapeutic agents, particularly aspirin and non-steroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs), ACEI, radio-contrast media, and certain antibiotics (Sarkar et al. 2006: 994–1003). Angioedema was defined as swelling of the lips, mouth, tongue or airway in patients receiving ACEI, where no other clinical cause was identifiable. Angioedema varies in severity. In its mildest form it may be manifested by a transient swelling of the lips, tongue or mouth. More serious cases however can cause acute respiratory distress by affecting the upper airway and larynx and can be fatal (Cicardi 1996: 1666–1667). Over the last several years the use of ACEI has increased enormously and it is currently estimated that more than 40 million people worldwide are receiving therapy with ACEI, which could lead to a greater prevalence of angioedema (Messerli 2000: 608–609). ACEI have long been recognized to cause angioedema, with reported incidence varying from 0.1% to 1% (Vleeming 1998: 171–188; Weber 2008: 1465–1467). Occurrence of angioedema has been reported with the use of all ACEI and it is considered a class-related side effect.

There are a variety of ways to measure the frequency of adverse events. One of the ways is to gather submitted reports by physicians in the community who observed episodes of angioedema in their patients. This method has drawbacks because such episodes, particularly if they are of short duration, may go unrecognized by the patient. Even when recognised, the patient may not connect the angioedema to the ACEI therapy and therefore not report to the physician. When physicians eventually diagnose angioedema, particularly if it is not sufficiently severe to warrant admission to a hospital, there may be a reluctance to report for the fear of being asked questions for additional information from the manufacturer of the drug and from the regulatory agency.

The importance of pharmacovigilance for safety monitoring of medicinal products is an essential element of the effective use of medicine and for high quality medical care (WHO 2002).

Spontaneous case reporting

A woman, 86 years of age, living at her home, presented to the emergency medical help (home visit) at 2 a.m. with difficulty breathing, tightness in the chest, feeling of swollen nose, tongue and throat, difficulty swallowing, dizziness, nausea, numbness in hands and feet, combined with oedema of the limbs. She said the same complaints presented for the first time approximately 6 months ago, but in much lower scale, they were transient and she did not seek medical attention. She said that recently these "episodes" became much more severe, presenting usually at night. The emergency physician applied 80 mg of methylprednisolone and advised the patient to do additional consultation for allergy to medications.

A couple of days later the same complaints were presented, but the overall status of the patient was significantly aggravated, since the patient was complaining of extreme weakness, difficulty breathing, nightmares and hallucinations, as well as difficulties urinating and defecating. Patient was in satisfactory general condition, adequate for time and space, unable to get out of bed due to severe fatigue, put in sitting position with the help of the physician, afebrile, tongue and visible mucosa were not visibly swollen, skin was pale and cold, BP was 120/80, heart pulse was regular, breathing was vesicular. The home visiting emergency physician applied 7 mg betamethasone and the patient was given cetirizine dihydrochloride 10 mg tablets for 10 days. The patient was advised to stop the blood pressure medications and to do additional consultation with cardiologist.

Medical history

3 weeks earlier the patient complained of weak pain in the right part of the back, which later spread to the entire back and the chest. The patient was taken for full medical examinations – abdominal echocardiography of liver, bile vesicle, pancreas, kidneys and bladder revealed no significant changes or neoplastic processes. Laboratory tests were normal. After consultation with neurosurgeon a diagnosis of neuralgia was confirmed and the following treatment was suggested: Diclofenac supp. 50 mg, Vitamins B complex tabl., Ketoprofen 2.5% gel local application. The patient reported increase of blood pressure due to the pain and related double increase in anti-hypertensive medication.

The patient's past medical history included retina degeneration, osteoporosis, scoliosis, onychomycosis and chronic bronchitis. At the age of 7 the patient suffered from pneumonia, at the age of 16 – of pleuritis. Also approximately 20 years ago she presented with allergic reaction to Indextol[®] pastae (Oleandomycine 5%, indometacine 5% and dexamethasone 1%) during dental procedure. The patient also reported of "allergic reaction" to (Dequaline 0,25 mg and Vitamin C 30 mg) Effisol[®]. She was hospitalized a total of 7 times:

- 3 years ago – severe hypertension episodes with BP 180/110. Treated with combination of antihypertensive medicaments, which were stopped later.

- 20 years ago – gynaecological surgery – prolapse.
- 25 years ago – melena – diagnosed with weak gastric vasculature. Treated with blood transfusion, iron and B12. The same problem presented at much lower scale 7 years ago, but she was treated at home after visit to the emergency room.
- 2 eye surgeries – cataract.
- 2 natural births.

Family history – father suffered of gastric cancer, son – of colon cancer.

Medication

The patient was taking the following regular medications:

- Lisinopril dihydrate 2.5 mg – for the past 3 years.
- Bisoprolol fumarate (2:1) 5 mg – ½ tabl. In the morning – for the past 3 years.
- Omeprasol 20 mg – 1 x 1 tabl.
- Paracetamol 500 mg – 1 x 1 tabl.
- Fenticonazole cream 2% – local application.

Additional consultations

After the second emergency visit due to difficulties breathing the following consultations were performed:

ENT – ENT physician rejected any ENT problem and administered Flixonase™ nasal spray 2 x 1 applications for relief of nose and throat symptoms.

Allergologist – Allergologist stated the presence of Rhinitis vasomotorica (Rhinitis of the old men), allergic reaction to Indextol and Efisol® and significant local reaction to insect bites. She suggested a chest x-ray in order to rule out any neoplastic processed in the mediastinum that might mimic the described symptoms. Chest x-ray was clear. The final conclusion was of side effect with non-allergic origin of the anti-hypertensive medicaments.

Cardiologist – ECG and echocardiography were performed. Heart failure and MI were ruled out, where only minor degenerative changes were noticed. ECG revealed atrial extrasystoles. Propafenon 0.150 mg, 2 x 1 tabl. were administered, as well as Magnesium aspartate 500 mg tabl., 2 x 1 tabl. The anti-hypertensive treatment was changed to Amlodipine 5 mg, 1 tabl per day. It is important to mention that Monoxidine and Rilmenidine were also tried as therapeutic option, but the patient experienced tightness in the chest 1 hour after administration.

Currently with Amlodipine treatment the patient has no more complaints like those described above, BP is controlled to 120/80.

Discussion

The mechanism of ACEI-associated angioedema is not known, although a plausible mechanism involves the vasoactive peptide bradykinin. The onset of angioedema is normally within the first week, although late onset angioedema may occur in up to 25% of cases (Israili 1992: 234–242; Gibbs 1999: 861–865). The normal presentation as well as recognized following years of asymptomatic therapy (Chin 1990: 312–313).

In addition to ACEI induced angioedema involving swelling of the lips, mouth, tongue and airways, edema of the skin, subcutaneous fat and viscera is also present, which may cause nausea, diarrhea and abdominal pain. ACEI should not be prescribed to patients who have a history of hereditary or acquired angioneurotic edema (Mullins et al. 1996: 319–321). The immediate discontinuation of ACEI following an episode of angioedema is mandatory, as a continued therapy dramatically increases the risk of recurrent angioedema with serious morbidity

The incidence of ACEI-related angioedema is about 3 times higher in blacks than in white subjects; 4-fold higher incidence among patients with a history of drug rash; a 1.5-fold higher incidence in patients older than 65 years; an almost 2-fold higher incidence in patients with seasonal allergies. It also has a 14-fold higher risk of occurrence in the first week of therapy (Morimoto 2004: 499–509; John 2005: 1637–1642).

In the presented case report the patient has some of the cited risk factors – old age (86 years) and also medical history of drug allergy and significant local reaction to insect bites. These factors increase the risk of incidence of angioedema as was cited by other authors. This was a cause to discontinue antihypertensive therapy with ACEI in the patient and manage the therapy with other blood lowering drugs.

We present such a case report to show that spontaneous reporting is the mainstay of pharmacovigilance passive surveillance and if it is supported with active surveillance programs for addressing serious safety concerns have had success in identifying and quantifying drug safety issues by using case control networks, hospital-based intensive monitoring systems, epidemiologic studies (WHO 2006: 55–59).

REFERENCES

- Cicardi M, A. Agostini. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1666–1667.
- Gibbs CR., G. Y. Lip, D. Beevers. Angioedema due to ACE inhibitors: increase risk in patients of African origin. *British J. Clin. Pharmacol.* 1999, 48: 861–865.
- Israili ZH, W. Dallas Hal. Cough and angioneurotic edema associated with ACE inhibitor therapy. *Ann. Int. Med.* 1992, 116: 234–242.

- John BK, JK. Harold, R. James, C. Thomas, K. Allen, C. Jonathan, T. Elliott: Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005, 165: 1637–1642.
- Kaplan AP, K. Joseph, M. Silverberg. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109: 195–209.
- Morimoto T, TK. Gandhi, JM. Fiskio *et al.* An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004, 10: 499–509.
- Nussberger J, M. Cugno, M. Cicardi. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* 2002, 347: 621–622.
- Sarkar P, G. Nicholson, G. Hall. Brief review: Angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Can J Anesth* 2006, 53: 994–1003.
- Sondhi D, M. Lippmann, G. Murali. Airway compromise due to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: clinical experience at a large community teaching hospital. *Chest* 2004, 126: 400–404.
- Vleeming W, JG. van Amsterdam, BH. Stricker, DJ de Wildt. ACE inhibitor-induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998, 18: 171–188.
- WHO The Safety of Medicines in public health programmes: pharmacovigilance as essential tool 2006: 55–59.

Received: 20.06.2014

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

АКАДЕМИЧНОТО ОБУЧЕНИЕ ПО ФАРМАКОЛОГИЯ В ПРЕХОДА КЪМ УЧЕНЕ ПРЕЗ ЦЕЛИЯ ЖИВОТ

ЧАВДАР КАТАНСКИ¹*, ИВАНКА АТАНАСОВА², ДИМИТЪР ТЕРЗИИВАНОВ²

¹ Департамент за информация и усъвършенстване на учители, СУ „Св. Климент Охридски“

² Фармакология и клинична фармакология, Университетска болница „Лозенец“, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

Студията представя изследване върху методологията, използвана в курсовете за обучение по фармакология за медици и фармацевти. Все още те се провеждат с традиционни форми, методи и средства, с акцент върху аудиторното учене и компетентността на преподавателя да трансферира учебното съдържание към студентите, поемайки пълната отговорност за качеството на обучението. В съответствие с модерната парадигма на образованието (Ученето през целия живот) акцентът в академичното обучение следва да се пренасочи към споделяне на отговорността за качеството на обучението между преподавателя и студентите, използване на интерактивни форми, методи и средства за аудиторно и извънаудиторно преподаване, компетентност на студентите за самостоятелно конструиране на знанието, както и развитие на техните умения и мотивация за продължаващо образование.

Представена е авторска теза, базирана на резултатите от компаративен литературен анализ, наблюдения и анкетни проучвания, че оптимален за организиране и провеждане на курсовете по фармакология е хибридният подход, който комбинира възможностите на дистанционното електронно обучение с положителните характеристики на класическото академично преподаване и учене. Спецификата на подхода HLBT е използването на Университетската библиотека като медиатор на електронно учене и нетрадиционно място за

* *За контакти:* д-р Чавдар Катански, доцент по управление на образованието, Департамент за информация и усъвършенстване на учители, СУ „Св. Климент Охридски“, бул. Цар Борис 224, София 1619, България, email: chavdar_katansky@abv.bg

преподаване. В рамките на изследователски проект са предвидени подготвянето на специален учебен ресурс (модул) и неговото експериментално прилагане. Проектът получи много висока оценка от национални оценители и очаква финансова подкрепа от Фонд „Научни изследвания“.

Chavdar Katansky, Ivanka Atanasova, Dimiter Terziivanov. ACADEMICAL TRAINING ON PHARMACOLOGY IN THE LIFE-LONG LEARNING TRANSITION

Paper presents a research over the methodology, used for pharmacology training in the University of Sofia in courses for students in medicines and pharmacy. These courses are still implementing with traditional forms, methods and tools, with accent over in-class teaching and the trainer competence to transfer the learning content to the students, fully taking personal responsibility about the training quality. In accordance with the modern paradigm of education (Life-long Learning) the accent in the academic training has to be replaced to the responsibility allotment about the training quality between trainer and students, use of interactive forms, methods and tools for in- and out-class teaching, students competence for self constructing of knowledge, also development of their skills and motivation for continuing education.

Authors thesis is presented, which is based on the results of the comparative literature analyzes, observations and surveys (questionnaires), that optimal for pharmacology courses is the hybrid approach, who combines the possibilities of the distance e-learning with the positive characteristics of the classic academic teaching and learning. The specificity in the approach Hybrid Library Based Training (HLBT) is using the university library as e-learning mediator and untraditional place for teaching. It is provided development of an special training resource module and its experimental implementation in framework of a research project. The project has received a very high evaluation from national assessors, and is in a waiting for financial support from Bulgarian Science Found.

Key words: training on pharmacology, training methodology, hybrid training (blended learning), lifelong learning, basic education, continuing education

УВОД

Изследванията и разработките върху методиката на обучението в университетите, академичното преподаване и учебната работа на студентите у нас са доста по-малко в сравнение с тези, занимаващи се с училищното обучение, с учителската дейност и ученето в различните видове училища. А визираните изследователски проблеми са също важни и значими, те заслужават по-голям изследователски интерес. Българското висше образование трябва да се развива в методическо отношение, използваните форми, методи и средства на обучението – да се привеждат в съответствие с динамиката на промените в живота, да отговарят на новите потребности и изисквания. С методиката на своето обучение университетите следва да изграждат студентите като професионалисти, които са подготвени и мотивирани както за упражняване на професия, така и за повишаване на професионалната квалификация и за учене през целия живот.

От средата на 90-те години на ХХ в. парадигмата за учене през целия живот е позната и у нас. Макар и със значително закъснение от другите страни –

членки и партньори на ЕС, през периода 2007–2008 г. беше разработена и приета национална стратегия за ученето през целия живот. Тя засяга и развитието на висшето образование, неговото успешно вписване в този преход. В нея се предвиждат „насърчаване и усъвършенстване на *дистанционната форма на обучение при използване на съвременни информационни и комуникационни технологии*“¹, т.е. иновиране на университетските методики за обучение. Отчитайки тези обстоятелства, авторите на студията проведоха изследване, подготвящо осъществяването на цялостен научен *проект за иновиране на методиката*, използвана в курса по фармакология в Медицинския факултет на Софийския университет „Св. Климент Охридски“.

В съответствие с цитирания по-горе текст от националната стратегия за учене през целия живот сега в повечето университетски проекти за иновиране на методиката се залага на възможностите, предоставяни от системите за дистанционно и електронно обучение (*distance e-learning*). Дистанционните и електронните форми се разглеждат като своеобразна панацея за развитие, като алтернативи на традиционното академично обучение. Авторите на тази студия застъпват по-различна позиция. Те смятат, че традиционната система на обучение в университетите има своите доказани качества и не бива да се отрича. Много по-сполучливо е новите възможности за преподаване на дисциплината и за акцентирание върху логистиката и управлението на учебната работа, както и за автономно учене на студентите *да се впишат в академичната традиция*. Така ще могат да се използват позитивните качества на трите системи (за традиционно, електронно и дистанционно обучение) и съответно да се минимизират техни недостатъци. Възможен ли е такъв подход?

Отговор на този въпрос вече е даден. Значителен потенциал за успешно съчетаване на позитивите и минимизиране на недостатъците на системите на обучение притежава т.нар. хибридно (комбинирано, смесено) обучение (*hybrid, blended, mixed-mode learning*). То представлява ефективна комбинация от различни методи за доставяне на учебно съдържание и модели (стилове) на преподаване и учене. Прилага се в много варианти във висшето образование от водещи европейски и американски университети. Проведени в тях изследвания доказват качество, ефективност и висока степен на удовлетвореност на студентите, обучавани по този начин (Павлова 2011).

У нас хибридно обучение също е познато. Провеждани са изследвания, но все още не се прилага системно, а в някои области на медицинското образование, вкл. във фармакологията, изобщо не е изследвано. Така че използването на хибридно обучение е безспорно нещо *ново, то е различно от досега познатото и използвано* в академичния курс по фармакология. Съобразно утвърденото разбиране за педагогическа иновация (Попов и др. 2010: 141) е необходимо да се докаже, че при хибридно обучение се постигат

¹ Национална стратегия за учене през целия живот (УЦЖ) за периода 2008–2013 година. http://Strategy_04_11_2007_pr.pdf, с. 12.

по-високи резултати в сравнение с използваната сега *традиционна методика на обучение*. А това е въпрос на мащабно изследване, което е предвидено да се осъществи с подготовения от нас изследователски проект. Проектната визия предвижда за иновиране на обучението по фармакология да се използва специфичен хибриден подход, разработен от ръководителя на проекта. Елементи от този подход вече се прилагат в негови курсове в Университета (Катански 2011; Katansky 2013).

В съдържанието на студията се анализират резултатите от осъществените от екипа предпроектни проучвания върху парадигмата за учене през целия живот и нейното значение за развитието на висшето образование, потребността от иновиране на методиката на академичното обучение, възможностите на хибридният подход за задоволяване на тази потребност, както и се представя концептуална визия за апробиране на избрания вариант – Hybrid Library Based Training (HLBT), в курсовете по фармакология за медици и фармацевти.

ПАРАДИГМАТА ЗА УЧЕНЕ ПРЕЗ ЦЕЛИЯ ЖИВОТ

Съвременното образование вече се развива под влиянието на нова парадигма, която съответства на настъпилите през 90-те години на XX в. радикални промени в социално-икономическите условия в Европа и света – глобализация, основана на знанията по икономика, учещо общество и др. Тази парадигма се нарича Lifelong learning (учене през целия живот). Нейното популяризиране и утвърждаване (вкл. във висшето образование) започнаха с обявяването от ЕК на 1996 г. за *Европейска година на ученето през целия живот*. Интересът към същността и бъдещата роля на парадигмата „Учение през целия живот“ за социално-икономическото развитие стремително нарастваше. През 1997 г. понятието Lifelong learning беше включено в официалната терминология на ЕС². В специалния Меморандум на Европейската комисия от края на 2000 г. за изграждане на образа на ученето през целия живот беше използвана метафората *общ образователен чадър*, под който се подслоняват всички процеси на формално, неформално и информално образование на хората³. Тези процеси бяха разгледани в два аспекта – като протичащи през целия живот и във всички сфери на социалната практика. Ето защо наред с основното понятие Lifelong learning меморандумът лансира тогава и допълнителното понятие Lifewide learning (учене в цялостния обхват на живота). В Комюникето на Комисията „Да направим реалност европейското пространство за учене през целия живот“ от 2001 г.⁴ с пълно основание двете понятия

² Glossary of Labor Market Terms and Standards and Curriculum Development Terms. European Training Foundation, Turin, 1997.

³ A Memorandum on Lifelong Learning, Brussels, (2000). <http://ec.europa.eu/education/policies/life/memoen.pdf>

⁴ Making a European Area of Lifelong Learning a Reality, Brussels, 2001 http://ec.europa.eu/education/policies/life/communication/com_en.pdf

бяха обединени и се даде следната дефиниция: учене през целия живот е „всяка учебна дейност, предприета през целия живот с цел повишаване на знанията, уменията и способностите в лична, гражданска и социална перспектива и/или в перспектива, свързана с наемането на работа“. Дълго време на тези документи в България не се обръщаше никакво внимание (Катански 2003), въпреки че като кандидатка за членство в ЕС страната ни трябваше да участва в европейската инициатива и съответно да възприеме новата образователна категория и свързаните с нея други понятия от съвременната терминология на образованието: базисно образование, продължаващо образование и обучение, формално, неформално и информално учене и др. В по-късни официални документи на ЕС се появиха множество варианти на дефиниране на ученето през целия живот. В документацията на най-голямата образователна програма – „Lifelong Learning Program“, която стартира официално в годината на присъединяването на България към Общността (2007), както и в българската стратегия, приета през следващата година, ученето през целия живот се представя като процес на непрекъснато преднамерено придобиване на знания и умения чрез формално и неформално обучение и учене и чрез самостоятелно учене.

Авторите на студията възприемат понятието „учене през целия живот“ в цялостното му смислово значение като *парадигма*, насочваща развитието на образованието към нова *система*, която ще осигури цялостен доживотен *процес* на формално, неформално и/или информално (самостоятелно) учене във всяка човешка възраст (предучилищна, училищна, трудова и следпензионна), както и учене във всички области, където съответният човек реализира своите интереси и дейности (Катански 2008). Следователно по своята същност ученето през целия живот е както образователна парадигма и нова система, така и перманентен процес за овладяване и надграждане на общообразователната подготовка, на професионалната квалификация и на основните умения, които са необходими за живота на всеки човек. Този процес протича в два основни етапа:

■ Първият етап обхваща *базисното образование* (basic education). Много често в преводи и в български източници той се определя като етап на основното образование. Това е неправилно, тъй като терминът „основно образование“ има общоустановен смисъл у нас като обозначаващ първата степен на училищното обучение. А в този случай се има предвид овладяването от младите хора (ученици и студенти) на общообразователна и професионална подготовка, на познания, умения и компетентности, които създават своеобразна основа (база) за техния бъдещ живот (Катански 2008). Последният компонент на тази база (основните умения) се разграничава условно на традиционни умения (четене, писане, боравене с числа и социални умения) и нови умения (за използване на информационните и комуникационните технологии, екипни, предприемачески, чуждоезикови умения, умения за учене и т.н.). В зависимост от способностите, от положените усилия и от други условия до

началото на своя активен и самостоятелен живот като възрастен всеки млад човек постига различно ниво на образованост (основно, средно или висше), на професионална подготвеност (квалификация) и на владеене на основните умения. Ето защо понятието „базисно образование“ не може да се свързва с определена степен на образователната система, както и със задължителната възраст за посещаване на училище, както се нарича (все още) у нас задължителното образование (compulsory education). Базисното образование е отражение на индивидуално постигнатата общообразователна, професионално-квалификационна и друга компетентност, с която всеки млад човек встъпва на пазара на труда и започва своя живот като възрастен (зряла личност).

■ Вторият етап на ученето през целия живот е *продължаващото образование* (continuing education). То се реализира от вече възрастния човек на основата на постигнатата с обучението в неговите младежки години степен на образователна и професионално-квалификационна подготовка (Катански 2008). Възобновеният образователен процес обслужва конкретните потребности и изисквания, произтичащи от упражняваната професионално-трудова дейност, от субективните стремежи, но и от обективните условия и възможности в живота на всеки човек. Този процес представлява конгломерат от надграждане, повишаване, разширяване и усъвършенстване на общообразователната и професионалната подготовка и на основните умения на възрастните, тяхната промяна при необходимост, както и компенсиране на дефицитите на базисното образование.

В качеството си на парадигма ученето през целия живот изисква трансформиране на сегашните университети в многоцелеви образователни центрове с богати учебни ресурси, достъпни за желаещите да учат хора. Това означава организацията, съдържанието и методиката на обучението да се свържат с новите информационно-комуникационни технологии (ИКТ), да се развият предимно електронни форми на обучение, които да разширяват стремително своя обхват. Университетите следва да организират своята дейност така, че техните учебни ресурси да са на разположение за обучаваните 24 часа в денонощието, 7 дни в седмицата. Става дума за осигуряване на условия за учене на студентите както *на традиционни места* – в университетските аудитории и читалните на университетската библиотека или в дома, така и *на нетрадиционни места* – по време на пътуване (т.нар. Mobile learning), в служебни офиси (когато работят и учат), в здравно заведение (ако са в процес на лечение) и т.н. Смята се, че разнообразяването на форматите, в които се предоставя университетското (и училищното) образование, ще бъде основна и устойчива тенденция в развитието на системата на ученето през целия живот (Катански 2005).

НОВИЯТ ДИДАКТИЧЕСКИ СТАТУТ НА УЧЕНОТО И ПРЕПОДАВАНЕТО

Основно изискване на разгледаната в предишната част образователна парадигма е *ученето недвусмислено да се легитимира като основна дейност* в академичния тип обучение, като дейност, която е с определяща значимост за неговата успешност, качество и ефективност. Какво е значението на този въпрос? Той има своя история, свързана с възникването на формалното образование, на съвременната училищна институция и развитието на теорията на обучението за деца, т.е. на *класическата дидактика*. Освен като наука нейният създател – Ян Амос Коменски, я разглежда и като изкуство човек да обучава и възпитава други хора. Още тогава обаче (XVII в.) той използва и един друг термин – „матетика“, като обозначение за изкуството човек сам да се обучава, възпитава и образова (Петров 2001: 31). Разделянето на матетиката от дидактиката е довело впоследствие до абсолютизиране на ролята на преподаването и съответно до подценяване (в различна степен) на ученето в теорията и практиката на училищното обучение. Още през първата половина на XX в. т.нар. *реформаторска педагогика* (и дидактика) застъпва виждането, че това положение не е естествено. Един от нейните основни представители – Петер Петерсен, с основание отбелязва: „И в най-изчерпателния списък за писаното и издаденото от Хербарт (класик на немската дидактика – бел. а.) думата учене въобще липсва... В традиционната дидактика всичко се върти около изкуството за *преподаване*, което ще рече – около упражняваната от учителя дейност през време на учебните часове. В това училище на учителя ученето на учениците е един по своята същина пасивен процес, чийто резултат зависи от дидактическата обработка, правена от учителя“ (Чакъров 1941 :5). Реформаторите поставят акцент върху „активната ученикова дейност“ и „истинското съдействане при преподаването и ученето“, което на съвременния език на дидактиката означава „активната роля на обучаваните“ и „взаимодействие и синергия на ученето с преподаването“. Обосноваването на значимостта на учебната дейност (ученето) в процеса на обучението от реформаторската педагогика дава импулс за възникване на реформаторски практики, в които не учителят, а ученикът се разглежда като своеобразен център на обучението. По различни причини обаче тези идеи и пилотни образователни практики не успяват да се наложат. Чак през втората половина на XX и началото на XXI в. в европейски и световен план се утвърждава окончателно ново (различно от класическото) разбиране за обучението като теория и практика. Съвременната (новата) дидактика вече не се ограничава само в рамките на училищното образование (т.е. формалното обучение). Тя навлиза в неформалното обучение (на възрастни), в предучилищното възпитание и образование, както и в образованието, осъществявано в следпензионна възраст. Предмет на тази антропологическа по своя характер дидактика са всички процеси на учене и обучение, протичащи през отделните етапи от човешкия жи-

вот – от раждането до смъртта. В този много по-широк дидактически предмет се включват и неинституционалното (информално) обучение и учене, чиято значимост видимо нараства и ще продължи да расте в условията на учене през целия живот. Друго важно изискване на новата парадигма на образованието е, че трите вида учене (формално, неформално и информално) е необходимо да се равнопоставят по отношение на правата на учещите за ползване на учебни ресурси, на стипендии и отпуски, както и на възможностите за валидиране (оценяване и признаване) на резултатите от учебната дейност. Изискват се също въвеждане на *портфолиа на ученето*, поемане на отговорност от обучаваните за ролята, която изпълняват в процеса на обучението, и др. Модерната дидактика утвърждава разбирането, че *ученето е основа* на образователните практики, а училищната институция, класно-урочната системна организация, учебната документация, учебниците и учебните помагала, както и самата преподавателска дейност имат значение в качеството си на *фактори, които помагат на хората да учат успешно*. Следователно те могат да се разглеждат като елементи на необходимата за ученето т.нар. *подкрепяща учебна среда*. В такава среда може успешно да се инициира, поддържа, коригира и насърчава учебната дейност, да се насочва нейното развитие в желаната насока, да се създава мотивация за учене и постигат качествени учебни резултати.

В парадигмата за учене през целия живот преподаването се разглежда и като „преминаващо“ (с помощта на новите ИКТ) извън стените на аудиториите и лабораториите на университетите. Неговото благотворно въздействие ще може да достига до желаещите да учат там, където се намират, във време, което е удобно за тях, по начин, който съответства на техните предпочитания и възможности (Катански 2011: 158).

Прилагането на учене през целия живот изисква използването на нови методики, т.е. то е свързано с цялостна *иновация на преподаването и ученето*, както и с *тяхното свързване в ефективно и насочено към задоволяване на потребностите обучение*. В тази връзка възникна и идеята за развитие на т.нар. нетрадиционни места на преподаване (Катански 2011; Katansky 2012), като в частност вниманието беше насочено към създаване на възможности за методическа подкрепа (*за логистиране и управление*) на извънаудиторното учене, което студентите осъществяват в университетската библиотека. Засега в университетската библиотека студентите разчитат на предварително дадените от преподавателя (по време на лекциите и упражненията) указания и задачи, на консултиране от страна на библиотечните служители и на собствените си способности да управляват успешно своето учене. В много случаи обаче това не е достатъчно и резултатите от различните форми на контрол и изпитите потвърждават необходимостта от много по-систематизирано преподавателско въздействие, от логистика и управление на провежданата в университетската библиотека учебна дейност. Един от основните въпроси, които се изясняват

в следващите части от съдържанието, е как в партньорство с библиотеката преподавателят може да създаде условия за структурирано и успешно извънаудиторно учене на студентите.

НОВАТА МИСИЯ НА УНИВЕРСИТЕТСКАТА БИБЛИОТЕКА

През 2009 г. в Централната библиотека на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ беше въведена нова библиотечно-информационна система, базирана на софтуерната платформа ALEPH 500. Тя предоставя условия, които са необходими за управлението на една свръхмодерна библиотека, и е продукт на водещата световна фирма Ex Libris. Потребители на нейните услуги са: Библиотеката на Американския конгрес, Британската библиотека, Оксфордската библиотека и други световноизвестни и признати библиотеки. Интегрираната библиотечна система ALEPH предоставя на ползващите я университетски, изследователски и национални библиотеки съвременни, потребителски ориентирани решения и средства, които им помагат да се справят с непрекъснато нарастващите информационни изисквания на съвременния свят. Тя ще помогне да се ускори процесът на интеграция и изграждане на своеобразен виртуален мост към знанието (Цанкова 2010).

С прилагането на новата система и нейните разнообразни опции и модули на ползване стана възможно традиционната библиотечна функция за предоставяне на информация на студентите и специалистите и за подпомагане на тяхното учене и подготовка за различни изпити да се изпълнява по адекватен на съвременните условия, иновационен начин. Всички информационни и логистични дейности на библиотеката се осъществяват чрез дигиталните технологии, с акцент върху възможностите за самостоятелно действие на клиентите, за най-пълно задоволяване на техните потребности, индивидуални интереси и предпочитания. Търсенето на необходима литература и учебната работа в библиотеката могат да се осъществяват както в читалните, така и от разстояние – практически от всяко място, където читателите имат достъп до интернет. Преодоляват се съществуващите ограничения при ползването на библиотечните услуги по традиционния начин, произтичащи от работно време на библиотеката, капацитет от места за читатели, локализация на библиотечните филиали, годишни отпуски, ремонти, инвентаризации и др. Така библиотеката на университета започва да се вписва по-успешно в съвременните условия на висшето образование и в новата информационна социална среда, постепенно се повишава ефективността на нейната дейност. Чрез новата система клиентите вече могат да ползват библиотечните информационни фондове по два начина: *непосредствено в библиотеката*, през работното време на библиотечните читални, и *дистанционно чрез интернет*, независимо от мястото, където те се намират, и времето, практически 7 дни в седмицата, 24 часа в денонощието. Безспорно втората възможност е по-удобна за студен-

тите, особено за заочните студенти, както и за специализантите (възрастни), участващи в курсове за следдипломна квалификация (СДК).

Новата библиотечно-информационна система създава и иновативни възможности за университетските преподаватели да предоставят разнообразна учебна информация за предлаганите от тях академични курсове. За тази цел те трябва да регистрират своите курсове в системата и да ги попълват със създадените от тях различни информационни източници (дигитални и дигитализирани учебни и методически материали) – списъци на задължителната и препоръчителната литература, текстове на учебници и учебни пособия или на части от тях, различни видове публикации и др. Тези информационни, методически и учебни ресурси се включват като самостоятелна база данни за съответните курсове, която, както се каза, е практически достъпна за дистанционно ползване от курсистите чрез интернет по всяко време на денонощието, седем дни в седмицата. На практика по този начин се създадоха някои необходими условия за подкрепа на извънаудиторното учене, които обаче не бяха достатъчни, за да се осъществи и своеобразен трансфер (*пренасяне*) на преподаването от аудиторията в пространството на библиотеката. Целта беше да се осигури (чрез библиотечния сайт и електронните каталози) достъп на студентите до специално подготвен от преподавателя учебен ресурс от дигитални и дигитализирани учебно-методически материали, позволяващ осъществяване на e-teaching (*електронно преподаване*). В това по-особено преподаване доминират функциите на логистика и управление на извънаудиторното учене на студентите (Катански 2011; Katansky 2012).

На организираната в Университета (на 18.05.2011 г.) кръгла маса „Университетските библиотеки и електронното обучение – добри университетски практики“ се разгледаха развитието на библиотечната логистика и използването на новите ИКТ в контекста на националната стратегия за учене през целия живот. Специално внимание се обърна на необходимостта от повече изследвания на новите възможности, които се създават за академичното преподаване, както и за мотивирането на преподавателите за тяхното оползотворяване. Издигна се концепцията за *нова мисия* на университетската библиотека *като нетрадиционно място за преподаване* в рамките на хибридно обучение, което би могло да се осъществява и на двата основни етапа на учене през целия живот – в базисното академично образование и в продължаващото обучение и квалификация.

Тази концептуална визия (Катански 2012) беше предложена на титулярите на курсовете по фармакология за медици и фармацевти в СУ „Св. Климент Охридски“. Тя беше възприета от преподавателите като основа за разработване и прилагане на хибриден подход, предназначен за иновиране на методиката на провежданото обучение.

АКТУАЛНО СЪСТОЯНИЕ НА МЕТОДИКАТА НА ОБУЧЕНИЕТО В КУРСОВЕТЕ ПО ФАРМАКОЛОГИЯ

Съвременната практика на фармакологията се развива непрекъснато, обогатява се с нови лекарства и механизми на действие, задълбочават се в детайли характеристиките на цели фармакологични класове и отделни представители на клетъчно, субклетъчно и геномно ниво. При тези условия нейното преподаване като дисциплина в медицинските университети в България и по света също се развива динамично (Терзииванов 2011). Освен това следва да се има предвид, че когато фармакологията се преподава на студентите по медицина и по фармация, е необходим както клиничен поглед върху фармакологичната материя, така и акцент върху усложняващите се взаимоотношения лекарство–болен. Основната цел на провежданите курсове в Медицинския факултет, както и на курсовете във Факултета по химия и фармация на Софийския университет „Св. Климент Охридски“, е студентите да усвоят фармакологични знания за лекарствата и да възприемат обучението по предмета като начало на непрекъснат процес (учене през целия живот), който не свършва с края на академичния курс и с успешното полагане на изпита. Успехът на лечението на болните се основава на непрекъснатото поддържане на активни и качествени фармакологични познания и студентите следва да са подготвени за продължаващо образование, за обучение и самообучение. Академичният курс по фармакология вече се разглежда като част от холистичен учебен процес, осъществяван през целия живот. Освен необходимия обем от познания и умения той следва да развива у студентите и една по-особена компетентност – за успешна аудиторна и извънаудиторна учебна работа, вкл. в университетската библиотека.

Трябва да се има предвид, че диапазонът от възрасти в студентския контингент е значителен – от 18–20 до 25 и повече години. Това са лица с различен опит, култура, убеждения, интереси и манталитет, развити в различна степен личности, те не са хомогенна група. Различни са техният опит, подготвеност и мотивация за учене. Повечето нови студенти (като бивши ученици) все още не са готови за преход към академичен тип обучение. Те не са се разделили със спомените си за своята учебна дейност в училището, където учителят е център на обучението, пренасящ учебното съдържание към учениците и съответно носещ основната отговорност за постигнатите резултати и тяхното качество. В университета преподавателят възприема нови роли – *медиатор* (посредник между знанието и обучаваните), *аниматор* (организатор на условия за конструктивно самостоятелно учене на студентите), *фасилитатор* (създаващ мотивация, допълнителни условия и предпоставки за успешно учене) и *модератор* (регулиращ и ръководещ ученето). Отчитането на тези нови роли иновира преподаването, утвърждава модерен академичен стил, с акцентирание върху уменията на преподавателя за логистика и

управление на учебната работа на студентите, осъществявана като успешно и автономно (еманципирано) учене. При тези условия отговорността за резултатите и за качеството на обучението е логично да се споделя между студентите и преподавателя. Това обстоятелство трябва да бъде добре осъзнато и осмислено и студентите да преодолеят стереотипите на ученическото поведение и учене. Необходими са ясно изразени лична ангажираност, организираност и дисциплинираност, настойчивост, предприемчивост, инициативност и други качества.

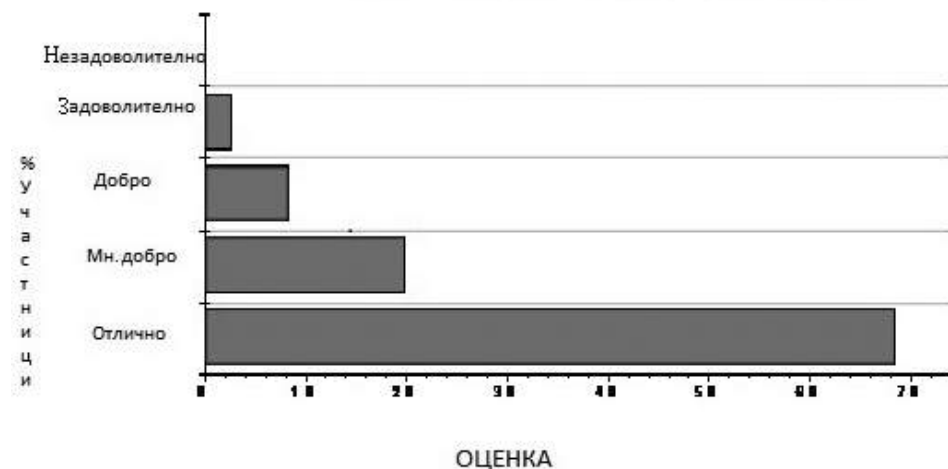
Макар на пръв поглед учебният режим в университета да изглежда по-либерален и да липсват някои атрибути на училищната дисциплина, свързани с униформено облекло, задължително посещаване на лекции и др., в действителност изискванията към студентите са много по-високи от тези към учениците в училище. За да им отговорят адекватно през целия период на следването, те трябва да полагат усилия, да проявяват внимание в аудиторната учебна дейност и съответно да отделят повече време за извънаудиторно учене и подготовка. Този въпрос е свързан и с методиката, която се прилага за организиране и провеждане на академичното обучение. Методиката, която все още се използва в курсовете по фармакология, се доближава до училищната организация и преподаване. Тя поставя акцент върху компетенцията на преподавателя да трансферира учебното съдържание към обучаваните и върху неговата персонална отговорност за качеството на обучението. Прилаганите за реализиране на това (предимно аудиторно) преподаване класически форми, методи и средства вече не отговарят на съвременната концепция за образованието като учене през целия живот. Тези констатации бяха направени след проведеното доброволно анкетно проучване сред студенти по медицина, явили се на изпит по фармакология през учебната 2010/2011 г. (Atanasova & Terziivanov 2011).

Подреждането на темите на лекциите и упражненията е от критично значение, за да се разбере логиката на преподаваната материя, и представлява „тясното място“ при изграждането на логически връзки между отделните фармако-терапевтични групи. От това, доколко студентите ще възприемат логиката на подреждане на темите на лекциите и упражненията, зависи и доколко успешно ще може да надграждат всяка нова информация, получена от следващата лекция, съответно упражнение. Основната цел на проведената през 2011 г. (след приключване на изпита) анонимна анкета беше да се провери дали подходящо е бил структуриран и подбран преподаваният на студентите материал по фармакология, както и да се получи достатъчно информативен профил на студентските мотивационни фактори и ролята на преподавателя в този процес.

Анализът и познаването на определящите характеристики предоставят методичен инструментариум, с който да оперира преподаването по клинична фармакология. Целта е да се осигурят достатъчно сигурно продължение

и задълбочаване на студентските познания за рационално и с минимизиран риск използване на лекарствата, което аксиоматично изисква предварителна основа от добри фармакологични знания. На фиг. 1 е представено графично изражение на получените от анкетата резултати.

Ясно проличава високата разделителна способност на студентската оценъчна скала. Получените резултати за отделните оценители се различават в пъти – от около 3,5 пъти между „отлична“ и „много добра“, до 3 пъти между „добра“ и „задоволителна“.



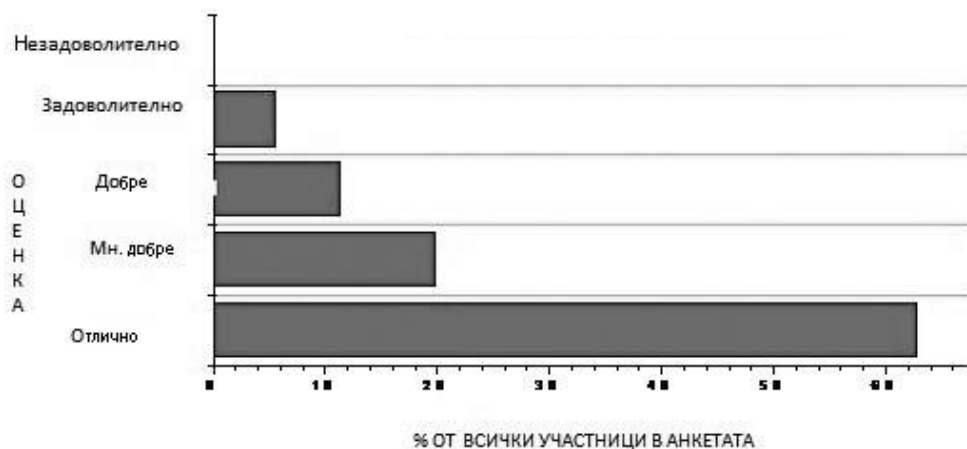
Фиг. 1. Оценка на тематичния план на лекциите и упражненията

Дали и доколко преподавателят ще успее да привлече и задържи вниманието на студентите, определят активното и пасивното възприемане на предлаганата от лекцията информация. Различни проучвания показват, че активното възприемане на информация по време на лекция трае около 10 минути. След това настъпва пасивното внимание, чиято дълготрайност е индивидуална. След определен период от време може отново да се включи активното внимание със своите 3 характеристики: *устойчивост, превключваемост и обемност (обхват)*. Начинът, по който се представя лекцията, може да контролира всяка една от тези 3 характеристики и да спомогне особено *същностната* информация от лекцията да бъде разбрана и усвоена още по време на самата лекция.

От фиг. 2 може да се установи, че студентите имат добре развита оценъчна скала, но показват затруднение в по-категоричното разграничаване на „доброто“ от „много доброто“ представяне. Това беше очаквана и обсъждана възможност при съставяне на въпросника, като се има предвид самата специфика на аудио-визуалното възприятие. Лекцията предоставя на сту-

дентите съвсем нови за тях знания и те трудно могат да разграничат дали и доколко удачно и адекватно фигурите, таблиците и текстът акцентират на и отразяват относителната тежест и значимост на отделните теми в контекста на цялата лекция.

Беше важно да се установи кой дизайн на упражненията студентите ще предпочетат, използвайки за критерий получените знания, както и колко лесно/трудно са ги усвоили по време на упражненията.



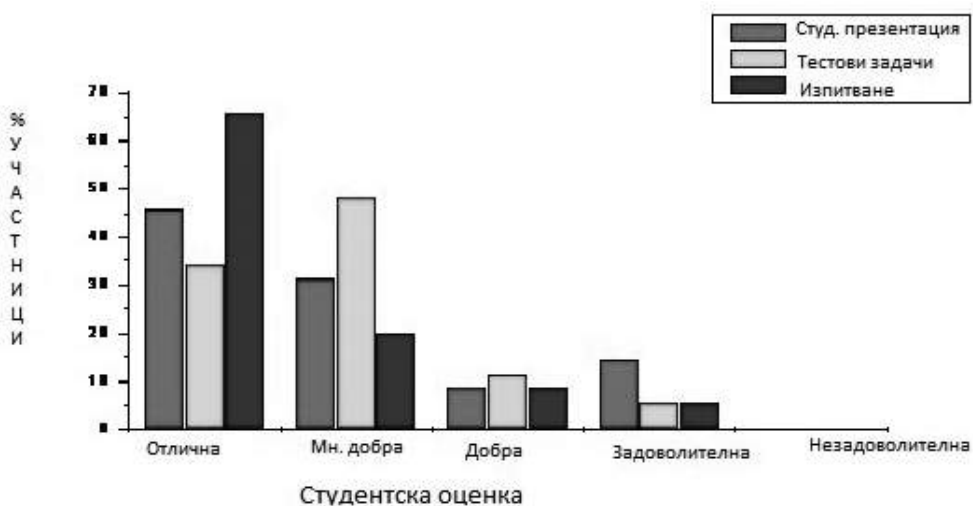
Фиг. 2. Оценка на начина, по който се представят лекциите

С посочените по-горе въпроси искахме да разберем как студентите оценяват влиянието на дизайна на упражненията върху ефикасността/ефективността на процеса на усвояване на активни и пасивни знания по време на упражненията.

Фигура 3 недвусмислено разкрива предпочитанията на студентите да бъдат изпитвани по време на упражненията върху изучаваната материя, като разликата от 20% е в полза на изпитването в сравнение с презентациите, подготвяни и изнасяни от самите студенти. Този резултат беше относително неочакван, но се обяснява с факта, че при презентациите по-малко студенти активно подготвят упражнението, докато при изпитване всички или почти всички извършват това, тъй като всеки може да бъде изпитан. Полученият резултат заслужава по-нататъшно проследяване, защото показва, че факторът „трябва“ все още е мотивиращ фактор за сметка на фактора „необходимо е“. Ако вземем под внимание процеса на непрекъснато следдипломно обучение на завършилите лекари, трябва, още докато са студенти, да им помогнем да разберат, че самообучението и непрекъснатата активна квалификация са необходими.

Мотивационни фактори, които не са добре охарактеризирани, могат да повлияват върху модулирането и таргетирането на учебния процес по фарма-

кология. Това, което наблюдавахме в практиката, както и проведената анкета потвърдиха, че студентите желаят да бъдат обучавани върху клинични случаи и да се оценяват не само тяхната фиксационна, ретенционна и репродукционна памет, но и когнитивните им способности за анализ и синтез. През последните десетилетия бяха развити нови методи за обучение по фармакология и оценка на придобитите знания, включващи компютърни симулации върху виртуални експериментални животни и инвитро модели на изолирани органи, представяне на презентации от студенти по предварително зададен фармакологичен проблем, използване на тестови въпроси с избор на отговор, изпитване на студентите върху преподадена материя с цел установяване на нейната усвояемост.



Фиг. 3. Сравнителен анализ на студентските предпочитания за дизайн на упражненията чрез: презентации от студентите (StudPresent), решаване на тестови задачи (MCQs), изпитване на студентите върху материала на упражнението (Student'sEx)

Използвани са методични подходи, при които е възможно да се оценят студентските когнитивни способности от по-висока степен – интегрирането на запаметените фундаментални фармакологични знания при анализа на конкретна клинична ситуация със способността за логични заключения и вземане на практическо решение за приложение на тези знания в конкретна клинична ситуация. По този начин се тестват различните йерархични когнитивни нива – запаметяване, сравнение, съпоставяне, интегриране и предложение за вземане на окончателно терапевтично решение.

Фармакологията като медицинска дисциплина, преподаване и практикуване в медицинските университети в България и по света непрекъснато се развива и обогатява с нови лекарства и механизми на действие, задълбочаващи се де-

тайли в характеристиките на цели фармакологични класове и отделни представители на клетъчно, субклетъчно и геномно ниво.

През последните десетилетия бяха развити нови методи за обучение по фармакология и оценка на придобитите знания, включващи компютърни симулации върху виртуални експериментални животни и *in vitro* модели на изолирани органи; презентации на предварително подготвен материал от студентите (*panel presentation*); използване на тестови въпроси с избор на отговор (*Multi Choice Questions and Tests, MCQs*), като тестовите въпроси и възможните отговори се подготвят и предоставят на студентите предварително, за да могат да работят върху тях; изпитване на студентите по време на упражнение върху предварително подготвена материя; представяне на удачни за нивото на студенти медици клинично-фармакологични случаи.

Според класификацията на Bloom (*Bloom's taxonomy*) важните нива на интелектуално поведение в **процеса на научаване** на новата информация могат да се класифицират на: *механично запаметяване, разбиране (схващане), анализ, синтез, приложение и оценка*.

Колкото е важен **процесът** на обучение, също толкова важен е и процесът, как **оценяваме** наученото от студентите. Когато се говори за студентско обучение (и не само), според възприетата доктрина за обучаване обикновено се подразбира процесът на обучение, който малко или много е *дидактично ориентиран*, а класическата оценъчна методология чрез *изпит* върху преподадената материя *оценява* запаметяване и възпроизвеждане на факти, т.е. оценява механичната памет, а не студентските когнитивни възможности от по-висока степен. Не бива да забравяме обаче, че **оценяването** движи студентското научаване на преподаваната материя и успехът/неуспехът са едни от мощните мотивационни фактори. И ако отново се върнем към ключовия въпрос „*Дали и доколко завършиващият студент медик е подготвен за евристична и креативна работа?*“, въпрос, който оценява *ефикасността* на обучаващата система, ще трябва да подчертем, че още в средата на 80-те години на миналия век неговата значимост бе поставена на обсъждане от общността на лекарите – преподаватели в САЩ. Беше разработен подходът „*Решаване на проблемни случаи чрез MCQs*“ (*Type-1 problem solving MCQs*). Този подход **оценява** студентските когнитивни способности от по-висока степен: *интегриране* на фундаментални фармакологични знания и клинични знания → *анализ* при конкретна клинична ситуация → *логични заключения* и вземане на *практическо решение* за приложение на тези знания в конкретната клинична ситуация – и се различава качествено от *класическия* подход *MCQs*, който оценява само механичната памет. Качествената разлика между двата подхода – този на повърхностното запаметяване и този на креативното и евристично мислене, е очевидна. Докато при учениците в повечето случаи е достатъчно да са възприели и разбрали учебния материал (уроците) и да са в състояние да го възпроизведат успешно, то при студенти-

те това е само предпоставка. Студентското учене трябва да постигне много по-високо ниво на осмисленост, да позволява учебният материал да се интерпретира в различен контекст и да се свързва с практическите примери (*виж приложение 1*).

В съответствие със съвременната парадигма на образованието като учене през целия живот акцентът в академичното обучение следва да се пренесе върху компетенциите на обучаваните самостоятелно да конструират знанието, отговорността за качеството да бъде споделена между преподавателя и студентите, да се използват интерактивни форми, методи и средства не само за аудиторно, но и за извънаудиторно преподаване и да се развиват уменията и мотивацията на студентите за продължавашо образование.

СЪЩНОСТНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ХИБРИДНИЯ ПОДХОД (HLBT)

Очертаното в предишната част на студията обективно състояние на методиката на обучение в курсовете по фармакология с постиженията и разкритите неизползвани досега възможности логично постави на дневен ред задачата да се избере подходящ начин за нейното иновиране. Повечето преподаватели в Университета се насочват към трансформиране на традиционното обучение в електронно (e-learning), използване на дистанционни форми, на компютърен софтуер, интернет сайтове, електронни платформи, конферентни връзки, електронни учебници и т.н. Подобни нововъведения напълно съответстват на съвременните условия на живот и предлагат безспорни методически *предимства* като: индивидуален подход и адекватен на възможностите на всеки обучаван напредък в обучението, гъвкавост и адаптивност към конкретните потребности от обучение, към условията и изискванията на потребителите, възможности за повече самостоятелност на обучаваните и осъществяване на самообучение, основано на предварително разработени учебни материали, изпращани от преподавателя и/или позиционирани на сайтове, които обучаваните ползват за своята подготовка, решаване чрез интернет на тестове за контрол и оценяване на усвоените знания и овладените умения. В повечето случаи обаче тези дистанционно-електронни форми се предлагат като алтернатива, която да замени традиционната академична система. Усилията се насочват към промяна на нейната организация и методика, на лекциите, упражненията, колоквиумите и на други форми на присъствено обучение, провеждани по време на академичния семестър и академичната година в аудиторните и лабораториите на Университета. В академичната традиция се включват също прякото аудиторно взаимодействие на преподавателя със студентите, конспектите (изпитните програми), ползването на университетската библиотека като традиционно място за извънаудиторно учене, за подготовка на студентите по препоръчаната от преподавателя основна и допълнителна

литература, както и изпитната сесия, с която завършва всеки семестър. *Отживелица ли е вече всичко това?* Без да се омаловажават електронните и дистанционните форми на обучение, следва да се посочи, че техните методически възможности не бива да се абсолютизират. Те създават „удобството“ за индивидуално учене по местоживеене, дори без да се излиза от дома или да се напуска работното място, ако студентът работи и учи. А това означава почти без посещаване на Университета, със силно ограничено аудиторно обучение и общуване с преподавателя. В много случаи студентите, които са в режим на дистанционно обучение, не разбират академичния етикет на лекционно преподаване и учене, почти не ползват библиотеката като традиционно място за учене и не са добре запознати с нейните нови електронни услуги. При дистанционното електронно обучение е силно ограничено общуването между самите студенти, което е типично в условията на традиционното аудиторно и извънаудиторно обучение и учене. Така че създаването от дистанционното електронно обучение „удобства“ могат да се разглеждат и от друга позиция – като продуциращи дистанцираност (и дори маргинализираност) на „е-студентите“ от академичната общност и от нейната специфична култура и ритуали, електронна виртуалност: вместо непосредствено човешко общуване и наслада от академичното слово на преподавателя – схематизирано учене, следващо предварително зададени алгоритми, нарушаване на установената академична организация на образователния процес и т.н. Авторите на студията смятат, че това са много съществени недостатъци на залитането към виртуалност и електронност, както и че традиционната система на академичното обучение не може да се възприема като нещо от отминала епоха. Независимо от критиките, които се отправят напоследък към нея (с част от които авторите на студията са напълно съгласни), следва да се посочи, че традиционната академична методика на обучение притежава достатъчен потенциал, за да съществува успешно и в новите социално-икономически условия, както и да интегрира в себе си иновативни форми на обучение и нетрадиционни образователни ресурси. Тези съображения кореспондират и със стратегията на университета не да се конкурира с интернет и софтуерните продукти, а да партнира с новите доставчици на учебна информация, да се отваря към обществото, неговите образователни ресурси да стават все по-достъпни за желаещите да учат от всички възрасти и т.н. Без да се отстъпва от академичната традиция, могат да се създават условия новите възможности за дистанционно електронно учене да се впишат в нея, да се постигне *разумен баланс между новото и старото* в методиката на обучение. Именно на такива методологични постановки се основава използването на избрания от нас хибриден подход в академичното обучение. Той позволява елементи на електронното дистанционно обучение да се вписват успешно в академичната организация на курсовете и не изисква трансформиране на традиционната организация на образователния процес, нарушаване на създадената с

учебния план и учебната програма организация, ново разпределение на учебните занятия като лекции, упражнения и др.

Хибридният подход е насочен основно към иновиране на преподаването, като му придава модерен академичен стил с акцентирание върху дистанционната логистика и управление на учебната работа на обучаваните, вкл. на тяхната извънаудиторна учебна работа. С неговото прилагане ще може да се подобри и доцимولوجичната дейност на преподавателя – при начисляването на кредити, определяне на готовността на обучаваните за изпит, както и за по-обективно оценяване на постигнатата от тях компетентност в проблематиката на курса. Специфика на изборите от авторите на студията вариант на хибриден подход – Hybrid Library Based Training (HLBT), е, че той комбинира възможности на три системи (на традиционно, електронно и дистанционно обучение) и се насочва към постигане на разумен баланс, съответно за свързване на техни предимства и минимизиране на недостатъците им (Katansky 2012). Подходът създава предпоставки да се интегрира аудиторната работа (classroom learning and teaching) с извънаудиторната работа (distance learning and teaching). Той позволява ползотворното взаимодействие на преподавателя и студентите при лекциите и упражненията да продължи извън аудиторията. *Как се постига този ефект?*

Подготвени по специална (модулна) технология дигитални и дигитализирани учебни материали, предназначени за електронно учене (distance and mobile e-learning), се позиционират на специален сайт на университетската библиотека (електронен каталог). Посредством интернет те са на разположение на студентите и преподавателя от съответния академичен курс денонощно през целия семестър. Библиотеката се превръща в нетрадиционно място за преподаване, за преподавателска логистика и контрол на извънаудиторното учене. Така дидактическото взаимодействие между преподавател и студенти не се изчерпва с напускане на аудиторията, то продължава, пренася се от аудиторията във виртуална среда за обучение, създадена в *партньорство* със служителите на Университетската библиотека.

ЦЕЛИ НА ПОДХОДА

Най-общо целите са свързани с оползотворяване на възможностите чрез дигиталните технологии да се иновира традиционната организация на академичните курсове и да се постигне оптималност в преподаването и ученето чрез хибридно обучение. Това обучение, съчетаващо преподаването и ученето по време на традиционните лекции и упражнения с уеб-базирано преподаване и учене в рамките на извънаудиторната дейност, следва да допринесе за постигане на качество и ефективност. Подходът цели също утвърждаване на решаващата роля на ученето в обучението, стимулиране на развитието на уменията на обучаваните за самостоятелно и успешно учене (за проучване и

разработване на теми, подготовка на презентации, на курсови проекти и др.). Важна цел е създаване и усъвършенстване у обучаваните на специфична компетентност – за оформяне и описване на резултатите от ученето в специално портфолио (като своеобразна памет за учебните и свързани с тях други дейности), както и на способност за по-критична самооценка на постигнатото. Друга цел е осигуряване на условия за утвърждаване на модерен академичен стил на преподаване с акцентирание върху уменията на преподавателя за дистанционна логистика, за контрол и оценяване на учебната работа.

ПРИНЦИПИ НА ПОДХОДА НЛВТ

По-важните принципни положения, свързани с постигане на поставените цели, се свеждат до следното:

- *Споделена отговорност* – студентите да са център на обучението, преподавателят да им помага да осъзнаят ролята на тяхното аудиторно и извънаудиторно учене за крайните резултати, тяхната отговорност, изискваща да отделят достатъчно време и полагат максимални усилия за учене, съответстващи на индивидуалните им възможности.
- *Прозрачни цели* на обучението – целите на академичния курс да са формулирани прозрачно (понятно) като адекватни на потребностите от обучение. Свободно да се обсъждат със студентите, преподавателите да оказват съдействие на всеки да ги разбере, да може да възприеме тяхното постигане и като осъзната своя собствена отговорност.
- *Модулност* на обучението – в съответствие с целите учебното съдържание да се определя със систематичен анализ на условия, изисквания и потребности, да се разработва и оформя чрез модулен дизайн, в подходящи за самообучение традиционни и електронни форми – учебни и изпитни програми (конспекти), учебно помагало и формат на портфолио, развити теми, тестове за самоконтрол, за контрол и др.
- *Интерактивност* – преподаването и ученето да се намират в състояние на ефективно и продуктивно взаимодействие в аудиторията и извън нея. Извънаудиторното учене да се осъществява структурирано съобразно заложените от преподавателите в учебния ресурс, в учебното пособие и портфолиото изисквания и правила.
- *Синергичност* – преподаването да насърчава активно, съзнателно и целенасочено учене, да насочва към успешно аудиторно и извънаудиторно взаимодействие (синергия) на обучаваните с преподавателите, при което съвместно преподаването и ученето да постигат заложените в целите на обучението резултати.
- *Екипност* – прилагането на подхода да се реализира от екип чрез създаване на капацитет за действия по компетентност и целесъобразност

на: преподаватели, библиотечни, IT специалисти и др., както и на обучаваните. Тяхното планиране, организиране, координиране, мотивиране, контролиране и иновирание да се осъществяват в цялостен цикъл на управление на хибридно обучение от титулярите на съответните академични курсове.

УЧЕБНО ПОСОБИЕ И ПОРТФОЛИО

За изучаващите дисциплината „Фармакология“ е полезно с оглед на придобиване на необходимата за ученето системна визия и разбиране да разполагат с логична и относително цялостна структура на тематиките и на свързаната с тях терминология. Най-добре тази потребност може да задоволи учебно пособие (комбинирано в случая с речник на курса по фармакология), което да отразява съвременните постижения в теорията, методологията и практиката, както и общоутвърдени и консенсусно възприети от водещите специалисти в тази научна област положения, принципи, термини и др. Пособието е ключов елемент в системата и съдържанието на курса и ще бъде разработено в съответствие с изискванията на модулното обучение и на социоконструктивизма. Неговото предназначение е да ориентира обучаваните в проблематиката, съдържанието, терминологията и структурата на курса (учебната дисциплина) и да ги подпомогне в тяхното усвояване. Всеки студент в курсовете следва да има конкретна и пълна представа за дисциплината, която ще изучава, както и за това, което се очаква от него да постигне – не само да възпроизвежда усвоени знания, но и да разбира съдържанието, да дава коректни дефиниции, както и да ги интерпретира в подходящ контекст, да прави връзки на темите и на терминологията, да умее самостоятелно да доразвива, разширява и надгражда своята компетентност, вкл. в практически план като вече практикуващ професията.

Съдържателната структура на пособието включва:

а) Ясна *идентификация* с учебната дисциплина, както и със специалността и профила на компетентност. Още на заглавната страница ще се представят и прозрачни цели на пособието, посочващи очакваните от обучаваните резултати и постигането на съответстващи нива на компетентност по проблематиката на академичния курс.

б) Въведение, което ще дава ясни *насоки* на обучаваните за ползване на пособието като електронен пътеводител при учебната работа и за развитие на изискваната цялостна компетентност по проблематиката на курса.

в) Детайлно очертана *тематична структура* (основните тематики) на съдържанието на учебната дисциплина, които следва да се изучат и усвоят от обучаваните, като основа за постигане на компетентността.

г) Достатъчно открити *теми и въпроси* във всяка от основните тематики, с *ключови думи* (основни понятия), които да служат на обучаваните за търсене на литература, както и за овладяване на терминологията на дисциплината.

д) *Терминологичен справочник*, който ще обхваща относително пълно категориално-понятийния апарат на академичната дисциплина „Фармакология“.

Учебното пособие, от една страна, ще задоволява в основни линии потребността на обучаваните от структурирана визия и терминологична яснота. То ефикасно ще ги подпомага да се ориентират в проблематиката, като идентифицират правилно основни тематика, термини и ключови думи. От друга страна, пособието ще им дава възможност успешно да търсят и откриват (в библиотека, интернет и на други места) необходимите им учебни ресурси. Така, постепенно те ще придобиват нагласа и умения за *самостоятелно активно и целенасочено учене*, за проучване и аотиране на теми в научната област, като и за тяхното интерпретиране, коректно свързване и др. Развитието на метаумението за учене постепенно ще им позволи да разработват „свои“ теми, да откриват „нови“ въпроси, които да проучват и изясняват, т.е. да бъдат все по-успешни обучаващи се. За подпомагане на този процес в съдържанието на курса ще бъдат включени като самостоятелни електронни обекти, развити и оформени на модулен принцип от титулярите на курса, теми от съдържанието на учебното пособие (с тестове за самоконтрол, контрол и оценка). Това означава, че в процеса на работа с пособието обучаваните ще осъществяват основано на конструктивизма учене, ще развиват и способността си за критична самооценка на постиженията, за изграждане на компетентност както в съответната проблематика, така и в учебната работа. Чрез предоставените в пособието *структура, ключови думи и насоки* те ще търсят и откриват подходящите литературни източници, ще правят референции (описи на проучените книги, студии, статии, доклади и др.), ще аотират, ще създават „свое“ съдържание по съответните тематика. Така студентите ще разширяват и допълват съществуващи теми в структурата, ще дефинират категории и понятия, ще могат успешно и с нарастваща компетентност да вписват допълнения и да проучват и развиват цялостни теми. Усвояването на познания, овладяването на съответните умения и придобиването на цялостна компетентност изискват продължителен процес на учене. С помощта на пособието в края на своето следване студентите ще могат да разработват разнообразни материали (доклади, статии и др.), да генерират идеи за проучвания, за курсови проекти, дипломни работи и писмени разработки, за презентации по съответни въпроси и тематика, както и за бъдещата си дейност по практикуване на професията като медици и фармацевти. Това означава, че работата на обучаваните с пособието не завършва с приключването на съответния курс. Тя може да продължава през годините на тяхното кариерно развитие в зависимост от условията, потребностите и индивидуалното желание за това. За тази цел в комплекта на пособието е включено своеобразно *портфолио на ученето*. В зависимост от конкретните интереси и действия на всеки обучаван, от потребностите, както и от други фактори, ще се очертават индивидуалният профил и постигнато ниво на компетентност. Портфолиото ще се оформя от всеки студент още в началото на академичния курс.

То ще се проверява и заверява от преподавателя, след което ще се води редовно (като дневник) по време на аудиторното обучение и извънаудиторното учене. Портфолиото ще отразява, подрежда и документира всичко важно, което е направено от студента: откриване, описване и запознаване с посочената от преподавателя литература, усвояване на преподадения материал, самостоятелно търсене, откриване и проучване на други подходящи литературни източници, на категории и понятия в областта на фармакологията, описване на проучените книги, студии, статии, доклади и др., аотиране на по-важните материали, създаване на ново съдържание по съответните тематки в учебното пособие, допълване на терминологията, разработване на презентации, курсови проекти и др. Тази разнообразна дейност и постигнатите по-значими резултати следва акуратно и прегледно да се описват и подреждат от учещия като факти и доказателства на всеки етап от обучението. В тази си функция портфолиото ще бъде важно средство за постигане на прегледност, подреденост и систематичност в действията на обучавания, за развитие на способност за по-реалистичен поглед и самооценка. Текстовете ще съдържат необходимите информации и доказателства за проведеното учене и за придобитата компетентност в областта на фармакологията. Ето защо в края на всеки етап от своята учебна работа и развитие – подготовка за устен и писмен изпит, разработка на курсов проект, дипломна работа и др., обучаваният ще комплектова копие от портфолиото като своеобразен личен отчет и ще го предава на обучаващия (преподавателя). Данните в портфолиото обективно са необходими на преподавателя, за да осъществи възможно най-компетентно и прозрачно своите контролни и доцимологични функции. Въз основа на представените доказателства за постигнатото от студента на съответния етап преподавателят ще може да начислява точки и кредити, да поставя текущи оценки, да дава препоръки, да определя готовността за изпит и да допуска до изпит и др.

КАК ЩЕ СЕ ПРИЛАГА ХИБРИДНО ОБУЧЕНИЕ В АКАДЕМИЧНИТЕ КУРСОВЕ ПО ФАРМАКОЛОГИЯ?

За да се отговори на този въпрос, е необходимо да се адаптира хибридният подход към конкретните условия на обучението в курсовете по фармакология за медици и фармацевти. Целта на това обучение е студентите да придобият познания, да развият основни умения и компетентност по проблематиката, включена в съдържанието на курса.

Основните *задачи* на курса са следните :

- а) Студентите да се запознаят с научната система на фармакологията, с нейните принципи, изисквания и подходи.
- б) Като разширяват и усъвършенстват познанията си, да развият умения за ориентиране в проблематиката, за свободно използване на терминологията и правилно интерпретиране на тематиките на курса.

в) Да се създадат личностни предпоставки и нагласа за последваща самостоятелна учебно-познавателна дейност (продължаващо образование), за разширяване на компетентността по проблематиката на курса в контекста на ученето през целия живот.

За постигане на целта и задачите ще се прилагат интерактивни форми и методи и по-специално – лекция със съучастие, беседа, дискусия, обсъждане на казуси, демонстрация, групова динамика и др. За подпомагане на извънаудиторните учебни дейности ще се използва модулът „Учебни ресурси“ на интегрираната система A1eph 500 на Централната университетска библиотека „Св. Климент Охридски“.

Очаква се в края на обучението студентите да притежават: а) *познания* по основните тематика; б) *умения* за коректно използване на терминологията на курса, за ориентиране в проблематиката и точно интерпретиране на темите; в) *компетентност* за прилагане на наученото в настоящата си образователна практика, както и в бъдещата си професионална дейност; г) *мотивация* за разширяване и задълбочаване на придобитата компетентност чрез продължаващо образование и учене през целия живот.

Ключов момент в организирането и прилагането на системата е партньорството между преподавателя, обучаваните и библиотеката. Прилагането на хибридно обучение по фармакология ще се придържа към основната схема, която е характерна за подхода.

Тя ще включва следните етапи и дейности.

■ *Предучебен период*

Предучебен е периодът от време преди началото на академичния курс, в който преподавателите и други служебни лица във факултета ще осъществят:

а) *Анализ* за актуализиране на учебните програми по фармакология за студенти медици и фармацевти – ще се анализират академичните стандарти, стандартите на професиите, нормативни документи и изисквания, учебните планове, броят на кредитите и на условията за тяхното набиране от обучаваните и др. Специално внимание ще се обърне на потребностите от обучение по дисциплината, произтичащи от стандартите на специалността, от дейността, длъжността, работното място и др. С определянето на потребностите ще стане възможно да се поставят по-конкретни цели и задачи, както и да се проектират основните модули в съдържанието на съответните курсове. На тази основа ще се подготвят учебните програми, които ще се утвърдят по възприетата академична процедура в съответните катедри и факултети. Съобразно фиксираните в учебния план и програмата на дисциплината брой на лекциите, упражненията и др. преподавателят прави цялостно оформяне на курса като тематика, разпределение във времето, процедури и методика. Системата се прилага, без да се променя използваната в момента учебна документация.

б) *Разработване* на модулното учебно съдържание – в съответствие с

учебната програма ще се разработи учебното съдържание, като се използва т.нар. *модулен дизайн* на учебни материали. По модулен формат ще се създадат основни теми от курсовете с цели и тестове, компютърни презентации и др. Към тях ще се добавят и други материали, подбрани и адаптирани от преподавателите съобразно целите и задачите на обучението и възможностите на обучаваните – статии, доклади и научни съобщения, части от книги и др. Ще се включат и информации за курсовете, за преподавателите, седмичните графици на обучението с лекциите, упражненията и др. Съобразно фиксирани в учебните планове и програми брой на лекциите, упражненията и други форми преподавателите ще оформят съдържанието на курсовете като тематика, разпределение във времето, процедури, методика на преподаването и обучението.

в) Подготвените от титулярите на дисциплината обучаващи ресурси – дигитални и дигитализирани модулни учебни материали, компютърни презентации, портфолио и др., ще се включат в електронен каталог на Университетската библиотека и ще са достъпни за дистанционно ползване от студентите 24 часа в денонощието и 7 дни в седмицата. Библиотеката на Университета ще е активен партньор на преподаването и ученето.

г) На основата на тези разработки ще се подготви и учебно пособие, подчинено на изискванията за този вид литература. То ще включва основните тематика, най-важната терминология на учебната дисциплина, както и *портфолио*, *контролен лист* и *скала за кредитите*.

С помощта на портфолиото обучаваните ще могат:

- да се ориентират и насочват към овладяване на основните тематика и въпроси в учебното съдържание на учебната дисциплина,
- да отразяват нивото на усвоеност на съответните части (модули),
- да описват осъществените учебни аудиторни и извънаудиторни дейности по всеки модул,
- да привеждат доказателства за постигнатата компетентност.

Учебникът и портфолиото се обединяват в учебно пособие. Ръководителят на проекта доц. Катански вече има натрупан опит с използване на портфолио в дисциплините, които преподава в Университета. Разработеното от него структурирано студентско портфолио е средство за подпомагане на ефективното аудиторно и извънаудиторно учене на студентите. То служи за самоорганизиране, контролиране и отчитане на проведените учебни дейности и постигнатите резултати. Насърчава осъществяване на обективна самооценка (под формата на разсъждения, аргументация, обосновка) на собствения познавателен и творчески труд, базирана на самонаблюдение (рефлексия) на собствената дейност. Това е документ, който: позволява да бъде проследено развитието на обучаващия се; води обучавания през оценяването и отразяването на натрупаните от него знания; документира личното израстване и професионално развитие на обучаемия; определя влиянието от натрупаните зна-

ния, например дали те могат да бъдат приложени на практика. До момента в литературата има сравнително малко проучвания относно ефектите от прилагането на такова портфолио в обучението на студенти – медици, фармацевти, медицински сестри и др.

■ *Начало на курса*

Началото на курса е важен момент в прилагането на хибридният подход. То ще се организира и проведе съвместно от преподавателите и библиотечните служители в медиатека, специализираната читалня, обособена част от обща читалня или на друго подходящо място в библиотеката. Предварително ще се осигурят необходимите условия за компютърни презентации и демонстрации, за инструктиране и упражняване на уменията за работа в системата, за организационни и методически указания и уточнения, както и за изнасянето на първата академична лекция в курса. Заниманията ще започват с т.нар. информационно обучение, целящо да запознае обучаваните с възможностите на системата Alerh 500, което ще прерасне в кратък тренинг, създаващ подготвеност, мотивация и увереност у обучаваните за работа. Ще се правят демонстрации, ще се изясняват определени положения, обучаваните ще пробват своите умения да ползват системата като виртуална среда за учене. Студентите следва да са вече запознати с условията и възможностите да ползват библиотеката като учебен ресурс и като място за учене. От своя страна преподавателите ще запознаят студентите с концепцията на подхода и с възможностите за дистанционна логистика и управление на ученето, основана на новите информационни и комуникационни технологии, модулния подход, конструктивизма и интерактивността и др., които позволяват библиотеката да се ползва и като нетрадиционно място за преподаване. Специално внимание ще се обърне върху придобиването от студентите на умения за работа с портфолио.

■ *Период на активно обучение*

Обучението ще се води съобразно академичните традиции и утвърдените в съответния факултет (департамент) учебна програма и график на лекциите и упражненията по съответната дисциплина, като се допълва с дистанционно и интерактивно управление на извънаудиторната учебна дейност на обучаваните. Иновативното в случая е, че чрез модула „Учебни ресурси“ на обучаваните вече е осигурена необходимата учебна информация и така, в рамките на т.нар. права връзка в обучението, преподавателите ще се освобождават от прекомерното информационно преподаване. За сметка на това те могат да се насочат към нещо много по-важно – логистиката и управлението на разнообразната аудиторна и извънаудиторна дейност на обучаваните. Става дума за преподаване, което е експлицитно насочено към логистика на ученето и на обучаваните, които са поставени в центъра на обучението. Те от своя страна също вече ще разполагат с равностойни алтернативи за своята учебна дейност – да посе-

щават присъствените учебни занятия (лекции и упражнения), да се подготвят самостоятелно, като ползват електронните учебни ресурси, да проучват и разработват определени теми, като създават нови текстове и правят компютърни презентации, както и (след съгласуване и консултиране с преподавателя) да работят напълно самостоятелно по курсов проект, който може да бъде алтернатива на изпита, и др. Така ще се постига и креативно учене, ще се насърчава творческата активност на студентите. Самостоятелната учебна работа ще заема все по-голям периметър от обучението и по този начин то започва да прераства в самообучение, което е показател за качество. Очаква се учебният процес да е гъвкав и адаптивен, да се осъществява като работа с електронните ресурси, с учебното пособие с портфолиото в удобно за студентите време, да ги насочва към постигане на целите и задачите на обучението по всеки модул от съдържанието. За да се осигурят интерактивност на обучението и прозрачност на учебната работа, обучаваните трябва да отразяват всички свои дейности (аудиторни и извънаудиторни) и постигнатите резултати в портфолиото. Отразяването трябва да е реалистично, с ясно посочване на направеното – прекараното време в читалнята и интернет, списъци на прочетени материали, анотирани съдържания, подготвени презентации и платформи за дискусия, изготвени библиографии по проблемите на курса и др. При необходимост ще могат да се правят заверки на времето и на учебните дейности – съответно от преподавателя и/или от библиотеката. Същевременно постигнатото от обучаваните ще се доказва и с различни форми на активно участие в аудиторните занимания (лекциите и упражненията) – чрез задаване на въпроси на преподавателя, отговор на зададени от преподавателя към аудиторията въпроси, изпълнение на поставени задачи от преподавателя, подготвени материали от проучвания по теми, самоинициатива за отразяване на актуални събития, свързани с тематиките на курса, полагане на предвидените тестове и др. Това дава възможност по-успешно да се осъществява и обратната връзка в обучението – като цялостен мониторинг и контрол на преподавателя по време на курса, както и да се насърчава развитието на самоконтрола на обучаваните и на способността им за реалистично преценяване на постигнатото.

■ *Приключване на курса*

Активното обучение и самообучение ще завършват с окомплектовка и оформяне от студента на копие от портфолиото (с попълнен контролен лист) и предаването му на преподавателя за анализ и оценка. В доцимологичната част на контролния лист преподавателят ще вписва резултатите от своята доцимологична дейност – начисляване на кредити, допускане до изпит, приемане на курсов проект и др., вкл. даване на препоръки и указания на съответните обучавани, на допълнителни задачи и т.н. Провежда се и заключителният изпит, като резултатите се отразяват в изпитния протокол. Така оценяването се утвърждава експлицитно като процес, протичащ по време на целия семестър,

и като всеобхватна процедура, включваща и отчитаща всички проведени от студентите дейности и техните резултати.

Контролът на аудиторното и извънаудиторното учене ще се осъществява чрез *тестове* за нивото на аудиторната и извънаудиторната учебна дейност и редовно водене на *портфолио* на ученето.

Крайната оценка се формира на основата на *изпит по конспект* (в рамките на изпитната сесия), до който студентите се допускат след успешно полагане на тест за оценка на владенето на терминологията на курса. На студенти, които системно и активно участват в аудиторната и извънаудиторната учебна дейност, водят портфолио и са положили успешно терминологичния тест, се предоставя възможността вместо явяване на изпит по конспект да разработят възложена от преподавателя тема (*курсов проект*) и да направят компютърна презентация на проекта за получаване на крайна оценка.

ДОПЪЛНИТЕЛНИ КОМЕНТАРИ

Предназначението на електронния учебен ресурс и на учебното пособие е да пренесат преподавателското въздействие от аудиторните към извънаудиторните учебни дейности на студентите, като ги логистират за системна и равномерно разпределена подготовка за изпитите. Така ще се избегнат често срещаната сега кампанийност в ученето, претоварване и учебна преумора в края на семестъра и по време на изпитната сесия. Студентите ще отразяват систематично в портфолиото осъществяваните от тях аудиторни и извънаудиторни учебни дейности и постигнатите резултати. Доцимولوجичната дейност на преподавателя, свързана с контрола и оценяването, ще започва още в началото на академичния курс, ще продължава през целия семестър като процес и логично ще приключва на съответната дата от изпитната сесия.

В тези условия оценяването ще бъде по-обективно, тъй като ще се основава на отбелязаните от студентите в портфолиото учебни дейности, постигнатите резултати, положените тестове, изпълнените задачи, както и други необходими доказателства за постигната компетентност в областта на фармакологията.

Необходимо е обучението да следва стриктно медицинската максима „Не вреди“. В съвременните условия тя е императив за преподаването и ученето, образователният процес в университета следва да е здравословен както за студентите, така и за техните преподаватели. Модерното разбиране за качество на резултатите от обучението включва не само нивото на знанията, уменията и придобитата компетентност. То отчита и степента на постигнатост на очакваното въздействие на проведеното обучение върху физическото и психичното здраве, мотивацията и жизнеността на студентите и преподавателите.

Учебното пособие е предназначено за ползване от обучаваните и преподавателите.

давателите при организацията и управлението на академичния учебен процес. Учебникът и портфолиото се разработват с използването на модулен дизайн. По модулен формат се създават основни теми с цели и тестове, компютърни презентации и др. Към тях се добавят и други материали, подбрани и адаптирани съобразно целта и задачите на обучението – статии, доклади и научни съобщения, части от книги и др. Включват се и информации за курса, за преподавателя, график на обучението и т.н. Портфолиото (като съвкупност от данни за постигнати резултати и осъществени учебни аудиторни и извънаудиторни дейности на студентите в рамките на курса) ще се структурира и разработва от преподавателите (титулярите на курсовете). Всеки обучаван ще го получава и ще попълва адресните данни, след което ще го предостави на съответния преподавател за проверка. След проверката ще започне да го ползва като своеобразен информационен дневник, в който се събират резултати и доказателства (описание на факти и осъществени дейности) за постигнатото. Портфолиото ще се попълва (води) редовно по време на курса. След неговото приключване портфолиото заедно с попълнения контролен лист ще се предоставя на преподавателя и ще подпомага провеждането на заключителния изпит за оценка и начисляване на постигнатите кредити.

След формалното приключване на курсовете преподавателите ще проведат анкети със студентите, както и фокус-групи за набиране на информация за анализ на проведенния курс и на постигнатите резултати, за набелязване на възможни промени (подобрения) от различен характер – корекции, допълнения, актуализации и др. на учебно съдържание, на инструментариума, на процедурите и др. Така логично се постига готовност за започване на следващия курс и за неговото иновативно развитие.

КОНЦЕПТУАЛНА ВИЗИЯ ЗА АПРОБИРАНЕ НА ПОДХОДА

Апробирането на хибридният подход ще бъде съпроводено от мащабно изследване, което ще се проведе в рамките на *две учебни години* и ще има следните основни характеристики:

Обект на изследването ще бъде методиката на провежданото обучение по фармакология в академичните курсове за медицина и фармацевти.

Предметът на изследване съответно ще е иновиранието на тази методика посредством прилагане на специфичния хибриден подход (HLBT).

Целта е чрез проведеното експериментално прилагане на хибридният подход HLBT да се обоснове неговата иновативност за курса по фармакология и по-специално да се докаже, че с тази методика, *без да се променя традиционната организация на обучението*, ще се постигнат *по-висока успеваемост* и степен на *удовлетвореност* на студентите и преподавателя.

За постигане на заложената цел ще се реализира комплекс от изследователски задачи както следва:

■ Проучване на перформанса и удовлетвореността на студентите през първата учебна година в курсове по фармакология, осъществявани с *традиционната методика (контролна група)*. Ще се прилагат *тестове* за оценка на нивото на усвояване на учебния материал от студентите, на техните знания и умения, както и способността им да изпълняват компетентно учебните задачи. Ще се изчисли и *средният постигнат успех* на заключителния тест (изпит) от курса. След завършването на академичния курс ще се използват *специални въпросници* за определяне на степента на удовлетвореност на преподавателя и на студентите от проведеното обучение и от неговата методика (виж приложение 2 и 3). Ще се проведе *фокус-група* – интервю с отворени въпроси към извадка от студенти относно техните очаквания за обучението, както и предложенията им за неговото подобряване.

Резултатите от проведените тестове, от анкетното проучване и фокус-групата ще бъдат анализирани и обобщени от изследователския екип за очертаване на основните проблеми, свързани с традиционното обучение, както и на възможности за тяхното преодоляване с използване на хибридният подход HLBT.

■ През първата учебна година ще се извършва и мониторинг върху разработването (по специална дидактическа технология) от преподавателите в курсовете по фармакология на дигитални и дигитализирани модулни учебни материали, компютърни презентации, тестове и портфолио, които ще се използват през *следващата учебна година* в обучението по фармакология на студентите по медицина и фармация. В изследователска среда ще се разработят необходимите учебни материали, презентации, тестове, както и формат на *портфолио*, съобразени със сегашния учебен план и учебната програма по фармакология. В дигитален и дигитализиран вид те ще се позиционират в партньорство с компетентните библиотечни служители като цялостен учебен ресурс в обособен сектор (модул) на сайта на Университетската библиотека.

■ Проучване на перформанса и удовлетвореността на студентите от обучението по фармакология, провеждано с *хибридната методика* (експериментална група). Без да се променя организационната схема на учебните занятия в учебната програма на курса по фармакология, ще се приложи методиката на преподаване и учене в условията на хибридно обучение. Специално внимание ще се обърне на новите функции и задачи на преподаването в аудиторна учебна среда, подготовката и мотивацията на студентите да използват успешно учебно-ресурсния модул за извънаудиторно учене, правилното водене на портфолиото и други особености. Ще се прилагат *тестове* за оценка на нивото на усвояване на учебния материал от студентите в експерименталната група, на техните знания и умения, както и способността им да изпълняват компетентно учебните задачи. Ще се изчисли и *средният постигнат успех* на заключителния тест (изпит) от курса. Ще се наблюдават учебната аудиторна и извънаудиторна работа на студентите, воденето на портфолиа, отразяването на проведените от тях учебни дейности, постигнатите резултати и нараства-

нето на компетентността им по проблематиката на курса. След завършването на академичния курс се използват посочените вече въпросници и фокус-група за определяне на степента на удовлетвореност от проведеното обучение, споделяне на очаквания, впечатления и предложения.

Резултатите от проведените тестове, от наблюдението, анкетното проучване и фокус-групата ще бъдат анализирани и обобщени от изследователския екип с оглед на оценяване на ефекта от експерименталното използване на хибриден подход НЛВТ. Те ще бъдат съпоставени с обобщените резултати от контролната група

Предвидено е да се спазят необходимите условия за постигане на съпоставимост на двете групи. Това ще позволи коректно да се сравняват резултатите, получени в хода на прилагане на хибридно обучение по фармакология, с тези от „традиционния“ курс от предходната учебна година и евентуално да се докаже *хипотезата* на изследването, включваща следните основни положения:

■ Традиционната методика на академично обучение, използвана в посочените по-горе курсове, не е изчерпала своите възможности, но следва да се иновира чрез подходящ, съобразен със спецификата на учебната дисциплина подход. Не е необходимо иновирането да засяга организацията на обучението, утвърдения учебен план и учебни програми, седмичните разписания на лекциите, упражненията и др.

■ Подходящ за иновиране на методиката на обучението по фармакология е хибридният подход НЛВТ, приложен в своята цялост (анализ на академичната дисциплина, планиране и разработване на учебно съдържание – учебен ресурс, базиран на сайта на Университетската библиотека, обучение – аудиторно и извънаудиторно, и външна и вътрешна обратна връзка – основно чрез портфолио за отразяване на всички проведени от студентите аудиторни и извънаудиторни дейности и постигнатите от тях резултати).

■ С прилагането на хибридно обучение ще се иновира методиката на курсовете по фармакология, като освен преподаването и ученето ще се подобри и контролът, ще се осигури обективно оценяване на постиженията. Ще се повишат мотивацията, успеваемостта и степента на удовлетвореност на студентите и преподавателя от водените обучения и постигнатите резултати.

Като краен резултат се очаква апробирането да докаже, че предложеният хибриден подход е необходим за курсовете по фармакология за медици и фармацевти, разглеждани като част от тяхното продължаващо образование в условията на учене през целия живот. Ще се търсят също така индикации, че използването на този подход допринася за подобряване на качеството на провежданото обучение.

КАЧЕСТВО НА ХИБРИДНОТО ОБУЧЕНИЕ

Качеството е един от основните проблеми в системата на висшето образование в условията на преход към учене през целия живот. От досегашния опит в България вече стана ясно, че въвеждането на пазарните принципи и механизми в образованието само по себе си не решава този проблем. Пазарът, подобно на плановете разпределение, също може да греши, да надценява или да подценява, неговите регулаторни възможности не са безгранични. За да се постигне качество, са необходими както добре развит и балансиран пазар с ясни правила, стандарти, така и допълващи държавни регулации и гаранции. В България регулациите се осъществяват от специален държавен (правителствен) орган – Националната агенция за оценяване и акредитация във висшето образование (НАОА). Посредством комплекс от форми, методи и средства тя извършва *външно оценяване* на качеството на предлаганото от съответните висши учебни заведения образование. В рамките на своите правомощия акредитира институциите, както и техните програми и обучаващата дейност, оценява „от вън“ техните възможности да провеждат качествено обучение. Също така НАОА следва да упражнява и следакредитационно наблюдение за *външен контрол* на качеството.

Същевременно във все повече университети, колежи и др. се създават специални структури, които извършват *вътрешен контрол* на качеството. Тяхната задача е да наблюдават „от вътре“ спазването на заложените критерии и показатели (стандарти) за качество на лекционните курсове, семинарни занятия, упражнения, практики и т.н. С вътрешния контрол става възможно да се забележат своевременно допускани отклонения от стандартите, да се установяват и анализират причините, като се организира тяхното отстраняване. То има превантивен характер и спомага за поддържане на постигнатото ниво на качество в съответната институция и за предотвратяване на проблеми, които могат да доведат до отнемане на акредитациите.

Решаването на проблема за качеството е въпрос на управлението на висшето образование на национално ниво, но то е и в компетенциите на ръководството на самите университети, колежи, академии и др. Съответно инструментариумът на външното оценяване и на вътрешния контрол са както относително самостоятелни, така и обвързани. Те взаимно се предполагат и допълват в общ процес на *управление на качеството на обучението*.

В конкретния случай под качество се разбира „съвкупността от свойства и характеристики на даден продукт (стока или услуга), съответстващи на установени стандарти и определящи тяхната способност да задоволят както осъзнатите (явни), така и скритите потребности на клиентите“ (Prokopenko 1987). При стандартните услуги експерти и специалисти на изпълнителя по договора създават (самостоятелно или екипно) определен резултат – проектиране, построяване, ремонтиране и т.н., и съответно гарантират (поемат от-

говорността) за неговото качество и за спазването на установените стандарти и изисквания. Обучението е по-особен вид услуга. Нейното предоставяне от учебното заведение чрез упълномощен(и) преподавател(и) в съответна учебна база, организация и методика, логистика и др. не означава, че на клиентите се гарантира постигане на заложените цели и параметри на резултатите от услугата, без значение как те учат, т.е. как участват (аудиторно и извънаудиторно) в обучението и как партнират със своето учене на преподаването. И най-добрите преподаватели не могат да учат вместо обучаваните и да постигнат самостоятелно изисквания от стандартите резултат. Усилията на преподаването няма да са достатъчно ефективни, ако не намерят партньорство с обучаваните и не се постигне синергия с тяхното учене. Така че предоставянето на образователната услуга не води автоматично до желанния резултат на обучението. Услугата е преподавателска логистика, която следва да подпомага ученето, преподавателят и обучаваните съвместно ще постигнат резултата, така както е заложен и описан в учебната програма. Същевременно резултатът от обучението – образование, квалификация, възпитаност, ниво на умения, компетентност и т.н., има своя човешки носител – обучените студенти. Чрез тях той се пренася в дадена(и) сфера(и) на социалната практика и се реализира, материализира, мултиплицира. Този процес също следва да бъде част от оценката на качеството на обучението и образованието.

Следователно в сферата на образованието и в конкретния случай в курсовете по фармакология качеството е характеристика на обучението, което отразява неговата способност да задоволи явни и скрити потребности на обучаваните в съответствие с държавните образователни изисквания (стандартите). Качествен е резултат от обучението, който съответства на тези стандарти и удовлетворява клиентите за съответната платена от тях цена, за отделеното време, положените усилия за учене и др. Така използваните за обучението ресурси се осмислят не просто като разходи, а като вложения в човека и неговото бъдеще, като създаване на човешки капитал.

Роля на студентите за качеството на обучението

Както се подчерта, образователната услуга не води автоматично до желанния резултат на обучението, тя е преподавателска логистика за постигане съвместно с обучаваните на този резултат, така както е заложен в целите и описан в учебната програма – като образование, квалификация, възпитаност, ниво на знания и умения, мотивация, цялостна компетентност за действие, за професионална и социална реализация и др. В резултата от обучението следва да се включи и психосоматичното състояние на студентите, тъй като именно те са носител на този резултат и ще го трансферират, прилагат и мултиплицират в съответната сфера на социалната практика. Как ще го направят, зависи

в значителна степен от това тяхно психосоматично състояние и мотивация.

В изследването не се цели цялостно измерване на резултатите от обучението като индикатор за неговото качество. В случая чрез въпросник (*виж подробно приложение 3*) ще се установява степента на удовлетвореност на обучаваните от проведеното обучение. От получените отговори и измерената степен на удовлетвореност на обучаваните ще могат да се правят преки заключения относно постигнатите резултати от обучението и косвено за неговата система, процес и иновираност.

Роля на преподавателя за качеството на обучението

За разлика от обучаваните преподавателят е *константен компонент* на системата на обучение. Докато обучаваните влизат в системата с определени потребности от обучение и очаквания, с ниво на подготвеност, което разширяват, повишават, усъвършенстват или променят в процеса на обучението, и след това излизат от системата, обучаваният остава, приема новите контингенти студенти и следва да реализира отново педагогическия цикъл. Преди началото на всяко обучение следва да е отчетел успехите и неуспехите в предишното, условията, в които ще се реализира новото обучение, и т.н., като прави съответни промени в своята организация и методика. Така водените от него курсове ще придобиват адекватни на условията характеристики, успешно ще се иновират. Ето защо съвсем не е без значение отражението на всяко приключило обучение върху физическото и психичното здраве на преподавателя, върху мотивацията и цялостна му нагласа за следващото обучение. Психосоматичното състояние на преподавателя следователно е основен фактор за иновация на обучението.

В изследването не се цели цялостно обхващане на факторите за иновация и качество. В случая чрез въпросник (*виж подробно приложение 2*) ще се установява степента на удовлетвореност на преподавателя от проведеното обучение. От получените отговори и измерената степен на удовлетвореност ще могат да се правят преки заключения относно постигнатите резултати от обучението и косвено за неговата иновираност.

Наличието на качество по този показател (индикатор) се характеризира с добро физическо и психично здраве на преподавателите, със задоволство от преподавателската работа, със самочувствие и ясно съзнание за значимост (и отговорност) на тяхната дейност, *удовлетворение* от партньорството с обучаваните, както и от създадените условия в учебното заведение и логично от стимулите, които получават за количеството и качеството на полагания от тях труд. С оглед на тази своя социално значима роля преподаването следва да се третира като *регулирана професия*.

С въпросниците (за преподавателя и за студентите) ще се отчита степента на тяхната удовлетвореност от обучението, в каква степен е постигнато съответствие или несъответствие, какви са причините, съществуват ли неизполз-

вани възможности за подобряване на партньорството и синергията между преподаване и учене в процеса на обучението и др. Ще може да се изчислява и своеобразен рейтинг на курсовете по традиционната и по хибридна методика (*виж приложение 4*), което ще спомогне за по-ясно и обосновано априориране на хибридният подход и очертаване на неговата иновативност.

ОБОБЩЕНИЯ И ИЗВОДИ

Представените резултати от осъществените проучвания върху парадигмата за учене през целия живот и нейното значение за развитието на висшето образование, на потребността от иновиране на методиката на академичното обучение и възможностите на хибридният подход Hybrid Library Based Training (HLBT) за задоволяване на тази потребност позволяват да се направят следните по-основни обобщения и изводи:

Първо. Независимо от обстоятелството, че у нас хибридно обучение е вече познато и са провеждани изследвания, то все още не се прилага системно, а в някои области на медицинското образование, вкл. във фармакологията, изобщо не е изследвано. Така че използването на хибридно обучение в тази област ще бъде безспорно нещо *ново и различно* от досега познатото и използваното.

Второ. Сега в повечето университетски проекти за иновиране на методиката се залага на възможностите, предоставяни от системите за дистанционно и електронно обучение (distance e-learning), които се разглеждат като своеобразна панацея за развитие, като алтернативи на традиционното академично обучение. Без да отрича тяхното значение, проведеното изследване обосновава възможността чрез прилагането на иновативния подход HLBT новите възможности за ориентирано към обучавания преподаване на дисциплината и за акцентирание върху логистиката и управлението на учебната работа, както и за автономно учене на студентите *да се впишат успешно в академичната традиция*. Така ще могат да се използват позитивните качества на три системи (за традиционно, електронно и дистанционно обучение) и съответно да се минимизират техни недостатъци.

Трето. Новата образователна парадигма за ученето през целия живот изисква „трансформиране“ на университетите в многоцелеви образователни центрове с богати учебни ресурси, достъпни за желаещите да учат. Това означава организацията, съдържанието и методиката на обучението да се свържат с новите информационно-комуникационни технологии (ИКТ), да се развият електронни форми и учебните ресурси да са на разположение за обучаваните 24 часа в денонощието, 7 дни в седмицата. Необходимо е да се осигурят условия за учене на студентите както *на традиционни места* – в университетските аудитории и читалните на университетската библиотека или у дома, така и *на нетрадиционни места* – по време на пътуване (т.нар. Mobile learning), в служебни офиси (когато работят и учат), в здравно заве-

дение (ако са в процес на лечение) и т.н. Подходът HLBT съответства напълно на тези съвременни изисквания.

Четвърто. Ключово изискване на новата образователна парадигма е *ученето недвусмислено да се легитимира като основна дейност* в академичния тип обучение, като дейност, която е с определяща значимост за неговата успешност, качество и ефективност. Модерната дидактика утвърждава разбирането, че *ученето е основа* на образователните практики, а училищната институция и организация, учебната документация, учебниците и учебните помагала, както и самата преподавателска дейност имат значение в качеството си на *фактори, които помагат на хората да учат успешно*. Следователно те могат да се разглеждат като елементи на необходимата за ученето т.нар. *подкрепяща учебна среда*. В такава среда може успешно да се инициира, поддържа, коригира и насърчава учебната дейност, да се насочва нейното развитие в желаната насока, да се създава мотивация и постигат качествени резултати.

Пето. Модерната дидактика същевременно не подценява и преподаването. Тя обаче разширява значително неговите рамки като обучителна дейност и пренася акцента *от предаването* на заложените в учебното съдържание знания и умения към *други, приоритетни в съвременните условия на обучението функции* на преподавателя – организиране на подкрепящата учебна среда, ефективно взаимодействие с обучаваните, подпомагане и насърчаване на тяхното *аудиторно и извънаудиторно учене*. Университетските преподаватели следва да насочват и мотивират студентите за учебна дейност, да оказват подкрепа, да контролират и предотвратяват неуспеха на ученето. Тези функции постепенно ще вземат превес и ще доминират в съвременното академично преподаване. Приема се, че неговата главна задача е осигуряване на активно, съзнателно учене, вкл. чрез „самостоятелно“ търсене и откриване на информация, чрез дискусии, упражняване и др. Съвременните възгледи за преподаването се свеждат до възприемането му като логистична управленска дейност, свързана не само с осигуряване на мотивация и компетентност на обучаваните да учат успешно по време на съответния курс, но и със създаване на цялостна нагласа и стратегия за продължаващо образование и учене през целия живот.

Прилагането на учене през целия живот изисква използването на нови методики, т.е. то е свързано с цялостна *иновация на преподаването, но и на ученето, както и тяхното свързване в ефективно и насочено към задоволяване на потребностите обучение*. В тази връзка възникна и идеята за развитие на т.нар. нетрадиционни места на преподаване, като в частност вниманието беше насочено към създаване на възможности за методическа подкрепа (*за логистиране и управление*) на извънаудиторното учене, което студентите осъществяват във и чрез университетската библиотека. Изследването показва, че в партньорство с библиотеката преподавателят може да създаде условия за структурирано и успешно извънаудиторно учене на студентите.

Шесто. В университета преподавателят възприема нови роли – *медиа-тор* (посредник между знанието и обучаваните), *аниматор* (организатор на условия за конструктивно самостоятелно учене на студентите), *фасилитатор* (създаващ мотивация, допълнителни условия и предпоставки за успешно учене) и *модератор* (регулиращ и ръководещ ученето). Отчитането на тези нови роли иновира преподаването, утвърждава модерен академичен стил, с акцентирание върху уменията на преподавателя за логистика и управление на учебната работа на студентите, осъществявана като успешно и автономно (еманципирано) учене. При тези условия отговорността за резултатите и за качеството на обучението е логично да се споделя между студентите и преподавателя. Това обстоятелство трябва да бъде добре осъзнато и осмислено и студентите да преодолеят стереотипите на ученическото поведение и учене. Необходими са ясно изразени лична ангажираност, организираност и дисциплинираност, настойчивост, предприемчивост, инициативност и други качества.

Седмо. Използването на хибридният подход HLBT е ясно очертана конкретна възможност за иновиране на теорията и практиката на академичното обучение по фармакология, която безспорно следва да се използва и развива. Ето защо е необходимо да продължи и изследователската работа в това перспективно направление.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ПРИМЕРИ НА MCQS, СЪСТАВЕНИ ДА ТЕСТВАТ РАЗЛИЧНИТЕ ЙЕРАРХИЧНИ КОГНИТИВНИ НИВА

1-ВО НИВО: **ЗАПАМЕТИ!**

Кое от изброените антиаритмични лекарства принадлежи към клас III и блокира също така Ca²⁺ канали?

- α. Quinidine gluconate
- β. **Sotalol**
- γ. Propafenone
- δ. Lidocaine
- ε. Atropine

2-РО НИВО: **СРАВНИ И СЪПОСТАВИ!**

Болен, лекуван по повод на хипертония, е имал предписан Propranol, чийто прием решава внезапно да спре. В резултат на това получава ритъмни нарушения и сърдечни палпитации. Кой рецепторен механизъм може да обясни тези оплаквания?

- α. Бета-блокери причиняват down-regulation на бета-рецепторите в сърцето
- β. В кръвта все още има концентрации на Propranol и това обяснява ефектите
- γ. **Хроничното лечение с бета-блокери причинява свръхочувствяване на бета-рецепторите в сърцето**
- δ. След време лечението с бета-блокери причинява десензитизация на бета-рецепторите

3-ТО НИВО: **ИНТЕГРИРАЙ (ИЗГРАДИ ОКОНЧАТЕЛНА ПРЕДСТАВА) И ПРИЛОЖИ (ВЗЕМИ ОКОНЧАТЕЛНО ТЕРАПЕВТИЧНО РЕШЕНИЕ)!**

Жена с левкемия (20-годишна) започва антинеопластично лечение. По време на терапията развива инфекция с опортюнистичен патоген. Няма зачервяване или оток в мястото на венозния катетър. Наблюдава се бяло вагинално течение. След вземане на посявка започва емпирично лечение с gentamicin, nafcillin и ticarcillin венозно. Това лечение продължава 72 часа, без пациентката да се подобри значимо. Има наледи по гърлото и бели плаки по фаринкса. На 4-ия ден никоя от културите не показва бактериален растеж, но кръвните и урокултурите показват растеж на *C. Albicans*. При това положение трябва:

- α. Да се продължи антибиотичното лечение и да се добави amphotericin B
- β. Да се продължи антибиотичното лечение и да се добави flucytosine
- γ. Да се продължи антибиотичното лечение и да се добави griseofulvin
- δ. **Да се спре досегашното антибиотично лечение и да се включи amphotericin B**
- ε. Да се спре досегашното антибиотично лечение и да се включи ketoconazol

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

е-ВЪПРОСНИК ЗА ПРЕПОДАВАТЕЛЯ

1. Какви бяха Вашите очаквания за обучението?					
2. Доколко сте съгласен/на с твърденията? /Отбележете с X в квадратчето под избрания отговор!/ 2.1. Проведеното обучение отговори напълно на очакванията ми.					
Напълно съгласен/на 6	Съгласен/на 5	Умерено съгласен/на 4	Умерено несъгласен/на 3	Несъгласен/на 2	Напълно несъгласен/на 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моля, <i>обосновете</i> отговора си!					
2.2. Аудиторното учене беше на високо ниво и успешно партнираше на моето преподаване.					
Напълно съгласен/на 6	Съгласен/на 5	Умерено съгласен/на 4	Умерено несъгласен/на 3	Несъгласен/на 2	Напълно несъгласен/на 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моля, <i>обосновете</i> отговора си!					
2.3. Извънаудиторното учене използва пълноценно създадените от преподаването учебни ресурси.					
Напълно съгласен/на 6	Съгласен/на 5	Умерено съгласен/на 4	Умерено несъгласен/на 3	Несъгласен/на 2	Напълно несъгласен/на 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моля, <i>обосновете</i> отговора си!					
2.4. Преподаването ми (аудиторно и извънаудиторно) съответстваше напълно на нивото на ученето.					
Напълно съгласен/на 6	Съгласен/на 5	Умерено съгласен/на 4	Умерено несъгласен/на 3	Несъгласен/на 2	Напълно несъгласен/на 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моля, <i>обосновете</i> отговора си!					

Приложение 2. Продължение

2.5. Придобитите знания, умения и компетентност ще бъдат полезни на обучаваните.					
Напълно съгласен/на 6	Съгласен/на 5	Умерено съгласен/на 4	Умерено несъгласен/на 3	Несъгласен/на 2	Напълно несъгласен/на 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моля, <i>обоснете</i> отговора си!					
3. Какви са Вашите предложения за обучението?					

**ПРИЛОЖЕНИЕ 3. СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

е-ВЪПРОСНИК ЗА СТУДЕНТА

1. Какви бяха Вашите очаквания към обучението?					
2. Доколко сте съгласен/на с твърденията? /Отбележете с X в квадратчето под избрания отговор!/ 2.1. Проведеното обучение отговори напълно на очакванията ми.					
Напълно съгласен/на 6	Съгласен/на 5	Умерено съгласен/на 4	Умерено несъгласен/на 3	Несъгласен/ на 2	Напълно несъгласен/ на 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моля, обосновайте отговора си!					
2.2. Преподаването беше на високо ниво и подпомагаше моето аудиторно учене.					
Напълно съгласен/на 6	Съгласен/на 5	Умерено съгласен/на 4	Умерено несъгласен/на 3	Несъгласен/ на 2	Напълно несъгласен/ на 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моля, обосновайте отговора си!					
2.3. Преподаването подпомагаше и извънаудиторното ми учене.					
Напълно съгласен/на 6	Съгласен/на 5	Умерено съгласен/на 4	Умерено несъгласен/на 3	Несъгласен/ на 2	Напълно несъгласен/ на 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моля, обосновайте отговора си!					
2.4. Ученето ми (аудиторно и извънаудиторно) съответстваше напълно на нивото на преподаването.					

Приложение 3. Продължение

Напълно съгласен/на 6	Съгласен/на 5	Умерено съгласен/на 4	Умерено несъгласен/на 3	Несъгласен/ на 2	Напълно несъгласен/ на 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моля, обосновайте отговора си!					
2.5. Придобитите знания, умения и компетентност ще ми бъдат от полза.					
Напълно съгласен/на 6	Съгласен/на 5	Умерено съгласен/на 4	Умерено несъгласен/на 3	Несъгласен/ на 2	Напълно несъгласен/ на 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моля, обосновайте отговора си!					
3. Какви са Вашите <i>предложения</i> за обучението?					

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. РЕЙТИНГОВА СХЕМА

Курс

Място на провеждане

Академична година, Семестър

Преподавател(и)

.....

Рейтинг на курса

В точки и в бална оценка

(максимален брой точки – 30, минимален брой точки – 5, максимален бал – 6, минимален бал – 1)

Нива: Брой точки Оценка с думи Цифрова оценка

.....
■ Първо ниво – 5 т., *Много ниска* степен на удовлетвореност (Оценка – 1)

■ Второ ниво – от 6 до 10 т., *Ниска* степен на удовлетвореност (Оценки – 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2)

■ Трето ниво – от 11 до 15 т., *Слаба* степен на удовлетвореност (Оценки – 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3)

.....
.....
■ Четвърто ниво – от 16 до 20 т., *Средна* степен на удовлетвореност (Оценки – 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4)

.....
.....
■ Пето ниво – от 21 до 25 т., *Висока* степен на удовлетвореност (Оценки – 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5)

Приложение 4. Продължение

■ Шесто ниво – от 26 до 30 т., *Много висока* степен на удовлетвореност (Оценки – 5.2, 5.4, 5.6, 5.8, 6)

.....

Цифровата оценка се получава, като сумата от събраните точки се раздели на 5 (т.е. на броя на дадените оценки по съответните твърдения във втория сектор на въпросника за студента).

Коментар:

■ Първо – трето ниво (от 1 до 3) – *проблемни курсове с нисък рейтинг, изискващи специално внимание, основно преработване.*

■ Четвърто ниво (от 3.2 до 4) – *рутинно провеждани курсове с добър рейтинг, изискващи мерки за доразвиване и усъвършенстване в различни отношения в съответствие с очакванията и предложенията на преподавателите и студентите.*

■ Пето – шесто ниво (от 4.2 до 6) – *курсове с висок рейтинг, които могат да се разпространяват като добри практики и като иновации, както и да се актуализират и усъвършенстват в съответствие с динамиката на условията и изискванията.*

.....

ЛИТЕРАТУРА

- Катански, Ч. Меморандумът на Европейската комисия за учене през целия живот очаква и български отговор. – В: Юбилейна научна сесия „Общество на знанието и образование за всички“, НИОО, 2003: 269–275.
- Катански, Ч. Европейски приоритети в български контекст – перманентно образование и учене през целия живот. С., „Веда словена – ЖГ“, 2005.
- Катански, Ч. Ученето през целия живот като модерна образователна парадигма. – In: *Bulgarian Journal of Science and Education Policy* (BJSEP), 2008, Volume 2, Number 1, p. 91–105.
- Катански, Ч. Иновативна система за управление на електронното обучение. – В: Трета международна научна конференция: Оптимизация и иновации в учебно-тренировъчния процес, С., Университетско издателство „Св. Климент Охридски“, 2011: 155–164.
- Павлова, В. Традиции и перспективи за развитие на дистанционно обучение в УТСС, 2011, <http://alternativi.unwe.bg/alternativi/br48/02.pdf>
- Петров, П. Дидактика. С., „Веда словена – ЖГ“, 2001.
- Попов, Т., Ж. Христов и др. Медицинска педагогика – учебник за студентите от факултетите по обществено здраве. Габрово, ЕКС-ПИРЕС.
- Цанкова, И. Изграждане на Национална академична библиотечно-информационна система по проект на Фондация „Америка за България“. 2010, <http://bibliosphere.eu/?p=511>
- Чакъров, Н. Учебният процес (с предговор от Петер Петерсен – редовен професор по педагогика и директор на Педагогическия институт с опитно училище и Фрьобелова детска градина при Йенския университет), С., Книгоиздателство „Хемус“ А. Д, 1941.
- Atanasova, I and D. Terziivanov. A Survey Analysis on the Student Evaluation of Teaching in Basic Pharmacology. – In: *J Clin Med* 2011, 4(2): 13–17.
- Katansky, Ch. DIMEL – a new interactive system for distant e-learning management. – In: *Bulgarian Journal of Science and Education Policy* (BJSEP), 2012, 6, 1: 213–227.
- Katansky, Ch. Quality and effectiveness of vocational training for adults (A socio-pedagogical interpretation). – In: *Bulgarian Journal of Science and Education Policy*, 2008, 2, 1: 107–126.
- Prokopenko, J. *Productivity management: a practical handbook*, Geneva, International Labour Organisation, 1987.
- Terziivanov, D. The Teach/Learn Paradigm. – In: *J Clin Med* 2011, 4(2): 7–10.

Дата на постъпване: 21.06.2014 г.

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

КОСТНИ ИНФЕКЦИИ – ХИРУРГИЧЕН ПОДХОД

ЯВОР ГРИГОРОВ*

Катедра по хирургични болести, акушерство и гинекология,
Клиника по ортопедия и травматология, Университетска болница „Лозенец“,
Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

Целта на доклада е да спомогне за създаването на оптимизиран подход в лечението на костните инфекции чрез използването на собствена обновена класификационна система и базиран на нея алгоритъм за хирургично поведение. Обновяването и допълването на предложените по-рано класификация и алгоритъм на лечение бяха наложени от изискванията за диференциран подход към септичните усложнения при ендопротезиране на големи стави. Собствената класификация и алгоритъм на лечение в обновения си вариант са плод на повече от 15-годишен опит, 11 от които в регион на Северна Африка. Класификацията е базирана на два изключително важни признака, които характеризират всяка костна инфекция. На първо място – *стабилността на засегнатия костен сегмент*, и на второ – *степента на засягане на костното кръвоснабдяване*. Терминът „стабилен“ в предложената класификация означава, че циркумференцията на костта не е напълно разрушена от инфекциозния процес, костният сегмент е стабилен без наличието на имплант и остава такъв дори и след резекцията на засегнатата част от костта.

Според стабилността на засегнатия сегмент костните инфекции са разделени в 3 типа: тип I – стабилни, тип II – нестабилни, и тип III – относително стабилни (инфектирани ендопротези). Хирургичните процедури в предложения алгоритъм на хирургично лечение са разделени в 2 две главни групи. Първата включва *базисните*, чрез които се постига реваскуларизация на увредената кост (фенестрация, стимулирано и контролирано разрастване на грануляционна тъкан, мускулен пломбаж, резекция на засегнатия сегмент и заместването му с костен трансплантант). Втората – включва *допълнителни* процедури

* За контакти: д-р Явор Григоров, дм, Университетска болница „Лозенец“, гл. асистент в СУ „Св. Климент Охридски“, тел.: 00359 2 960 7586; email: yavorgrigorov@yahoo.com

за стабилизация, иригация, поставяне на костен цимент или биодegradивни продукти, им-прегнирани с антимикробни агенти, пластика на меки тъкани и др.

Ключови думи: класификация, костни инфекции, нарушено костно кръвоснабдяване, реваскуларизация

Yavor Grigorov. BONE INFECTIONS – SURGICAL TREATMENT

The aim of this report is to help optimizing the treatment of bone infections by using the author's update system of classification and surgical algorithm. The report is based on 15 years experience with surgical treatment of complicated bone infections 11 of them in a region of North Africa, where this updated classification system has been put into use. Though the proposed classification is based on previous ones it is less descriptive and more oriented to both practice and the optimization of the treatment of bone infections localized mainly in diaphyseal bones. The bone infections are classified according to **the stability of the affected bone segment** (Type I – stable, Type II – unstable and Type III – relatively stable); and **the degree of the affected blood supply** of the bone (**A**=minimal damage; **B**=local damage; **C**=large damage. The category **C** is separated in subcategories 1 and 2 according to the proximity of the joint). The used **Algorithm of the surgical treatment** of osteomyelitis reflects the understanding that the optimal method for revascularization of the infected bone part or the replacement of the affected segment by a bone graft is key to a potentially successful treatment. The surgical procedures are separated in two main categories. The first involves basic procedures for stimulation of the revascularization of the affected bone (fenestration, stimulation the growing of the granulation tissue, muscle plompage, resection of the affected bone segment and his replacement by a bone graft); and the second involves additional procedures for stabilization, irrigation, filling by bone cement (or biodegradable product) impregnated by antimicrobial drugs, plastic of soft tissue etc. 112 cases are reported, aged between 2 months and 70 years old with an evolution of the disease varying between one week and 34 years. The infection was interrupted in 89,8% of the treated cases with osteomyelitis, with variations between different forms from 100% for stable bone segments to 22,2% for unstable large forms localized close to a joint. The update form of the recommended classification and surgical algorithm have a practical purpose. They are not panacea for the bone infections but the results are promising. Their use has helped many patients to recover and come back to the normal life.

Key words: Bone infections, Affected blood supply, Classification, Revascularization

ВЪВЕДЕНИЕ

Най-популярните и често използвани класификации на костните инфекции са тези на Cierny-Mader (2003: 661–685), Waldvogel (1992: 119–195), Попкиров (1984: 197–261; 1987: 26–29), както и разделянето на костните инфекции според времетраенето на симптоматиката, механизма на увреждане и отговора на макроорганизма. Всички те от различен ъгъл характеризират остеомиелита по отношение на етиология, патогенеза и лечение. През 2010 г. беше предложена собствена класификация на костните инфекции, базирана на предходните, отнасяща се преди всичко за диафизните кости, която няма описателен характер и е с практическа насоченост. Същата се явява основа на предложен алгоритъм за хирургично лечение.

Класификацията отразява точно степента на костното увреждане, помага в избора на лечебен метод и служи за сравняване на резултатите от лечението. Обновяването и допълването на предложените по-рано класификация и алгоритъм на хирургично лечение бяха наложени от изискванията за диференциран подход към септичните усложнения при ендопротезиране на големи стави. Собствената класификация и алгоритъм на лечение в обновения си вариант са плод на повече от 15-годишен опит, 11 от които в регион на Северна Африка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Представени са 112 пациенти с разнообразни форми и локализации на костни инфекции на възраст между 2 месеца и 70 години и еволюция на заболяването между една седмица и 34 години. Според локализацията: бедрена кост – 50 (вкл. бедрени ендопротези), тибиа – 41, кости на ръка – 12, раменна кост – 7, лъчева кост и фибула – по 1. Разпределението на пациентите според предложената класификация е посочено в табл. 1.

Таблица 1

Тип	Разпределение на 112 (100%) пациенти по групи според предложената класификация
I А	14 (12,5%)
I Б	28 (25%)
I В1	5 (4,5%)
I В2	7 (6,3%)
II А	6 (5,4%)
II Б	25 (22,3%)
II В1	12 (10,7%)
II В2	9 (8%)
III	6 (5,3%)

Обновен вариант на собствена класификация на костни инфекции

Класификацията е базирана на два изключително важни признака, които характеризират всяка костна инфекция. На първо място – *стабилността на засегнатия костен сегмент*, и на второ – *степеня на засягане на костното кръвоснабдяване*. Терминът „стабилен“ в предложената класификация означава, че циркуференцията на костта не е напълно разрушена от инфекциозния процес, костният сегмент е стабилен без наличието на имплант и остава такъв дори и след резекцията на засегнатата част от костта.

Според стабилността на засегнатия сегмент костните инфекции са разделени в 3 типа: тип I – стабилни, тип II – нестабилни, и тип III – относително стабилни (инфектирани ендопротези).

Според степента на засягане на кръвообращението на увредения костен участък тип I и тип II са разделени на три групи:

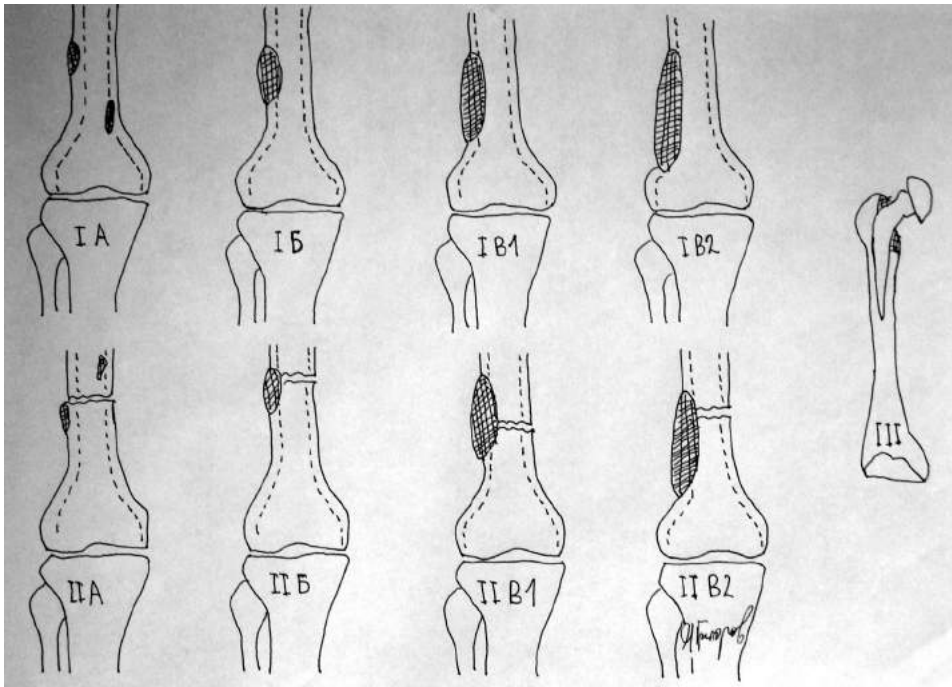
Група А. Минимално засягане (увредено е само периосталното или ендосталното кръвообращение), обикновено без комуникация между медуларния канал и периосталното пространство.

Група Б. Локално (засегнато е както периосталното, така и ендосталното кръвообращение, но в ограничен сегмент по дължина до 3–5 cm.). Налице е и комуникация между медуларния канал и периосталното пространство.

Група В. Обширно (засегнато е периосталното и ендосталното кръвообращение на костта в участък, обхващащ 1 или 2 трети от дължината на костта). Налице е комуникация между медуларния канал и периосталното пространство.

Група В бе допълнително разделена според близостта на костната инфекция до съседна става на подгрупи: В1 – далече от съседна става; В2 – близо.

Обновеният вид на класификацията на костните инфекции е представен на фиг. 1.



Фиг. 1. Със заштриховани участъци схематично са представени зоните на засегнатото от инфекция кръвоснабдяване на костта

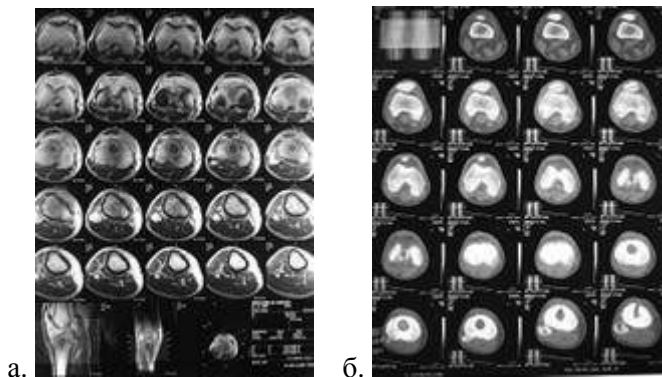
Алгоритъм на хирургично лечение, базиран на предложената класификация

Правилният избор на метод за реваascularизация на инфектирания костен сегмент или заместването му с костен трансплантант е ключът към успешното лечение на остеомиелита. Хирургичните процедури са разделени на две главни групи. Първата група включва *базисните*, чрез които се постига реваascularизация на увредената кост (фенестрация, стимулирано и контролирано разрастване на грануляционна тъкан, мускулен пломбаж, резекция на засегнатия сегмент и заместването му с костен трансплантант). Втората – включва *допълнителни* процедури за стабилизация, иригация, поставяне на костен цимент или биодegradивни продукти, импрегнирани с антимиkробни агенти, пластика на меки тъкани и др. Когато основните процедури се negliжират и акцентът пада върху допълнителните, обикновено крайният резултат е лош и инфекцията персистира. Хирургичният дебридман е задължителна част от всяка операция. Той включва отстраняването на вътрешната фиксация от инфектираните костни сегменти обикновено като част от базисните процедури.

Предложеният алгоритъм на хирургично лечение, базиран на предложената класификация, е както следва:

Тип I (костни инфекции, локализиращи в стабилни сегменти)

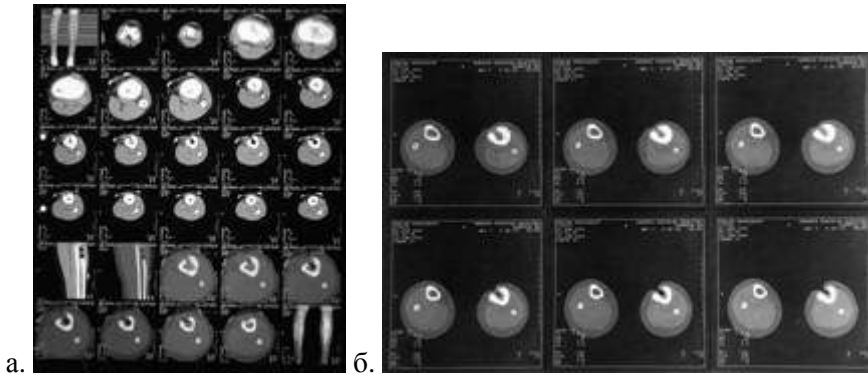
I A. Обикновено едноетапно лечение: хирургичен дебридман (при екзогенни инфекции) или дебридман + перфорация (фенестрация) на кортекс (за хематогенни и някои атипични форми), фиг. 2.



Фиг. 2. Пациент тип I A. Абсцес на Brodi, локализиращ в проксимална тибиа. (а) диагностична КТ; (б) КТ след приложената операция – медиална фенестрация и дебридман, инфекцията е санирана

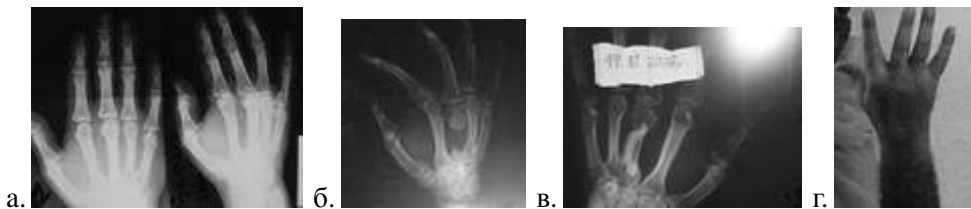
I Б. Първият етап включва перфорации или надлъжна фенестрация на кортекса (метод на Paríneau I) + иригационна система или поставяне на им-

прегниран с антибиотик цимент (биodeградационен продукт). Вторият етап – Parіneau II или мускулен пломбаж, или вторично зарастване чрез гранулационна тъкан. Третият етап – Parіneau III (мекотъканна пластика) или вторично зарастване (фиг. 3).



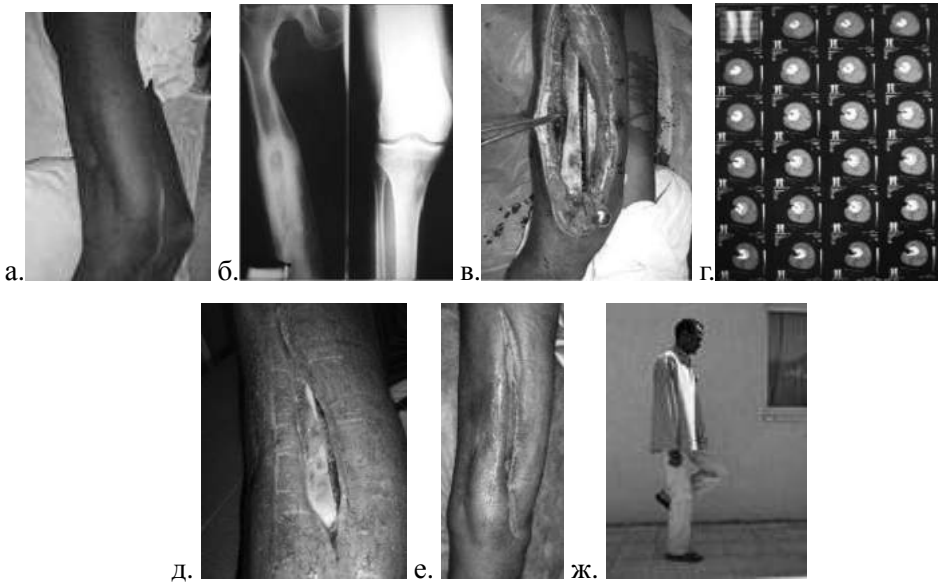
Фиг. 3. Пациент тип **I Б**. (а) диагностична КТ – хематогенен остеомиелит в проксимална тибиа, състояние след неуспешна интервенция; (б) КТ след операция по Parіneau I и преди регионална мекотъканна пластика, санирана инфекция, без смущения в зоната на растеж

I В1. Първият етап включва резекция на засегнатия сегмент + иригационна система или поставяне на импрегниран с антибиотик цимент (биodeградационен продукт). Вторият етап – костна пластика или сегментен костен транспорт (по Илизаров, съчетан или не с костна пластика), фиг. 4.



Фиг. 4. Пациент тип **I В1**. (а) диагностична рентгенография – екзогенен остеомиелит на III метакарпална кост; (б) първи етап – резекция на засегнатия сегмент; (в) втори етап – поставяне на фибуларен автотрансплантант; (г) една година след поставяне на трансплантанта – пълна интеграция на костта, инфекцията е санирана, добър функционален резултат

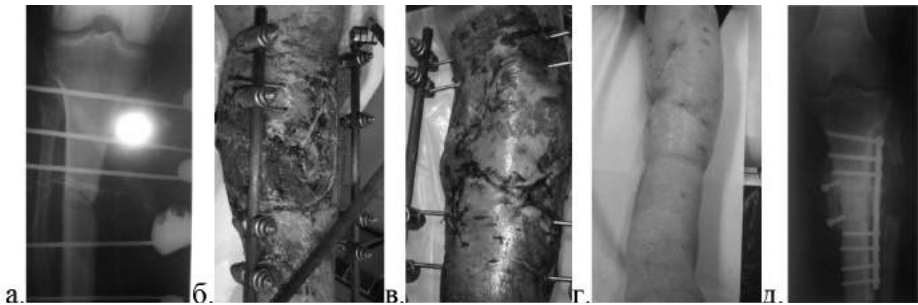
I В2. Първият етап включва обширна надлъжна фенестрация на засегнатия участък. Вторият етап – регионална мекотъканна пластика или вторично зарастване (фиг. 5).



Фиг. 5. Пациент тип I B2. (а, б) диагностична фото- и рентгенография – екзогенен остеомиелит с 20-годишна давност; (в) обширна лонгитудинална фенестрация на 2/3 от бедрения канал, проксималният инструмент е поставен в клоака, дисталният – в медиалния бедрен кондил, гнойна колекция беше открита във феморалния канал, кондилите, край бедрения shaft и fossa poplitea; (г) КТ 4 месеца след операцията – инвазия на грануляционна тъкан в канала; (д, е) еволюция на зарастване на оперативната рана; (ж) 1 година и 3 месеца след операцията инфекцията е санирана, пълно натоварване на оперирания крайник

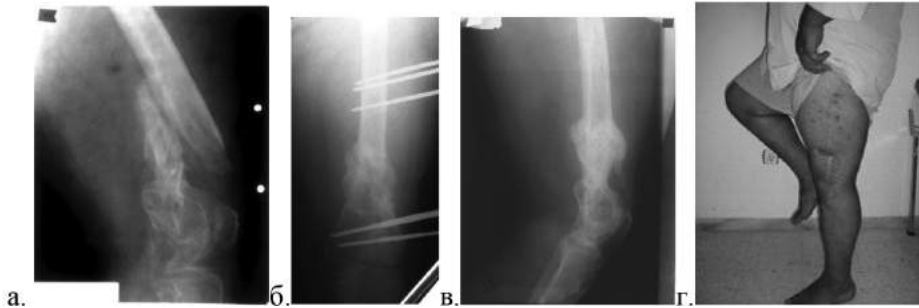
Тип II (костни инфекции, локализирани в нестабилни сегменти):

IA. Едноетапно лечение: дебридман + стабилизация (най-често чрез външен фиксатор), фиг. 6.



Фиг. 6. Пациент тип II A. Екзогенна инфекция на тибиа. (а, б) първи етап – дебридман, стабилизация с външен фиксатор; (в) втори етап – локална кожна пластика; (г) година и 2 месеца след инцидента костната инфекция е санирана; (д) състояние след парциална резекция на фибулата, дебридман, фенестрация на тибиа и поставяне на масивен автотрансплантант от Crista iliaca между основните фрагменти латерално и под плаката, както и фибуларен автотрансплантант – медиално

II Б. Първият етап включва дебридман + фенестрация + стабилизация (външен фиксатор) + иригационна система или поставяне на импрегниран с антибиотик цимент (биodeградационен продукт). Вторият етап – поставяне на масивен автотрансплантант (фиг. 7). Възможно е първият и вторият етап да бъдат изпълнени едновременно.



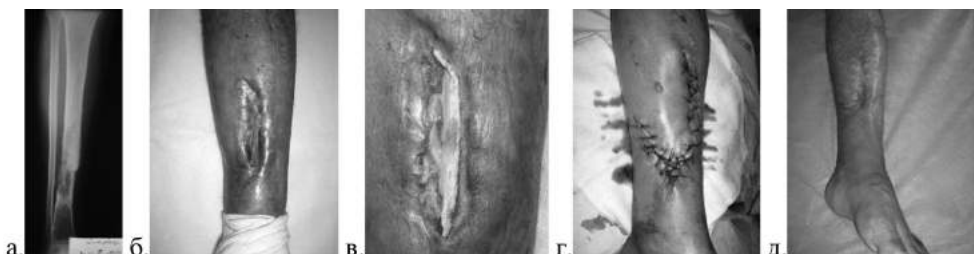
Фиг. 7. Пациент тип II Б. (а) диагностична рентгенография на екзогенен остеомиелит; (б) втори етап – поставяне на масивен автотрансплантант от *Crista iliaca*; (в) 2 години след операцията; (г) 7 години след операцията – инфекцията е санирана, пълно натоварване на оперирания крайник

II В1. Първият етап включва резекция на засегнатия сегмент + стабилизация (външен фиксатор). Вторият етап – костна пластика или сегментен костен транспорт (по Илизаров).



Фиг. 8. Пациент тип II В1. (а) диагностична рентгенография; (б) втори етап – заместване на резизирания костен сегмент със Z-образен фибуларен автотрансплантант; (в) пълна интеграция на трансплантанта; (г) след прекратяване на имобилизацията костната инфекция е санирана

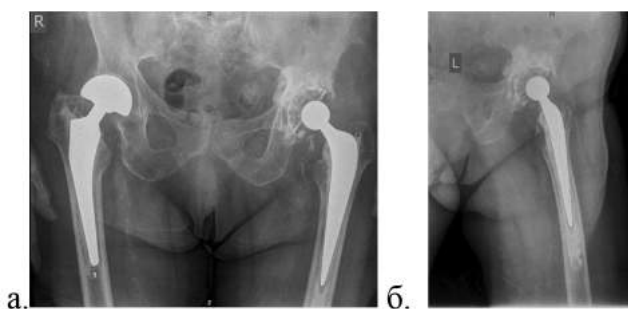
II В2. Първият етап включва дебридман + обширна надлъжна костна фенестрация + стабилизация (външен фиксатор) + иригационна система или поставяне на импрегниран с антибиотик цимент (биodeградационен продукт). Вторият етап – костна трансплантация (вкл. по Parienteau). Третият етап – при персистиране на инфекцията: артродеза или широка резекция и поставяне на туморна ендопротеза или ампутация (фиг. 9).



Фиг. 9. Пациент тип **II B2**. Екзогенна костна инфекция (а) диагностична рентгенография; (б) Paríneau I; (в) – Paríneau II; (г) – Paríneau III; (д) краен резултат – инфекцията е санирана

Тип III (костни инфекции, локализирани в относително стабилни сегменти – инфектирани ендопротези, без разхлабване):

Първият етап включва дебридман + иригационна система. Вторият етап – заместване на ендопротезата със спейсър или дефинитивно изваждане. Третият етап – реендопротезиране, артродеза (за колянна става) или само изваждане на спейсър + иригационна система, или операцията на Girdlestone, когато инфекцията персистира.



Фиг. 10. Пациент тип **III**. (а, б) диагностични рентгенографии. Край лявата протеза по време на операцията бе открита около 20 ml серозна течност, от която се изолира *Escherichia coli*. Приложиха се дебридман и иригация

РЕЗУЛТАТИ

Предложената класификация и алгоритъм на хирургично поведение в обновения си вариант се оказват достатъчно надеждни за третирането на разнообразни форми на костни инфекции. За оценка на резултатите се използваха критериите: *отличен* – когато инфекцията е санирана и възстановяването на засегнатия крайник е пълно; *добър* – случаите, при които инфекцията е санирана, но възстановяването на крайника не е пълно (например остатъчни контрактури и деформации); *лош* – когато инфекцията персистира. Резултатите от лечението са представени в табл. 2.

Таблица 2

Резултати от лечението на 112 пациенти с костни инфекции				
Тип	Брой пациенти	лош	добър	отличен
I A	14	0	3 (21%)	11 (79%)
I Б	28	0	23 (82%)	
I B1	5	0	4 (80%)	1 (20%)
I B2	7	0	7 (100%)	0
II A	6	0	4 (67%)	2 (33%)
II Б	25	0	19 (76%)	6 (24%)
II B1	12	4 (33%)	8 (67%)	0
II B2	9	7 (78%)	2 (22%)	0
III	6	0	6 (100%)	0

ДИСКУСИЯ

Правилният избор на метод за реваскуларизация на засегнатия от инфекция костен сегмент или начина на заместването му с костен трансплантант (базисни хирургични методи в алгоритъма на лечение) е ключов момент в лечението на остеомиелита. Свободният фибуларен автотрансплантант се оказва изключително устойчив в хиповаскуларна и контаминирана среда и по-широкото му използване е оправдано. Ефикасният дренаж, локализиран на подходящото място и функциониращ в оптимален и индивидуален период от време за всеки пациент, е важна предпоставка за предотвратяване на септични усложнения при поставянето на големи импланти, в частност ендопротези.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обновеният вариант на предложената класификация на костните инфекции и алгоритъмът на хирургично лечение не са панацеята за остеомиелита, но ефективността им е висока. Тяхната употреба помогна на много пациенти да оздравеят и да се върнат към обичайния си начин на живот.

ЛИТЕРАТУРА

- Попкиров, Ст. Гнойно-септична хирургия. С., Медицина и физкултура, 1984: 197–261.
 Попкиров, Ст. Посттравматичен остейт. С., Медицина и физкултура, 1987: 26–29.
 Dabov, G. Osteomyelitis. S. Terry. Canale. Campbells operative orthopaedics. Tenth ed. Mosby, 2003: 661–685.
 William, C. Warner. Infections. A. H. Crenshaw. Campbells operative orthopaedics. Mosby year book. St. Louis, 1992: 119–195.

Дата на постъпване: 25.06.2014 г.

МЕТАБОЛИТНИ НАРУШЕНИЯ И АНТРОПОМЕТРИЧЕН СТАТУС ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПСОРИАЗИС

ЛЮДМИЛА ИВАНОВА^{1*}, ГАЛИНА ЖЕЛЕЗОВА¹, ГРИША МАТЕЕВ²,
СНЕЖИНА ВАСИЛЕВА², БЛАГОВЕСТА ПЕНЧЕВА³, РОСЕН МИХАЙЛОВ³

¹ Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

² Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

³ Медико-диагностична лаборатория „Рамус“ – София

Епидемията от затлъстяване е сериозен проблем за общественото здраве, тъй като е свързана не само с доказан риск от сърдечно-съдови заболявания, но и от редица други заболявания, като влошава качеството на живот. Псориазисът е едно от тези заболявания, които са свързани със затлъстяване и не е напълно изяснено дали двете нарушения имат обща патогенеза или метаболитните нарушения при пациенти с псориазис са единствено резултат от модела на хранене, тютюнопушене и злоупотреба с алкохол.

За да се оцени разпространението на затлъстяването, метаболитните заболявания, тютюнопушенето и консумацията на алкохол сред лицата с псориазис и здрави контроли без кожни заболявания, е проведено проучване на 46 лица, от които 21 пациенти с диагноза псориазис и 24 здрави контроли без кожни заболявания, в Катедрата по дерматология и венерология, УМБАЛ „Александровска“, София. За оценката на антропометричния статус са измерени ръст, тегло, обиколка на талията и е изчислен индексът на телесна маса (ИТМ kg/m^2) по формулата: $\text{тегло (kg)} / \text{ръст}^2 (\text{m})$. За клинично-химичните анализи беше взета кръв на гладно и бяха определени общ и HDL-холестерол и триглицериди с ензимна процедура и глюкоза на гладно с глюкоза оксидазен метод. Информация за консумация на алкохол и тютюнопушене беше получена чрез интервю.

Свърхтеглото е 47,6% сред пациентите с псориазис и 25% сред контролите. Лицата с псориазис съобщават за по-ниска консумация на алкохол, както и делът на пушачите

* За контакти: доц. Людмила Иванова, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“, тел.: 02 9607 433; email: ludmilabivanova@gmail.com

е по-нисък. Най-често срещаното отклонение при пациентите е свръхтегло и затлъстяване, абдоминално затлъстяване и хипертриглицеридемия, като последната е по-висока при контролната група.

Разпространението на наднорменото тегло и дислипидемията е високо сред лицата с псориазис в настоящото проучване. Предвид на сериозните усложнения, свързани с наличието на метаболитен синдром, тази коморбидност следва да бъде идентифицирана и третирана.

Ключови думи: псориазис, метаболитен синдром, дислипидемия, тютюнопушене

Ludmila Ivanova, Galina Zhelezova, Grisha Mateev, Snejina Vassileva, Blagovesta Pencheva, Rossen Michailov. METABOLIC DISORDERS AND ANTHROPOMETRIC STATUS IN PATIENTS WITH PSORIASIS

The epidemic of overweight and obesity is a serious public health problem, associated not only with a proven risk of cardiovascular disease but also the contribution to other diseases that lead to disability and decreased quality of life. Psoriasis is one of these diseases, which are often accompanied by obesity and it is not clear if the two disorders share a common pathogenesis or obesity in patients with psoriasis is a result of lifestyle factors as dietary pattern, smoking and alcohol abuse.

The purpose of the study was to estimate the prevalence of obesity, metabolic disorders, smoking and alcohol consumption among individuals with psoriasis and healthy controls without skin disorders. A cross-sectional study in the Department of Dermatology and Venereology, University Hospital, Aleksandrovska, Sofia was conducted. In the study 46 persons were enrolled of which 21 patients diagnosed with psoriatic and 24 healthy controls without skin diseases. For the assessment of anthropometric status height, weight, waist were measured and BMI were calculated using the formula $\text{weight(kg)} / \text{height m}^2$. Fasting blood was collected for testing. Total – and HDL-cholesterol and triglycerides were measured with enzymatic procedure and fasting glucose with glucose oxidized method. Information alcohol consumption and smoking habit was obtained by interview.

The prevalence of overweight was 47.6% among psoriasis case and 25% among controls. Individuals with psoriasis reported lower alcohol consumption and the proportion of smokers is lower. The most common abnormalities in the patients were overweight and obesity, abdominal obesity and hypertriglyceridemia, the latter being higher in the control group.

The prevalence of the overweight and dyslipidemia is high among individuals with psoriasis in this study. Given the serious complications associated with the metabolic syndrome, this frequent comorbidity should be recognized and treated.

Key words: psoriasis, metabolic syndrome, dyslipidemia, smoking

ВЪВЕДЕНИЕ

Псориазисът е хронична инфламаторна, имуномедирана дерматоза, която засяга от 1 до 3% от общата популация и се свързва с повишен кардиоваскуларен риск (Cohen 2007: 506–509). Причината за псориазиса не е напълно изяснена, но редица изследвания доказват в неговата етиопатогенеза възпалителни и имунни механизми, най-вероятно генетично детерминирани. Нарушенията са комплексни и са причинени от взаимодействие на множест-

вени гени, имунната система и някои фактори на околната среда. Псориазисът често се придружава от редица коморбидни състояния като затлъстяване, хипертония, захарен диабет, дислипидемии и повишено кръвно налягане, които са компоненти на метаболитен синдром (Henseler 1995: 982–986; Neimann 2006: 829–835; Mallbris 2006: 355–363). В последно време се смята, че тютюнопушенето и високият индекс на телесна маса (ИТМ kg/m^2) са рискови фактори за развитие на псориазис. От друга страна, висцералното затлъстяване, което е по-високо при пациенти с псориазис, е доказан кардиометаболитен рисков фактор и допринася за развитие на метаболитен синдром (Balci 2010: 32–37). Епидемиологични изследвания показват също така, че псориазисът е независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (Love 2012: 419–424). Всички тези факти създават необходимост от проследяване и контрол на метаболитните нарушения и модифицируемите рискови фактори като хранене, тютюнопушене и употреба на алкохол при диагностициран псориазис.

Целта на настоящото проучване е да се установи честотата на наднормено тегло, затлъстяване и метаболитен синдром и да се проучат някои вредни навици при пациенти с псориазис.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проведено е проучване върху общо 46 лица, от които 21 пациенти с диагноза псориазис (хронична плакатна форма), поставена в Клиниката по дерматология и венерология на Университеска болница „Александровска“ – София, и 25 клинично здрави лица без кожни заболявания, които служат като контроли. След подписано информирано съгласие за участие, на изследваните лица от двете групи е оценен антропометричният статус чрез измерване на тегло, ръст, обиколка на талията, измерено е кръвното налягане и чрез анкетен метод са проучени някои вредни навици като тютюнопушене и употреба на алкохол. Изчислен е индексът на телесна маса (ИТМ kg/m^2) по формулата: тегло (kg)/ръст (m^2). За изследване на тютюнопушенето и употребата на алкохол е разработена анкетна карта, която е съобразена с конкретното проучване и дава информация за честотата на консумация на алкохол и употреба на тютюневи изделия.

За клиникохимичните анализи е взета венозна кръв на гладно, 8–10 часа след последното хранене. Изследвани са липиден профил (общ холестерол, HDL-холестерол, триглицериди) по ензимно-колориметричен метод и глюкоза по глюкозооксидазния метод.

Метаболитният синдром е диагностициран съгласно критериите на Международната диабетна федерация и националния консенсус на работната група към Българския институт по метаболитен синдром при наличие на отклонения в следните показатели: повишена обиколка на талията > 94 cm за мъже и > 80 cm за жени, повишени нива на триглицериди $> 1,7$ mmol/L, намален

HDL-холестерол < 1,0 mmol/ L при мъже и < 1,3 mmol/L при жени; повишена плазмена глюкоза на гладно > 5,6 mmol/L, повишено артериално налягане: систолно > 130 mmHg и/или диастолно > 85 mmHg.

Статистическата обработка е извършена със SPSS 13 и резултатите са представени като средна стойност и стандартно отклонение и като относителен дял в съответните категории.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Характеристиките на пациентите с псориазис и контролната група са представени на табл. 1.

Таблица 1. Характеристика на пациентите с псориазис и контролни лица без кожна патология

Характеристики	Пациенти с псориазис <i>n</i> = 21	Контролна група <i>n</i> = 24	<i>p</i> стойност
Пол м/ж	17/4	11/13	
Възраст (години), средна стойност ± SD	47,68 ± 19,3	48,2 ± 15,2	NS*
Възрастов интервал (години)	21–80	22–74	
ИТМ kg/m ² , средна стойност ± SD	26,25 ± 4,3	4,6 ± 5,3	NS
Свръхтегло, ИТМ > 25 kg/m ² ; <i>n</i> (%)	10 (47,6)	6 (25)	0,133
Затлъстяване, ИТМ > 30 kg/m ² ; <i>n</i> (%)	3 (14,3)	0 (0)	0,937
Пушачи, <i>n</i> (%)	5 (24,0)	9 (36)	0,355
Употреба на алкохол, честота	41% – 1–2 пъти месечно	59% – 2–4 пъти седмично	
Обиколка на талията > 94 cm (м) или > 80 cm (ж); <i>n</i> (%)	8 (38,6)	2 (8,3)	0,028**
Триглицеридемия > 1,7 mmol/L	4 (19,0)	7 (28)	0,503
HDL-холестерол < 1,0 mmol/L (м), < 1,3 mmol/L (ж); <i>n</i> (%)	5 (24,0)	5 (20)	1,0
Плазмена глюкоза на гладно > 5,6 mmol/L; <i>n</i> (%)	5 (24)	3 (12,5)	0,442
Метаболитен синдром, <i>n</i> (%)***	2 (9,1)	2 (8)	1,00
PASI score	14,9 (2,2 – 67,8)		

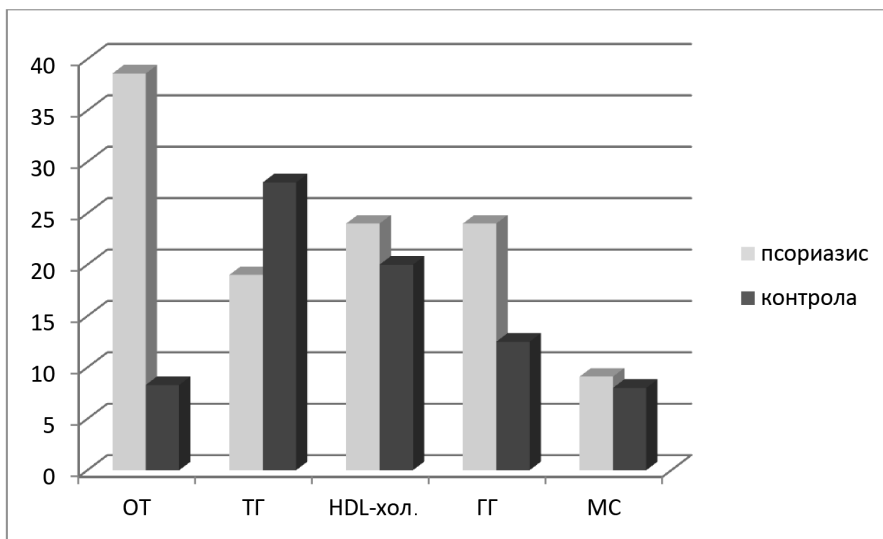
HDL – липопротеини с висока плътност

* NS – липсва статистически значима разлика.

** *p* < 0,05.

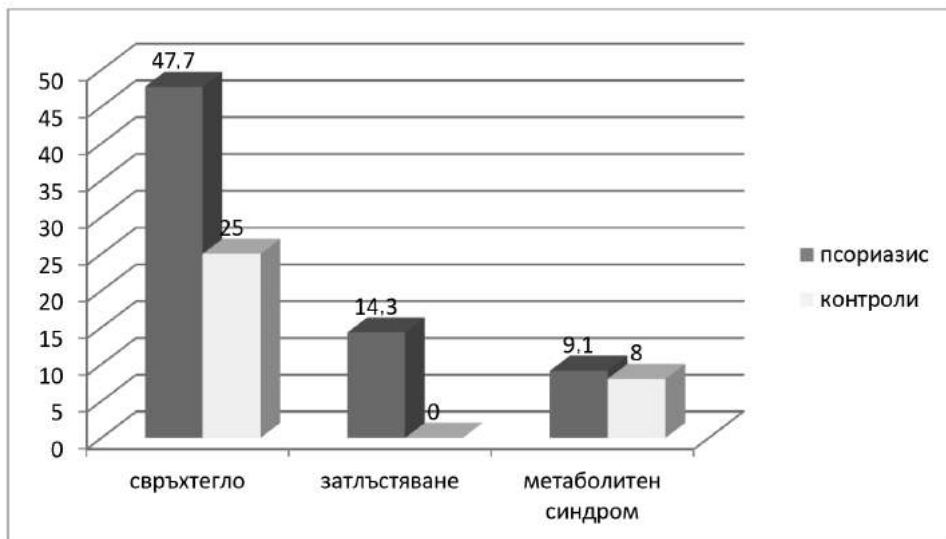
*** Наличие на увеличена обиколка на талията и отклонения в повече от два рискови фактора.

Установиха се разлики в редица кардиоваскуларни рискови фактори, ключови компоненти на метаболитен синдром между пациентите с псориазис и контролните лица. Пациентите с псориазис имат по-висок среден ИТМ (kg/m^2) и сред тяхната група относителният дял на лицата със свръхтегло и затлъстяване е по-висок в сравнение с контролите – 47,6% спрямо 25%. Нашите резултати, получени макар и от малобройна група пациенти, потвърждават установената и от други автори връзка между свръхтегло, затлъстяване и псориазис (Valci 2010: 32–37). Съществува известна разлика, макар и статистически незначима, между средните стойности на ИТМ (kg/m^2) при пациентите и контролната група. За разлика от това средната обиколка на талията, което е израз на висцерално затлъстяване, е статистически значимо по-висока при групата с псориазис ($p < 0,05$). Наличността на повишени ИТМ и обиколка на талията със или без метаболитен синдром корелира тясно с повишен коронарно-съдов риск (Sterry 2007: 649–655). Като се вземе предвид, че висцералното затлъстяване е независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания и корелира с редица проинфламаторни фактори, които имат отношение както към псориазиазиса, така и към атеросклерозата, тази констатация потвърждава по-високия риск при изследваните с псориазис лица. Чрез използване на дискриминативните критерии за метаболитен синдром при пациентите установяваме по-висок относителен дял на лица с абнормна обиколка на талията, нисък HDL-холестерол и повишена глюкоза на гладно, но не и с хипертриглицеридемия, която е по-висока при контролната група (фиг. 1).



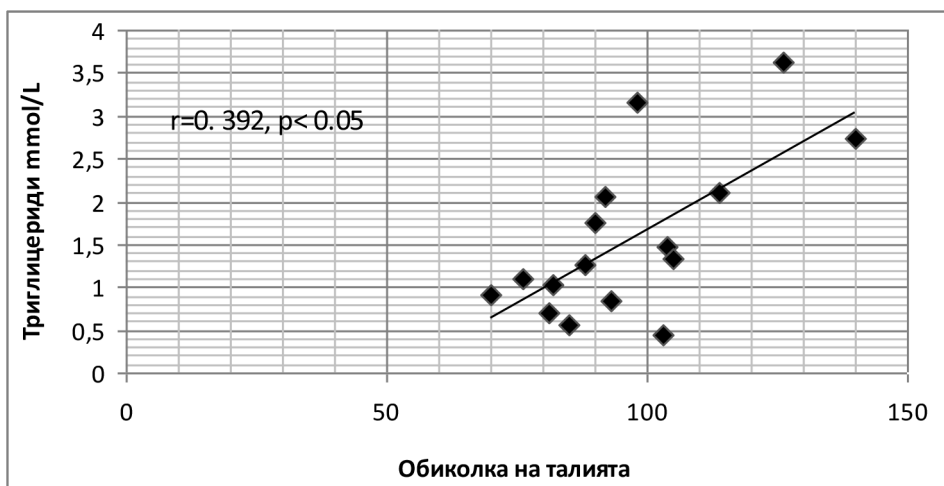
Фиг. 1. Разпределение на пациентите с псориазис и контроли без кожни заболявания според наличността на кардиометаболитни рискови фактори (x : (%) ОТ – обиколка на талията, ТГ – триглицериди в серум, HDL-холестерол, ГГ – глюкоза на гладно, МС – метаболитен синдром, y : проценти)

Същевременно затлъстяване се установява само при пациентите с псориазис (14,3%), но не и при контролите, при които няма нито един случай на ИТМ > 30 kg/m² (фиг. 2).



Фиг. 2. Относителен дял (%) на лица със свръхтегло, затлъстяване и метаболитен синдром при пациенти с псориазис и контроли без кожни заболявания

Други автори също доказват по-висока заболяемост от псориазис при лица с ИТМ > 30 kg/m², както и корелация между затлъстяването и тежестта на заболяването (Neumann 2006: 829–835). Известна е независима, сигнификантна връзка между хипертриглицеридемията и коронарно-съдовия риск. С всеки 1 mmol/L повишаване на серумните триглицериди релативният сърдечно-съдов риск (RR) нараства с 14% при мъжете и 37% при жените, доказано при епидемиологични проучвания (Gisondi 2007: 68–73). Фактори, които имат отношение към хипертриглицеридемията, са затлъстяване, хиперенергийна, богата на рафинирани въглехидрати диета и ексцесивна употреба на алкохол. При контролната група се установява по-висок относителен дял на лица с хипертриглицеридемия наред с по-честа консумация на алкохол и употреба на тютюневи изделия (табл. 1). Въпреки по-високия дял на лица с триглицеридемия при контролната група, само при болните от псориазис се забелязва статистически значима права корелационна зависимост между нивото на триглицериди в серума и обиколката на талията ($r=0,392$, $p<0,05$) – фиг. 3, което доказва по-високия кардиометаболитен риск при пациентите, при които висцералното затлъстяване е по-силно изразено. Вредните навици – употреба на алкохол и тютюнопушене, са по-силно представени в контролната група, което най-вероятно се дължи на спазване на лекарските препоръки при болните с псориазис след поставяне на диагнозата.



Фиг. 3. Корелационна зависимост между обиколката на талията и серумните триглицериди при пациенти с псориазис

При използване на критериите за метаболитен синдром (МС) – увеличена обиколка на талията и най-малко два допълнителни абнормни показателя, установяваме МС при 9,1% от пациентите и сравнително сходна честота (8%) при контролите. По-ниският относителен дял на лица с МС в групата с псориазис спрямо съобщаваната от други автори вероятно се дължи както на сравнително малкия брой пациенти, сравнително младата възраст на по-голямата част от пациентите, така и на контролирания режим на живот при пациентите с вече поставена диагноза псориазис (Hidetoshi 2012: 212–218; Assman 1998: 8–14; Love 2011: 419–424). Независимо от това доказахме отклонения в редица индикатори за кардиометаболитен риск при пациентите с псориазис в сравнение с контролната група лица без кожни заболявания, при които беше отчетен по-висок относителен дял на хипертриглицеридемия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установихме по-висок относителен дял на отклонения в антропометричния статус – свръхтегло, затлъстяване, увеличена обиколка на талията, и редица метаболитни нарушения при пациентите с псориазис в сравнение с контролна група лица без кожни заболявания, както и корелационна връзка между хипертриглицеридемията и обиколката на талията при пациентите, но не и при контролната група. Това поставя лицата с псориазис в по-значим сърдечно-съдов риск и налага наред със съответната медикаментозна терапия да се контролират модифицируемите рискови фактори – диета, вредни навици, двигателна активност, които допълнително предразполагат към развитие на метаболитен синдром.

ЛИТЕРАТУРА

- Assman, G. M., H. Schulte, H. Funke. *Europ Hearth Journal*, 1998, 19, Suppl, M; M8-14.
- Balci, A., D. D. Balci, Z. Yonden, I. Korkmaz, J. K. Yenini, E. Celik, N. Okumus, E. Egilmez. *Dermatology*, 2010, 220 (1), 32–37.
- Cohen, A, H. Gilutz, Y. Henkin. *Acta Derm Venereol*, 2007: 506–509.
- Gisoni, P., G. Tessari, A. Conti, S. Piaserico, S. Schianchi, A. Peserico, A. Giannetti, G. Girolomoni. *British Journal of Dermatology* 2007: 68–73.
- Henseler, T., E. Christophers. *J Am Acad Dermatol* 1995: 32, 982–986.
- Hidetoshi, T., I. Hajime. *Journal of Dermatology* 2012: 39, 212–218.
- Love, Th. Jon, A. Qureshi, E. K. Wood, J. M. Gelfand, H. Choi. *Arch Dermatol*. 2011: April, 147(4), 419–424.
- Mallbris, L., C. T. Ritchlin, M. Stahle. *Curr Rheumatol Rep*. 2006: 355–363.
- Naldi, L., Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. *J Invest Dermatol* 2005: 61–67.
- Neimann, A. L., D. B. Shin, X. Wang, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2006: 55; 829–835.
- Sterry, W., B. E. Strober, A. Menter. *Brit. J of Dermatology*, 2007: 157; 649–655.

Дата на постъпване: 28.06.2014 г.

ЕКСПАНЗИВНА ПЕРИПРОТЕЗНА ОСТЕОЛИЗА

ВЕСЕЛИН КОЖУХАРОВ^{1*}, СТЕФАН ПЕТРОВ²

¹ Клиника по ортопедия и травматология, Университетска болница „Лозенец“, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

² Отделение по патология, Университетска болница „Св. Анна“

Разкриването на причините за асептичното разхлабване на имплантите привлича много изследователски усилия. Насочихме вниманието си към структурните промени в граничната на импланта кост и контактната повърхност на металната сплав. Тъкannата реакция тип „чуждо тяло“ протича с ензимни и клетъчни феномени. При 47 ревизионни артропластики бяха проведени хистологични изследвания на контактната кост и перипротезната фиброзна тъкан. В техните структури се откриват множество метални частици със сиво-черен цвят, различни по форма и големина от 1 до 10 микрона. В съседство костните гредички са некротично фрагментирани, на места се откриват участъци с пълна костна деструкция. Наблюдава се грануляционна тъкан с клетъчна пролиферация на хистиоцити и макрофаги. Описаната картина на костна металоза присъства с различна степен на клетъчни, съдови и гредични промени, както и съдържание на метални частици. Промените в граничната на титановите импланти кост са тясно зависими от индивидуалната тъканна реактивност и технологичната обработка на повърхността и състава на сплавта, от която се изработват имплантите.

Ключови думи: металоза, ендопротезиране, имплант

* *За контакти:* доц. д-р Веселин Кожухаров, дм, Клиника по ортопедия и травматология, Университетска болница „Лозенец“, email: vesselink@abv.bg

Discovering the causes of aseptic loosening of implants attracts a lot of research efforts. We directed our attention in to structural changes in borderline bone and contact surface of the titanium alloy deserves attention. The “foreign body“ reaction runs with enzyme and cell driven process. Histology examinations of the contact bone and surrounding fibrous tissue were performed in 47 revision arthroplasty. In the bone structure it was found metal particles in grey to black colour, which were different in shape and sized between 1 and 10 microns. In close vicinity the bone trabeculae are necrotic and fragmental. In some places it reveal zones with total bone destruction. It observes a granulation tissue with cells proliferation of hystiocytes and macrophages. The described picture of bone metallosis persists with different degree of cellular, vascular and trabecular changes, as well as different content of metal particles. The changes in borderline between titanium implant and bone are close dependant to individual tissue reaction and technological surface treatment and alloy structure of the implants. We have grounds to define metallosis as one of the reasons for aseptic loosening of the implants.

Key words: metallosis, THA, implants

УВОД

Ендопротезирането на тазобедрената става заема все по-широко разпространение в клиничната практика, утвърдено като рутинен метод за радикално лечение на тежките дегенеративни, травматични, съдови и системни ставни увреди. От това следва нарастването на броя на ендопротезираните пациенти. Същевременно така се увеличава и броят на нуждаещите се от смяна на ендопротезата поради счупване, износване или разхлабване на контакта между ендопротезните компоненти и костта. Докато пред увредената тазобедрена става стои единственият проблем да бъде заменена с тотална ендопротеза, то при ревизионната артропластика се явяват група проблеми, свързани с настъпилите индивидуални костно-тъканни промени, станали причина за компрометирането на първичното или последващото ендопротезиране. Импантирането на ендопротезата в биологично активна тъканна среда отключва каскада от клетъчни и хуморални реактивни тъканни процеси, израз на една нарастваща атака срещу инертното ендопротезно тяло. В тази връзка още през 1973 г. Coleman и сътр. (1973: 527–529) провеждат изследвания за съдържанието на хром и кобалт в урината и кръвта на 12 болни в продължение на 32 месеца след ендопротезирането. Оказва се, че съдържанието тези два елемента на ендопротезната сплав е било 10 пъти по-високо от нивото преди операцията.

У нас през 80-те години на миналия век се имлантираха титаниеви ендопротези, в началото предимно безциментно, а по-късно и с циментно закрепване според структурните качества на костта. Приемало се е, че титаниевите импланти са с най-голяма биологична поносимост. Кожухаров К. (1986: 37–42) описва при 17 повторни артропластики с титаниеви ендопротези макро-

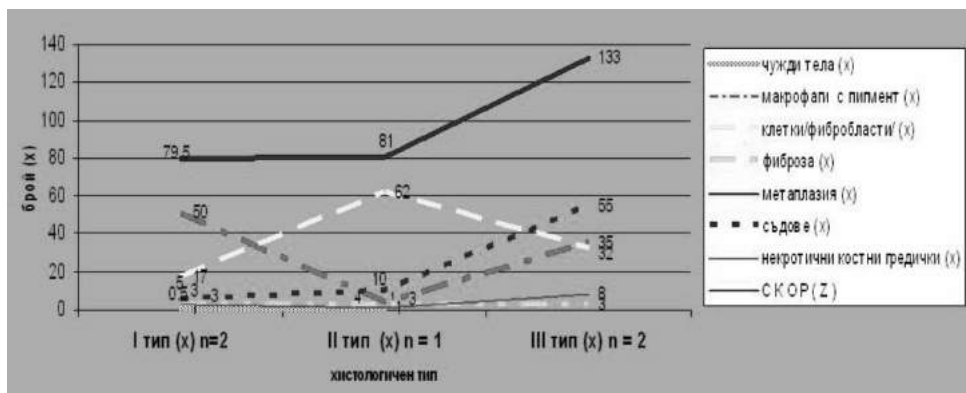
скопска металоза и микроскопски доказано разпространение на метални частици в околните тъкани – кости, мускули и фасции.

Внимание заслужават структурните промени в граничната на импланта кост и контактната повърхност на металната сплав. Тъканната реакция тип „чуждо тяло“ протича с ензимни и клетъчни феномени.

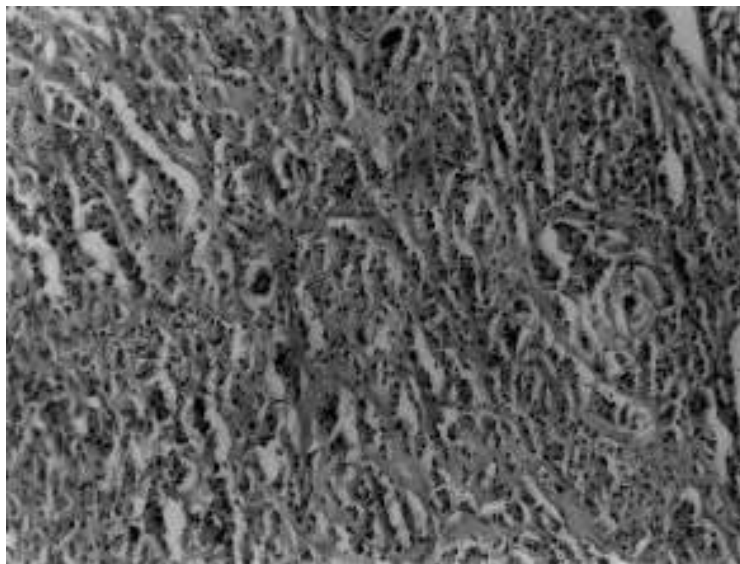
В търсене на причините за тази реакция ни направиха впечатление някои факти, публикувани от други автори. Нисковъглеродните и високowęглеродните сплави на протезните компоненти предизвикват продукция на голямо количество течност, което може да доведе до луксация в първите 5 години и масивна лимфоцитна реакция, остеолиза и разхлабване на контакта между протезата и костта. Остеолизата в областта на трохантера и ацетабулума се приема, че се предизвиква от повишена продукция на течност в комбинация с високото налягане в ставата. Металните частици, отделени от протезата поради износване, се натрупват в перипротезната тъкан и ѝ придават сиво-черен цвят. Феноменът е известен като „металоза“. Sternberg (1996) описва находката като възпалителен псевдотумор и ерозия на периартикуларните костни структури.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

При 47 ревизионни артропластики, направени поради разхлабване на протезата, бяха проведени хистологични изследвания на контактната кост. В 35 от случаите с макроскопски изявена „металоза“ в нейната структура се откриват множество метални частици със сиво-черен цвят, различни по форма и големина от 1 до 10 микрона, разположени в хистиоцитите. В съседство костните гредички са некротично фрагментирани, на места се забелязват участъци с пълна костна деструкция. Наблюдава се грануляционна тъкан с клетъчна пролиферация на хистиоцити (фиг. 1). Описаната картина на костна металоза присъства с различна степен на клетъчни, съдови и гредични промени, както и съдържание на метални частици. Лимфоплазмноклетъчната тъканна реакция присъства във всички случаи, като при някои от тях лимфоплазмноклетъчният възпалителен тъканен отговор носи белезите на хиперреактивност. Хистологично има дифузни периваскуларни инфилтрати от В- и Т-лимфоцити и плазмощити. Случаите с металоза показват по-слаба лимфоцитна инфилтрация, има наличие на хемосидерин и ексудация на фибрин. Имунохистохимията доказва активна клетъчна реакция.

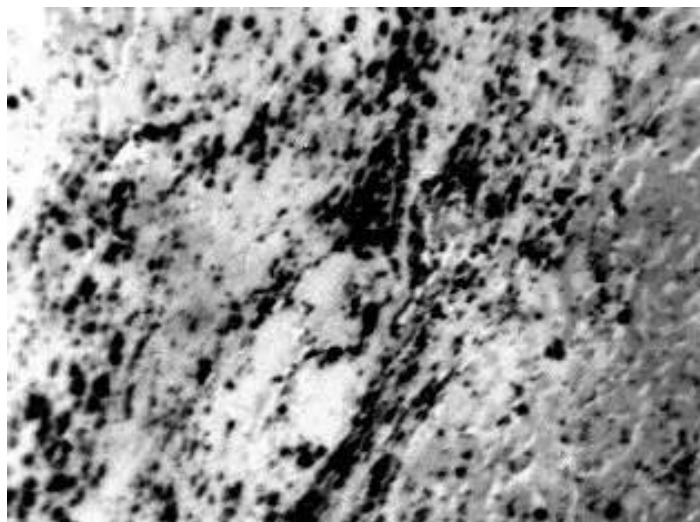


Биопсия / показател	Чужди тела	Макрофаги с пигмент	Съединителнотъканна реакция				Некротични костни гредички	Общо
			Клетки (фибробласти)	Фиброза	Метаплазия	Съдове		
I тип /x/ n=13	1	50	17	3	0,5	5	3	79,5
II тип /x/ n=7	1	4	62	3		10	1	81
III тип /x/ n=13		35	32	3		55	8	133



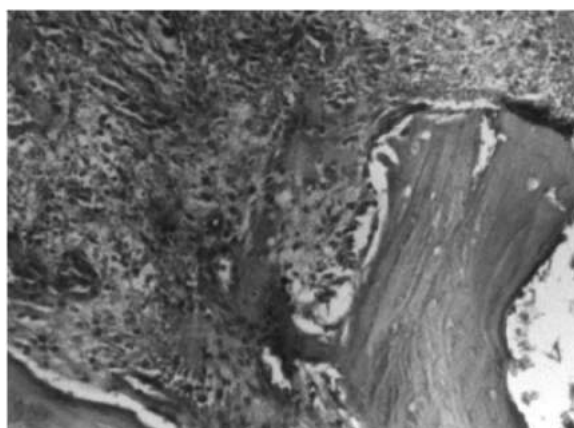
Фиг. 1. HE, x 64. Неспецифична грануляционна тъкан – множество от многоядрени гигантски клетки тип „чуждо тяло“, обилно фиброцити и фибробласти

Правят впечатление различия в количеството на макрофагите, натоварени с пигмент, наличието на фибробласти, лимфоплазмоцити и некротични костни гредички. Поради сходство в хистологичната находка сме обособили три групи случаи на тъканен отговор към титанови импланти. Първият тип (n=13) се характеризира с изобилие на макрофаги, натоварени с пигмент и начална фиброза (фиг. 2).



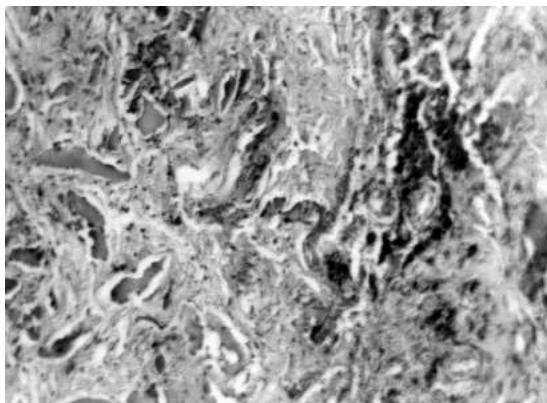
Фиг. 2. Първи тип тъканна реакция при металоза, скор – 79,5, изобилие от макрофаги, натоварени с пигмент. HE; X 64

При втория тип (n=7) намираме начална остеолиза в граничната кост, изразена фибробластна пролиферация, наличие на пигмент в интерстициума (фиг. 3).



Фиг. 3. Металоза II тип. Начална остеолиза в граничната кост. Изразена фибробластна пролиферация, наличие на пигмент в интерстициума. HE; x 64

Третият тип (n=13) е представен от наличие на некротични костни гредички, включени във фиброзна тъкан, пигмент, макрофаги и лимфоплазмати (фиг. 4).



Фиг. 4. III тип тъканна реакция при металоза, скор – 133, некротични костни гредички, пигмент, макрофаги, мононуклеари. HE; X 64

КЛИНИКА

При неразхлабените ендопротези металозата се съпровожда от ингвинална болка, особено при повдигане на крайника, заради илиопектинейния бурсит. Напредването на остеолитичния процес довежда до мигриране на протезните компоненти и задълбочаване на оплакванията (фиг. 5).



Фиг. 5. Дестабилизирана лява тазобедрена става при 75-годишна жена, 12 години след имплантацията, вследствие на експанзивна перипротезна фиброза

Диагностично значение относно разхлабването на връзката на протезата с костта има ранното възобновяване на оплакванията и симптомите на ставен излив, а не металозата. Промяната на разпределението на силите на натоварване може да доведе до счупване на протезното стебло, бедрената кост или протрузия на ендопротезата в таза.

ПОВЕДЕНИЕ

Когато се прави ревизия при ранна металоза, се препоръчват дебридман и смяна на триещите компоненти на протезата. При разхлабени компоненти на протезата те се заменят, като новите се залепват с костен цимент. Ацетабуларните дефекти изискват автоостеопластика, опорна метална конструкция и циментно закрепване. Някои автори съобщават за добри резултати при механично закрепване на ацетабулума в условията на остеопластика.

ДИСКУСИЯ

Установени са три типа механизми на отговор на перипротезната тъкан към метални частици от износването на протезата. Класическата реакция към чуждо тяло е обикновено умерена, а по-изразена – в случаите с по-голямо количество свободни метални частици. Лимфоплазмоклетъчната възпалителна реакция обикновено присъства независимо от количеството частици, отделени при износването на протезата. При 3 от 35 случая тъканната реакция беше по-изразена и сравнима с т.нар. псевдотумор от фиброзна тъкан.

Не се установява връзка между количеството освободени при износването частици и появата на тъканна реакция, подобна на хиперреактивност (Pflüger G. 2004 – EHS meeting). Дори случаите с макроскопска металоза показват по-малко белези на хиперергична реакция.

По отношение на качеството и вида на контактната повърхност на протезата трябва да отбележим, че нямаме случай на разхлабване на протеза с хидроксиапатитно покритие за период от 11 години. За сметка на това установихме металоза при единствения ни случай на ревизия на ендопротеза с хидроксиапатитно покритие 2 години след първичната операция. Ревизията се наложи по повод на счупване на керамиката на ацетабуларната чашка. Настъпилото триене на керамичната глава в металната черупката на ацетабуларната компонента е довело до отделяне на метални частици и до формиране и изява на т.нар. металоза. От своя страна контактната повърхност на ендопротезата с костта почти напълно бе загубила своето хидроксиапатитно покритие, което показва реакцията на организма към ендопротезата.

Jacobs и сътр. (1998: 1447) установяват наличие на титан и хром в кръвта и урината на пациенти 36 месеца след имплантирането на ендопротези, изработени от сплави на тези метали. При пациенти с ендопротези на базата на сплави на кобалта не е констатирано отделяне на метал.

Металните йони се включват в състава на протеини и образуват т.нар. хап-тени, които могат да активират лимфоцитите, възбуждайки забавен тип алергична реакция. Хистологичен белег за алергична реакция е инфилтрацията от лимфоцити в подсиновиалната тъкан или около малките посткапилярни съдове.

Металозата и свързаното с нея увеличено количество на тъканна течност водят до ранно разхлабване на ацетабуларната компонента. Подобни са наблюденията на Legenstein и сътр. от Нойщат, Австрия, докладвани на среща на EHS (2004: 0020). Те намират ранни луксации в 12% от 84 случая, настъпили до 2 години. Тук става дума само за метални триещи повърхности, но общото е металозата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучването на тъканния отговор към импланти дава резултати, но отговорите на въпросите, които ни вълнуват, са обикновено непълни и пораждат нови въпроси. Промените в граничната на имплантите кост са тясно зависими от индивидуалната тъканна реактивност и технологичната обработка на повърхността на имплантите, както и от състава на самата сплав. Имаме основания да определим металозата и експанзивната перипротезна фиброза като една от причините за разхлабване на ендопротезите.

ЛИТЕРАТУРА

- Кожухаров, К. Късна металоза при ендопротезираната тазобедрена става. Проблеми на ортопедията и травматологията. Том V, 1986: 37–42.
- Capello WN, D'Antonio JA, Manley MT, et al Hydroxyapatite in Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop*, Oct 1998; 355: 200–211.
- Coleman RF, J. Herrington, JT Scales. Concentration of wear products in hair, blood and urine after total hip replacement. *British Medical Journal* 1973; 1: 527–529.
- Doorn PF, Mirra JM, Campbell PA, et al. Tissue reaction to metal on metal total hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 329(suppl): 187–205.
- Dowson D. A comparative study of the performance of metallic and ceramic femoral head components in total replacement hip joints. *Wear.* 1995; 190: 171–183.
- Legenstein R, Bosch P, Tuschel A. Metallosis. 6-th Domestic Meeting of the European Hip Society, June 23–26, 2004, Innsbruck, Austria: session 4, 0020.
- Jacobs JJ, Skipor AK, Petersen LM, et al. Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled longitudinal study. *J Bone Joint Surg Am.* 1998; 80: 1447–1458.
- Schmalzried T, MacDonald S, Kudrna J. Metal-on-metal articulation in total hip arthroplasty: Current status. Clinical Update May 2005, www.medscape.com/viewprogram/4158
- Sochart DH. Factors affecting aseptic failure of fixation after primary Charnley total hip arthroplasty: multivariate survival analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 1998; 80: 1553–1554.

Дата на постъпване: 29.06.2014 г.

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ИНТРАОПЕРАТИВНА ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВОТО НА АОРТОКОРОНАРНИТЕ БАЙПАСИ

ВАСИЛ КОЗАРОВ*

Клиника по сърдечно-съдова хирургия, Университетска болница „Лозенец“

Ранното следоперативно компрометиране на графтовете след коронарна хирургия е свързано с висока заболеваемост и смъртност. Хирурзите обикновено разчитат на палпация на пулса в байпаса и други необективни методи. Верифицирането на кръвотока посредством апаратура, използваща времената за преминаване на ултразвуков сигнал по посока и срещу кръвотока в графта (transit time flowmetry, TTFM), е най-широко употребяваният метод за интраоперативен контрол. Използването на TTFM директно върху присадката осигурява данни за: кръвоток (ml/min), пулсативен индекс (PI) и процент на диастолното пълнене в графтовете, които, взети заедно, позволяват оценка на проходимостта в него. Има голям брой литературни данни, стандартизиращи граничните стойности на тези параметри. TTFM е надежден метод за оценка на функцията на графтовете преди завършване на операцията и може потенциално да подобри дългосрочните резултати.

Ключови думи: аортокоронарен байпас, проходимост, проверка

Vasil Kozarov. OPPORTUNITY FOR INTRAOPERATIVE QUALITY ASSESSMENT OF CORONARY ARTERY GRAFT BAYPASS

Early postoperative graft failure following coronary arterybypass graft (CABG) surgery is associated with high morbidityand mortality. Surgeons generally rely on fingerpalpation assessment of the pulse in the bypass graft and other nonobjective methods. Transit-time flow measurement (TTFM) is the most widely used method for intra-operative graft quality control

* *За контакти:* д-р Васил Козаров, Клиника по кардиохирургия, Университетска болница „Лозенец“, email: vaskozarov@gmail.com

in coronary artery bypass surgery. The use of ultrasound TTFM directly over the graft provides data on the flow (ml / min), pulsatility index (PI) and percentage of diastolic flow in grafts that, taken together, allow to assess the patency therein. There are large number of publications in international literature standardizing data and suggesting cutoff values to indicate revision of anastomosis. TTFM is a reliable method to assess graft function before completing the operation could potentially improve outcomes.

Key words: coronary artery bypass graft, patency, verification

Исхемичната болест на сърцето е заболяване, което е широко разпространено не само у нас, но и по целия свят. Значимостта му се определя от тежките инвалидизиращи последици, големия финансов и умствен ресурс, заделен за лечението му, и все още недотам ефективните мерки за профилактика. Съвременната медицина разполага с различни стратегии за нейното лечение – медикаментозно, ендоваскуларно, хирургично. След рутинното въвеждане на екстракорпоралното кръвообращение коронарната хирургия се превърна в златен стандарт в лечението на ИБС. Хирургическата техника не е претърпяла фундаментални промени много време, но резултатите след аортокоронарен байпас драматично се подобриха през последните 50 години (Head 2013: 2873–2878). Безспорно доказани и всеизвестни са предимствата на байпасната хирургия при лечение на заболяването спрямо чистата медикаментозна терапия. Натрупаните данни и знания тласкаха хирурзите към търсене на по-добри техники по отношение на графтовете за байпасната хирургия. Един проблем обаче винаги е стоял на дневен ред пред хирурзите, опериращи коронарни пациенти – продължителността на проходимостта на графта. За проходим се смята този, който осигурява адекватен кръвоток към съответния реваскуларизиран участък. За съжаление при част от графтовете се наблюдава намален кръвоток – било заради стеноза или оклузия. Очакваното компрометиране на графтовете за период от една година след реваскуларизация е 9% за артериални байпаси с артерия Торакака интерна и от 15 до 30% за венозни такива. Това води до нова поява на ангинозната симптоматика, нужда от хоспитализация и нови коронарни реинтервенции (Singh 1983: 359–363; Lytle 1985: 248–258; FitzGibbon 1996: 616–626). Редица проучвания са имали за цел разглеждането на този проблем. В голяма степен са известни патофизиологията, морфологичните промени и други състояния, които настъпват в еволюцията на аортокоронарния байпас. Малко обаче са възможностите на съвременната медицина да се противопостави на патофизиологичните промени, които настъпват с течение на времето в графтовете след реализиране на това екстраанатомично кръвоснабдяване на миокарда. Повечето проучвания навеждат на мисълта, че периперативните и средносрочните резултати са свързани с качествата на анастомозите на аортно-коронарните байпаси (Takami 2001: 1270–1274). Нивото, на което може да се влияе, е техниката на байпасиране и осигуряването на перфектен интраоперативен кръвоток на байпаса. Няколко са факторите,

които оказват въздействие – качество на графта, налягане, качество на байпасирания съд и капацитет да поеме кръвотока, качество на анастомозите. В този смисъл нуждата от качествен интраоперативен контрол, удостоверяващ кръвотока в графта, е належаща. Измерването на кръвотока в аортокоронарния байпас позволява функционалната му оценка и може да бъде предиктор за ранния и късния резултат при пациенти след миокардна реваскуларизация (Tan 2008: 239–244; Levine 2008, 23:709–712; Thielmann 2006, 30:117–125; Weman 1999, 112:107–114). С развитието на кардиохирургията и особено след налягането на нови техники като реваскуларизация на биешо сърце и хибридна реваскуларизация въпросът за контрол на качеството на анастомозите става особено актуален (Loop 1986, 314: 1–6; Lytle 1999, 117: 855–872; Acinapura 1989, 3: 321–325; Ghali 2000, 16: 1225–1230). Лесно достъпните технологии за измерване на кръвотока са предпоставка за надеждна оценка на коронарните байпаси, особено за разграничаване при евентуален проблем, дали става дума за техническа неизправност, дали незадоволителният кръвоток се дължи на вазоспазъм или на лошо качество на съдовете след анастомозата (Tokuda 2008, 86: 532–536; Di Giammarco 2006, 132: 468–474; Kim 2005, 80: 594–598; Leong 2005, 79: 854–857; Herman 2008, 7: 582–585). Основната цел на аортокоронарния байпас е да се повиши кръвният поток към исхемичния миокард. Въпреки че тази процедура се извършва успешно при повече от няколко хиляди пациенти годишно в цял свят, измерването на дебита и проходимостта на графтовете рядко се прави в повечето центрове. Предполага се, че графтовете са проходими в края на операцията, ако пациентът е хемодинамично стабилен и отвикването от ЕКК е било безпроблемно. Други хирурзи разчитат на палпацията на графта, за да верифицират кръвотока. Това обаче са субективни методи и не могат да дадат реална оценка на потока в байпаса. Един от смятаните за обективни методи – принципът на транзитновремевата флоуметрия (transit time flowmetry – TTFM), е въведен в сърдечната хирургия за измерване на обема на потока кръв. Целта на флоуметрията е да даде информация за незабавния резултат от реконструкцията, където техническа грешка или несъвършенство може да опорочи една иначе успешна операция. Различни методики, основащи се на други принципи на измерване на кръвотока в байпасите, са били разработвани през годините. Електромагнитни установки са били използвани за първи път в началото на 1960 г. (Dunning 2003, 2: 405–440; Canver 1994, 58: 135–138). През последното десетилетие тази техника за измерване на поток в графтовете е почти изоставена поради ограничения на електромагнитната техника. Повишената популярност на интервенции на биешо сърце без кардиопулмонален байпас (СРВ) и достъпността на ултразвук-базираните техники възобновиха интереса към интраоперативна оценка на проходимостта на графтовете. Методиката на транзитновремева флоуметрия (transit time flowmetry – TTFM) е описана през 1962 г. (D'Ancona 2000, 17: 287–293) и първоначално не е била използвана клинично поради технически ограничения.

През 1978 г. Drost и сътр. представят теоретичната основа за измерване на обема на поток въз основа на времето за преминаване на ултразвуков сигнал. Първоначалните ограничения бяха премахнати и методиката е добила търговска достъпност през 1983 г. Устройството се състои от конзола и сонда, която се поставя в контакт с графта. Самата сонда съдържа два малки пиезоелектрични кристала, един проксимално и един дистално на кръвотока, разположени от една и съща страна на съда. Противоположно на кристалите има малък метален рефлектор. Всеки кристал произвежда широк импулс ултразвуков лъч, покриващ цялата ширина на съда. Площта на преобразувателите и разстоянието между тях са известни.

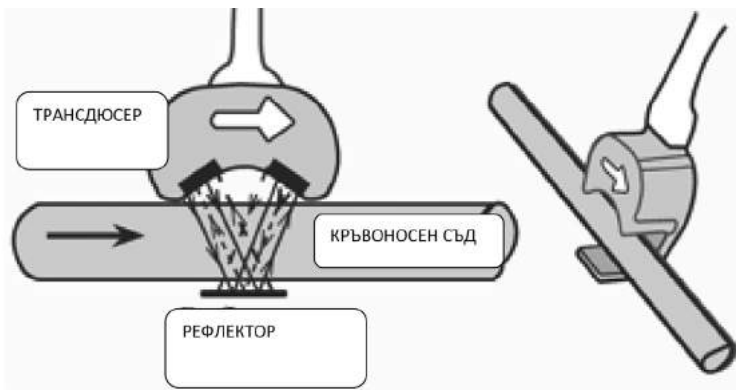
Измерва се необходимото време, за което ултразвуковият сигнал, излъчван по посока на потока, достига до дисталния пиезокристал след отражение в пластината. Измерва се и времето за пристигане на сигнала в обратна посока (срещу кръвотока) – от дисталния към проксималния пиезокристал. Тъй като ултразвуковият сигнал достига по-бързо, ако се предава по посока на кръвотока, отколкото срещу него, разликата между двете времена се нарича транзитно време. По този начин скоростта на тока е пропорционална на времето за преминаване.

Като се използват двете транзитни времена (времената за преминаване на сигнала t_{up} и t_{down}), разстоянието между излъчващия и приемащия трансдюсер L и ъгълът на наклон α , може да се изведат уравненията:

$$v = \frac{L}{2 \sin(\alpha)} \frac{t_{up} - t_{down}}{t_{up} t_{down}} \quad \text{и} \quad c = \frac{L}{2} \frac{t_{up} + t_{down}}{t_{up} t_{down}},$$

където v е средната скорост на флуида по посока на кръвотока, а c – скоростта на звука в средата.

Хомогенно разпределение на потока в съда не е необходимо, защото целият диаметър на съда е покрит от широк ултразвуков лъч. Измерванията са независими от хематокрита, сърдечната честота и дебелината на стената на съда.



Софтуер преработва резултатите и в реално време изчислява и визуализира няколко параметъра: пулсативен индекс, крива на потока, кръвоток в ml/min и процент (%) диастолно пълнене.

За да се тълкуват правилно, параметрите трябва да се анализират едновременно.

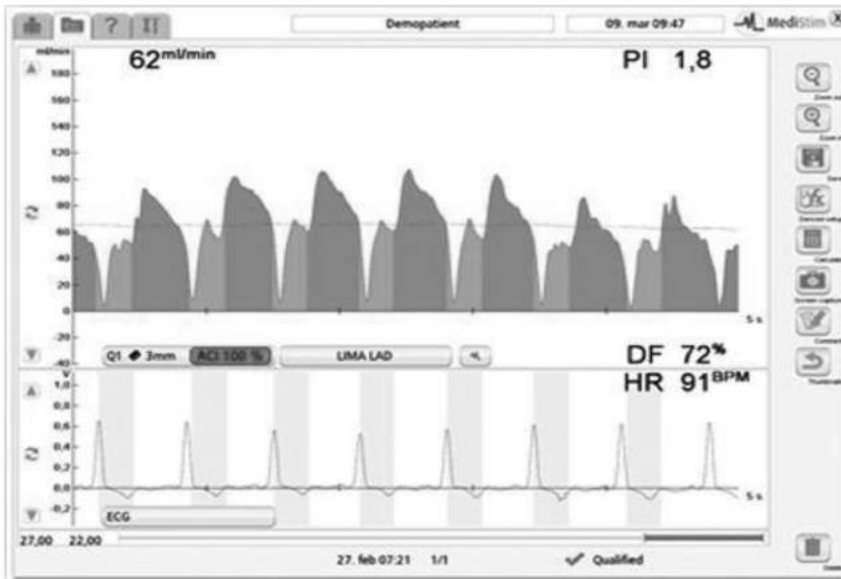
Крива на потока. За ясно разграничаване на систолния от диастолния кръвоток е необходимо кривата на потока да бъде синхронизирана с ЕКГ. В проходим коронарен графт хемодинамиката е сходна на тази в нативен коронарен съд – кръвотокът е главно по време на диастола с минимален систоличен пик по време на изоволуметричното съкращение (QRS комплекс). Кривите на левите сърдечни съдове са доста сходни. Поради анатомичните особености на дясната коронарна артерия (предимно субепикарден ход) нейната крива е различна. Кръвотокът в системата на дясната артерия има както диастолна, така и систолна компонента.

Пулсативен индекс (PI). Представява абсолютна стойност и е добър индикатор за кръвотока, а оттам – и за проходимостта на анастомозите. Стойността се получава при разделянето на разликата от максималния и минималния кръвоток на средния кръвоток ((макс.–мин.)/среден кръвоток). PI трябва да бъде между 1 и 5. С нарастване на PI се увеличава вероятността от некоректност на анастомозите.

Често причините за високо PI са технически, които могат да включват прегъвания, усуквания, стенозирани шевове на анастомози, интимални клапи, дисекации, разминаване между диаметрите на кондюит и коронарен съд, въздух в присадката, тромб и конкурентен поток. Решаването на тези въпроси, вкл. ревизия на анастомозите, обикновено води до по-приемливи стойности на потока, освен в случай на конкурентен поток.

Среден кръвоток (СК). Изразява се в ml/s и по същество не е индикатор за качество на анастомозите. Много променливи величини имат отношение към СК, като повечето от тях нямат отношение към качеството на анастомозите. Кръвотокът (Q) е правопрпорционален на налягането и обратнопропорционален на съдовото съпротивление. Това намира изражение в първия закон на Ом: $Q=P/R$, където P е артериалното налягане, а R е съдовото съпротивление. Съпротивлението R е обратнопропорционално на четвърта степен на радиуса на съда r и правопрпорционално на дължината на кондюита, в който тече кръвта, и вискозитета на кръвта. Следователно съпротивлението е силно повишено винаги когато диаметърът на реваскуларизирания съд е намален, т.е. има стеноза. Това драстично ще намали кръвотока даже при перфектни анастомози. Обратно, технически некоректни анастомози могат да се представят с „адекватен“ кръвоток, ако диаметърът на байпасирания съд е голям, а оттам – съпротивлението е ниско.

Диастолично пълнене – процентно отношение на кръвотока през байпаса по време на диастола към общия. За коректни се приемат стойности на диастолично пълнене над 45%.



За абнормни стойности на тези параметри според производителя и литературни данни са приети:

- пулсативен индекс – над 5;
- кръвоток – под 15 ml/min;
- диастолично пълнене – под 45%.

Дали TTFM е надежден показател за коректно извършена хирургическа дейност, е въпрос, който интригува редица колективи.

Canver и Dame (Canver, Dame 1994, 58: 135–138) първи съобщават за клиничната употреба на TTFM без никакви нежелани събития, свързани с метода. Техният опит показва необичайни параметри на потока при двама пациенти от 63, причинени от усукване на артериалния графт с артерия торадика интерна. D' Ancona (1999, 2: 121–124) представя голяма серия от TTFM проверени графтове, като открива дефект при 9,9% от тях. От 32 ревизирани графта шест (19%) са били запушени; девет (28%) са показали минимална стеноза; 12 (37%) са имали някакъв проблем в нативния коронарен съд, а в пет от случаите (16%) е имало прегъване на графта или дисекция на артерията.

Leong и сътр. описват серия от 116 пациенти, 49 от които оперирани без кардиопулмонален байпас, като чрез TTFM са установени 7 графта с недобра функция. След ревизия всички присадки показали нормални параметри.

По-късно D' Ancona (1999: 121–124) анализира ретроспективно 1145 графта при 409 пациенти. От 37 заподозрени за некоректни графтове 34 били успешно ревизирани. Той първи описва три допълнителни присадки (8,1%), при които въпреки ниската средна стойност на кръвотока ($< 7 \text{ ml/min}$), при ревизията не е намерен дефект. Авторите не дават повече информация за средносрочната ангиографска проходимост на тези три графта. В опит да се получи по-добра диагностична точност други автори описват предиктивната стойност на метода при оценката на гранични стойности на различните параметри. Takami (2005, 79: 854–858) анализира 82 графта, подложени интраоперативно на TTFM и ангиографска оценка в ранния следоперативен период. Установена е статистическа разлика между проходимите и непроходимите присадки по отношение на параметрите среден кръвоток, процент диастолично пълнене и пулсативен индекс, но разликата била статистически значима само за последния – пулсативен индекс. Kim (2005: 594–598) докладва за 58 пациенти, проверени интраоперативно с TTFM и незабавна постоперативна ангиография, в която е открил 14 от общо 117 графта с некоректни параметри. Той определя гранични стойности на основните параметри при TTFM въз основа на своя предварителен опит, без да извършва статистическа оценка.

Di Giammarco (2006,132: 468–474) съобщава за 304 графта при 157 пациенти с интраоперативна TTFM и постоперативна ангиография при средно проследяване от $6,7 \pm 4,8$ месеца от операцията. Той открил, че средният кръвоток, процент диастолично пълнене и пулсативният индекс са независими предиктори за компрометиране на графта, което е наблюдавано при 38 присадки. Той за първи път прилага ROC анализ, за да определи гранични стойности на параметрите на TTFM и установява, че $\text{MGF} < 15 \text{ ml/min}$, $\text{PI} > 3$ и $\% \text{BF} > 3\%$ са по-точни предиктори за краткосрочен отрицателен резултат. В допълнение той съобщава, че повече от 50% от компрометираните присадки в опита трябва да се разглеждат като функционално оклудирани при нисък среден кръвоток и много висок пулсативен индекс.

Подобна статистическа методология се използва от Tokuda (2007, 84: 1928–1933) за определяне на оптимално PI, като дефинира границите му до 5. Има някои доказателства по отношение на ролята на TTFM при прогнозирането на средносрочната проходимост и възможния изход за пациента. Отново Tokuda и сътр. (2008: 86, 532–536) съобщават средносрочния анализ на проходимостта. Те анализират 261 коронарни присадки в 123 пациенти, проверени от TTFM в ранния следоперативен период с ангиография. Откриват, че 5,4% от присадките са стенотични, или запушени. Те се анализират в рамките на групата от 104 напълно проходими графта през първата година. Този анализ показва, че в рамките на диапазона от една до четири години след операцията MGF и % BF са независими предиктори за провал на графтовете. Не е доказана статистическа значимост за параметъра пулсативен индекс.

Vesit и сътр. (2007, 32: 313–318) докладват за серия от 100 пациенти, при които 3% от общия брой присадки при 9% от пациентите са били ревизирана със значително намаление на заболяемостта и смъртността в групата с приложение на TTFM в сравнение с групата без употреба на TTFM. Leasche и кол. (2009, 21: 207–212) застъпват тезата, че не трябва да се използва TTFM. Според тях не може да се направи оценка, дали незадоволителните стойности на кръвотока в графта се дължат на техническа грешка или на намален оток на нативния коронарен съд.

Walker и кол. (2013, 8: 416–419) анализират 152 от 160 ангиографски перфектни присадки. От осем проблемни байпаса пет били запушени, а три имали значително намален кръвоток. Двама пациенти са имали интраоперативно преправяне на байпасите след ангиография, един е реопериран през същата хоспитализация, а петима са били лекувани с перкутанна коронарна интервенция. Значителна разлика се наблюдава при средния кръвоток ($34,3 \pm 16,8$ ml/min срещу $23,9 \pm 12,5$ ml/min) между проходими и непроходими байпаси, но не и в пулсовия индекс ($1,98 \pm 0,76$ срещу $1,65 \pm 0,48$, $P = 0,16$). Те заключават, че въпреки че TTFM може да бъде полезен инструмент за оценка на присадка след CABG, могат да се появят фалшиво негативни резултати. Ангиографията остава стандартен критерий за оценка на проходимостта на присадката и качеството на анастомозата след CABG. Di Giammarco (2006, 132: 468–474) разглежда 717 графта при 333 пациенти – всички интраоперативно проверени чрез TTFM, както и с епикардиален ултразвуков доплер (high-resolution epicardial ultrasonography HR-ECUS). Сред 678 присадки, смятани за функциониращи чрез TTFM, 3 (0,4 %) са имали незадоволителни данни за кръвоток от HR-RCUS и са били своевременно ревизирани. При ревизията е верифицирана и коригирана техническа грешка. Епикардният ултразвук е потвърдил доброто функциониране на останалите 675 присадки, вече верифицирано от TTFM. При два от 39 байпаса, неправилно функциониращи според TTFM, това е потвърдено с ултразвук. Хирургическата проверка на анастомозите по време на своевременното им ревизиране е показала техническа грешка. В останалите 35 случая HR-ECUS не потвърди TTFM диагнозата и се демонстрира пълна проходимост на анастомозите. Основният резултат от това проучване е увеличението на позитивната предиктивна стойност до почти 100% при използването на двете методики – TTFM + HR-ECUS, като се избягват много ненужни ревизии.

Kieser (2010, 38: 155–162) в своя труд заключава, че използването само на PI фактора е лесен метод и отнема малко време. TTFM прогнозира компрометиране на графта в рамките на 6 месеца след CABG. Въпреки това решение, кога да се преразгледа присадка, не може да бъде определено въз основа на TTFM. Необходими са по-добри методи за оценка на качеството на коронарни байпас присадки. Макар да има противоречия в данните на тези проучвания, като извод може да се изведе, че интраоперативната флоуметрия би могла след

анализ на различните параметри да бъде метод, който да подобри резултатите на хирургическото лечение на исхемичната болест на сърцето. Граничните стойности на ТТФМ, докладвани в литературата, са получени в резултат на анализ. Що се отнася до прогнозиране на средносрочната проходимост на байпасите, за ТТФМ на този етап има спорни и противоречиви литературни данни, че пациентите могат да се възползват от посочения интраоперативен метод, като това е обект на бъдещи изследвания. Преобладават проучвания, фаворизиращи методиката като метод за контрол на качеството на аортокоронарните байпаси, което също подлежи на допълнителни изследвания. Транзитновремевата флоуметрия е полезен инструмент във верифицирането на техническите качества на аортокоронарните байпаси. В сравнение с ангиографията този метод е минимално инвазивен, лесен за използване и предоставя информация в реално време за хемодинамичните характеристики по отношение на графтовете. В сравнение с други методики ТТФМ показва по-висока надеждност. Въпреки това е очевидно, че чувствителността и специфичността на ТТФМ остава да бъдат доказани (Loop 1986, 314: 1–6; Lytle 1999, 117: 855–872). Правилното тълкуване на кривите на потока, средния кръвоток и РІ стойностите може да намали броя на неоткритите технически грешки (Tan 2008, 7: 239–244). Тези стойности винаги трябва да се разглеждат заедно с клинични констелации. Средната стойност на тока не е от голямо значение при оценяване на аортокоронарния байпас. РІ и кривите на потока са добри показатели за качеството на анастомозите. Допустими стойности на потока с необичайни криви и високи РІ могат да подчертават силно стенотични лезии на дисталните анастомози.

ЛИТЕРАТУРА

- Acinapura AJ, Rose DM, Cunningham JN, Jacobowitz IJ, Kramer MD, Zisbrod Z. Internal mammary artery bypass: effect on longevity and recurrent angina pectoris in 2900 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3(4): 321–325 [Discussion 325–326].
- Athanasiou T, Saso S, Rao C, Vecht J, Grapsa J, Dunning J, et al. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition—which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(1): 208–220.
- Becit N, Erkut B, Ceviz M, Unlu Y, Colak A, Kocak H. The impact of intraoperative transit time flow measurement on the results of on-pump coronary surgery. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2007; 32: 313–318.
- Canver CC, Dame NA. Ultrasonic assessment of internal thoracic artery graft flow in the revascularized heart. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:135–138.
- D'Ancona G, Karamanoukian HL, Salerno TA, Schmid S, Bergsland J. Flow measurement in coronary surgery. *The Heart Surgery Forum* 1999; 2: 121–124.
- D'Ancona G, Karamanoukian HL, Ricci M, Schmid S, Bergsland J, Salerno TA. Graft revision after transit time flow measurement in off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2000; 17 :287–293.

- Di Giammarco, Pano M, Cirmeni S, Peline P, Vitolla G, Di Mauro M. Predictive value of intraoperative transit-time flow measurement for short-term graft patency in coronary surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132(3): 468–474.
- Di Giammarco G, Canosa C, Foschi M, Rabozzi R, Marinelli D, Masuyama S, Ibrahim BM, Ranalletta RA, Penco M, Di Mauro M. Intraoperative graft verification in coronary surgery: increased diagnostic accuracy adding high-resolution epicardial ultrasonography to transit-time flow measurement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 45(3): e41–e45.
- Dunning J, Prendergast B, Mackway-Jones K Towards evidence-based medicine in cardiothoracic surgery: best BETS. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2003; 2: 405–409.
- FitzGibbon GM, Leach AJ, Kafka HP, Keon WJ. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 616–626.
- Ghali WA, Knudtson ML. Overview of the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease on behalf of the APPROACH investigators. *Can J Cardiol* 2000; 16(10): 1225–1230.
- Head JS, Borgemann J, Osnabrugger R, Kieser TM Coronary artery bypass grafting: Part 2 optimizing outcomes and future prospects. *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34(37):2873–86
- Herman CR, Sullivan JA, Buth KJ, Legare JF. Intraoperative graft flow measurements during coronary artery bypass surgery predict in-hospital outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(4): 582–585.
- Hirotoni T, Kameda T, Shiota S, Nakao Y. An evaluation of the intraoperative transit time measurements of coronary bypass flow. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(6): 848–852.
- Kieser TM, Rose S, Kowalewski R, Belenkie I. Transit-time flow predicts outcomes in coronary artery bypass graft patients: a series of 1000 consecutive arterial grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010. Aug; 38(2): 155–162.
- Kim KB, Kang CH, Lim C Prediction of graft flow impairment by intraoperative transit time flow measurement in off-pump coronary artery bypass using arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 594–598.
- Leong DK, Ashok V, Nishkantha A, Shan YH, Sim EK. Transit-time flow measurement is essential in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 854–858.
- Leacche M, Balaguer JM, Byrne JG. Intraoperative grafts assessment. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2009, 21: 207–212.
- Levine S, Mendoza CE, Virani SS, Barquet G, Purow J, Katariya K, Salerno T. Rescue percutaneous coronary intervention for graft failure immediately after coronary artery bypass grafting: case report and review of literature. *J Card Surg* 2008; 23(6): 709–712.
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC, Proudfit WI. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Eng J Med* 1986; 314(1): 1–6.
- Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 248–258.
- Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(5): 855–872.

- Shin H, Yozu R, Mitsumaru A, Iino Y, Hashizume K, Matayoshi T, Kawada S. Intraoperative assessment of coronary artery bypass graft: transit time flowmetry versus angiography. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(5): 1562–1566.
- Singh RN, Sosa JA, Green G. Long-term fate of the internal mammary artery and aphenous vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 359–363.
- Takami Y, Ina H. Relation of intraoperative flow measurement with postoperative quantitative angiographic assessment of coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1270–1274.
- Tan ES, Jessurun G, Deurholt W, van der Vleuten P, van der Heuvel A, Ebels T, Zijlstra F, Tio R. Differences between early, intermediate, and late angioplasty after coronary artery bypass grafting. *Crit Pathw Cardiol* 2008; 7(4): 239–244.
- Tan ES, van der Meer J, Jan de Kam P et al. Worse clinical outcome but similar graft patency in women *versus* men one year after coronary artery bypass graft surgery owing to an excess of exposed risk factors in women. CABADAS. Research Group of the Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. Coronary Artery Bypass graft occlusion by Aspirin, Dipyridamole and Acenocoumarol/phenoprocoumon Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1760–1768.
- Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR, Neuhauser M, Marggraf G, Sack S, Erbel R, Jakob H. Emergency re-revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(1): 117–125.
- Tokuda Y, Song MH, Ueda Y, Usui A, Akita T. Predicting early coronary artery bypass graft failure by intraoperative transit time flow measurement. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1928–1933.
- Tokuda Y, Song MH, Oshima H, Usui A, Ueda Y. Predicting midterm coronary artery bypass graft failure by intraoperative transit time flow measurement. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 532–536.
- Weman SM, Salminen US, Penttilä A, Mannikko A, Karhunen PJ. Postmortem cast angiography in the diagnostics of graft complications in patients with fatal outcome following coronary artery bypass grafting (CABG). *Int J Legal Med* 1999; 112: 107–114.
- Walker PF1, Daniel WT, Moss E, Thourani VH, Kilgo P, Liberman HA, Devireddy C, Guyton RA, Puskas JD, Halkos ME. The accuracy of transit time flow measurement in predicting graft patency after coronary artery bypass grafting. *Innovations (Phila)*. 2013 Nov-Dec; 8(6): 416–419.

Дата на постъпване: 02.07.2014 г.

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

СИНТЕТИЧНИ КАНАБИМИМЕТИЦИ, УСТАНОВЯВАНИ В СМЕСКИ ЗА ПУШЕНЕ НА ТЕРИТОРИЯТА НА БЪЛГАРИЯ ПРЕЗ ПЕРИОДА 2010–2013 г. – ТОКСИКОЛОГИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

ПАВЛИНА ГАТЕВА^{1*}, ВИОЛИНА АНГЕЛОВА², ЦВЯТКО ВЕСЕЛИНОВ³,
ВАСИЛКА НАНКОВА³

¹ Фармакология и клинична фармакология, Университетска болница „Лозенец“,
Медицински факултет, СУ, „Св. Климент Охридски“

² Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

³ Научен институт по криминология и криминалистика – МВР, София

Синтетичните канабимиметици са едни от най-агресивно налагащите се на пазара наркотици. Най-често се добавят към смеси за пушене или се предлагат под формата на прахове като „соли за вана“, „химикали за научни изследвания/непредназначени за употреба“, „растителни храни“ и др. През периода 2010–2013 г. в нашата страна в смеси за пушене са идентифицирани JWH-018, JWH-073, MAM-2201, UR-144 и STS-135. Анализът на информацията относно ефектите им при употреба от хора показва, че става дума за психоактивни вещества, в редица случаи притежаващи много по-изявени ефекти в сравнение с тези на марихуаната. Времето на появата им на пазара у нас съвпада с това в другите страни по света и почти винаги предшества включването им в Списъка на забранените вещества. Правната ни система се стреми максимално бързо да постави новите дизайнерски дроги под контрол.

* За контакти: д-р Павлина Гатева, дм, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“, тел.: 0889 428 105; email: pandreeva_gateva@yahoo.com

Pavlina Gateva, Violina Angelova, Chvjatko Vassilev, Vassilka Nankova. SYNTHETIC CANNABIMIMETICS DETECTED IN HERBAL INCENSES IN BULGARIA IN 2010–2013–TOXICOLOGICAL IMPORTANCE

Synthetic cannabimimetics are one of the most aggressively marketed narcotic drugs. Most often they are added to herbal incenses or are selling in powder as “bath salts“, “research chemicals / not intended for human consumption“, “plant foods“ etc. In our country for the period of 2010–2013 in herbal incenses were identified JWH-018, JWH-073, MAM-2201, UR-144и STS-135. Analysis of the information about their effects after human’s consumption reveals that they are psychoactive substances often with stronger effects than the marijuana itself. The time of their appearance in the market coincides with their worldwide distribution and almost always precedes their inclusion into the List of forbidden substances. Our legislative system attempts to include as quickly as it possible the new designer drugs under regulation.

Key words: designer drugs, cannabimimetics, JWH-018, JWH-073, MAM-2201, UR-144, STS-135

УВОД

Синтетичните канабиноиди и канабимиметиците са едни от най-агресивно налаганите на пазара наркотици. Понастоящем са синтезирани повече от сто такива субстанции. Синтетичните канабиноиди са вещества, структурно подобни на делта – 9-тетрахидроканабинола (ТСН) – активен компонент на марихуаната. Канабимиметиците са вещества с различна химична структура, без прилика с ТСН, но с подобни фармакологични/физиологични ефекти върху организма. Макар често тези два термина да се използват като синоними, разграничаването им е важно от юридическа гледна точка, тъй като синтетичните канабиноиди в редица законодателства попадат директно под ударите на закона още в момента на тяхната поява за разлика от канабимиметиците, за които процесът на контролиране влиза в сила месеци, а понякога и години, след като бъдат синтезирани.

Около 2004 г. растителни смеси за пушене („спайс“) се появяват в Европа като алтернатива на канабиса. Първоначално се е смятало, че канабис-подобните ефекти се дължат на самите растения, но скоро възниква обоснованото предположение, че към растителната съставка се добавят и синтетични вещества. Синтетични канабиноиди и канабимиметици най-често се смесват с изсушени растителни дроги, предназначени за пушене, които сами по себе си имат психофармакологични ефекти – *Salvia divinorum*, *Mitragyna speciosa* (Kratom), *Turnera aphrodisiaca* (Damiana), *Leonotis leonurus* (Lion’s ear), *Pedicularis densiflora* (Indian Warrior), *Rosa canina* (Dog Rose, шипка), *Althaea officinalis* (marshmallow, лечебна ружа) и други растения (т.нар. синтетична марихуана). Синтетичните канабимиметици първоначално биват разтваряни в ацетон или етанол, след което растителните части обилно се напръскват и се оставят да изсъхнат, като се получават най-различни концентрации на тези потенциално токсични вещества (Fantegrossi и съавт. 2014: 45–54). Обикновено се пакетират в малки разфасовки, във фолио, с атрактивни наименования.

По данни на Националния фокусен център за наркотици и наркомании в нашата страна през последните няколко години се забелязва устойчива тенденция на залавяне на синтетични канабиноиди и канабимиметици.

Представяме нашия опит с нови към момента на установяване в България канабимиметици – предмет на съдебномедицински експертизи през периода 2010–2013 г. Обектите на изследване представляват сухи растителни смеси, подадени в *Центъра за експертни криминалистически изследвания и изпитания – Научен институт по криминология и криминалистика – МВР, София*, със задача изясняване на съдебно-токсикологичното им значение.

МЕТОДИ

Използвани бяха следните техники за анализ:

1. Визуално и микроскопско изследване, тегловни анализи – проведени на везна “Sartorius“, модел MC 210-S, с клас на точност I по БДС EN 45501:2001, max – 210 g; min – 0,02 g, стойност на прекъснатото деление (d) 0,00001g. Везната има свидетелство за калибриране от акредитираната лаборатория за калибриране „Калибра–България“ – ООД.
2. Тънкослойна хроматография: плочка със слой: силикагел; подвижна фаза: хлороформ:метанол (9:1), фронт 10 cm, проявител: йодплатинат.
3. За измерване на относителния дял на компонентите в анализираните смеси са използвани следните аналитични методи:
 - а) газова хроматография: апарат „Termo Finnigan GC Ultra“, кварцова капилярна колона EC-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 μ m), инжектор при температура 270 °C, пламъчно-йонизационен детектор при температура 300 °C, при програмен температурен режим – от 160 °C до 290 °C (10 min) със скорост на загряване 30 °C/min, носещ газ – азот 1,3 ml/min.
 - б) газова хроматография – апарат „Хюлет Пакард 6890“, инжектор при температура 270 °C, кварцова капилярна колона EC™ 20 /15 m x 0,25 mm / при програмен температурен режим на колоната от 100 °C – 290 °C със скорост на загряване 15 °C/min, носещ газ азот 1,5 ml/min. Инжектор при сплит способ с отношение 1:30 и температура 270 °C. Пламъчно-йонизационен детектор с водород 35 ml/min и температура 300 °C.
4. За идентифициране на веществата в изследваните проби е използвана газова хроматография – масспектрометрия (GC-MS) – апарат „GC/MS Trace – Thermo Finnigan“ – колона: AT-5MS (30 m x 0,25 mm i d x 0,25 mm) на фирма Aiitech. Програмен температурен режим от 60 °C (4 min) – 15 °C–290 °C (10 min). Газ носител – хелий, със скорост 1,0 ml/min. Инжектор при способ с отношение 1:20 и температура 270 °C. Интерфейс

при температура 280 °C и йонизационна камера при температура 250 °C. Сканиращ обхват от 40 до 460 amu. Йонизация при електронен удар.

Идентифицирането на получените масспектри е направено чрез сравняването им с две масспектрални библиотеки с помощта на компютърен софтуер.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Активните вещества са извлечени от растителната маса чрез метанол. Процедурата е лесна и дава постоянни резултати най-вероятно защото веществата просто са добавяни към растителния материал и следователно не се налага да бъдат изолирани от клетъчни компоненти.

Както се и очакваше, нито един от екстрактите не реагира кръстосано с канабиноидния панел на нашия имунологичен скринингов лабораторен тест (Randox Evidence).

Чрез използване на представените по-горе методи за анализ и сравняване с база данни и публикуваната научна литература идентифицирахме следните вещества: JWH-018, JWH-073, MAM-2201, UR-144 и STS-135. Тъй като съгласно българското законодателство не се разрешава употребата на упойващи вещества без значение от проявите и от степента на повлияване, точните концентрации на установяваните от нас психотропни вещества по-нататък не са определяни.

JWH-018 и JWH-073

В проби, изследвани през 2010 и 2011 г., бяха регистрирани JWH-018 (виж табл. 1) и неговият бутилов аналог JWH-073 (виж табл. 2). Литературната справка показва, че това са вещества, синтезирани в края на миналия век (Wiley и съавт. 1998: 995–1004), с висок афинитет към ендоканабиноидните рецептори CB₁ и CB₂. През декември 2008 г. две лаборатории – THC Pharma (Германия) и AGES PharmMed (Австрия), независимо една от друга установяват наличие на JWH-018 в смеските за пушене (Grigoryev 2011: 1126–1136). Същите резултати получават и други лаборатории в Европа (Auwärter 2009: 832–837) и Япония (Uchiyama 2009: 61–66). Констатирана е директната връзка между JWH-018 и психотропните ефекти при пушене на смеси, съдържащи JWH-018 (Atwood 2010: 585–593).

Преди JWH-018 да бъде забранен в Западна Европа, т.е. до началото на 2009 г., наличието на JWH-073 в смеските за пушене е предимно в ниски концентрации. Това вещество се приема по-скоро като белег за липса на чистота на смеската за пушене (Lindigkeit 2009: 58). След това обаче за известно време (докато бъде забранено през 2011 г.) JWH-073 изцяло заменя JWH-018.

Проучвани са ефектите на JWH-018 и JWH-073 при животни (Poklis 2012: 91–96) и се установява, че те са аналогични на ефектите на THC (Marshall

2014: 40–47) – наблюдава се класическата „канабиноидна тетрада“, която включва хипотермия, аналгезия, каталепсия и локомоторна супресия. При това ефектите на JWH-073 и в още по-голяма степен на JWH-018 са много по-изразени в сравнение с тези на THC.

Няма системни проучвания на ефектите на JWH-018 и JWH-073 при хора. Информация за тях се получава главно от форуми в интернет. Основният метод на употреба на синтетични канабиноиди е чрез пушене, но е възможен и пероралният прием. Количествата на JWH-018 и JWH-073, определяни в смеските за пушене, варират съответно от 2,3 mg/g до 35,9 mg/g и от 5,8 до 22,9 mg/g (Lindigkeit 2009: 58–63; Uchiyama 2010: 31–38).

Ефектът при хора обичайно настъпва или мигновено, или след 1 до 10 минути от употребата им чрез пушене. При различните представители ефектът трае от 20 минути до 4–6 часа и напомня този на марихуаната, а именно: приповдигнато настроение, еуфория; антистресогенно действие; творческа, философска, абстрактна мисловна дейност; усилено възприятие на слух, мирис, вкус, зрение; промяна в телесните възприятия; промяна във възприемането за време; обезболяване; намаляване на гаденето и повишаване на апетита. Нежелани ефекти: ускорена сърдечна дейност (сърцебиене); зачервяване на очите; сухота в устата; влошаване на кратковременната памет; влошаване на координацията на движенията; забавяне на реакциите. Макар ефектите им да не са добре документирани, прекалено високите дози могат да причинят нежелани ефекти, каквито обичайно не се наблюдават при употребяващите марихуана – ажитираност и повръщане (Hopkins и Gilchrist 2012: 544–546). Съобщен е в литературата случай на привикване към Spice Gold (Zimmermann 2009: 464–467) (смеска за пушене, съдържаща JWH-018 и други синтетични канабимиметици) и консумиране на 3 g дневно в продължение на няколко месеца, след което се е развил синдром на отмяна, подобен на този след употреба на наркотици. Има съобщен и един случай на остра интоксикация с поява на гърчове и тахикардия, довели до хоспитализация (Laroit 2011: 760–764). Публикуван наскоро системен преглед на литературните данни относно психопатологични прояви при употреба на синтетични канабимиметици обобщава фактите от 223 проучвания по темата и е основание авторите му да въведат термина „спайсофрения“ (Paranti 2013: 379–389). Макар да няма доказана пряка връзка с употребата на синтетични канабимиметици, тези вещества могат да тригерират остри психози при вулнерабилни индивиди и/или да изострят психотичните епизоди при вече изяви психози.

Таблица 1. JWH-018 – общи, физични и аналитични данни

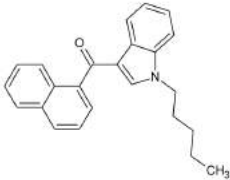
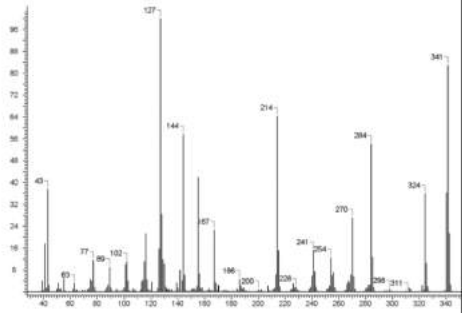
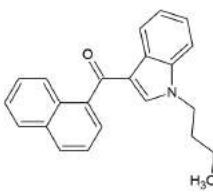
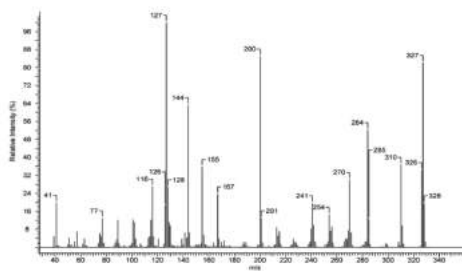
 <p>JWH-018</p>	Наименование по UPAC	Naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone
	Синоними	<ul style="list-style-type: none"> • AM678 • pentyl-3-(1-naphthoyl)indole
	Молекулна маса	341.189 g/mol
	Формула	C ₂₄ H ₂₃ NO
	Изглед	Сивкавобелезникав прах
	Точка на топене (°C)	51,9
	GC-MS спектрални данни	<p>(Основни GC-MS йони)</p> <p>127.1, 214.2, 270.2, 284.2, 324.3, (341.3 [M⁺])</p> 

Таблица 2. JWH-073 – общи, физични и аналитични данни

 <p>JWH-073</p>	Наименование по УРАС	Naphthalen-1-yl-(1-butylindol-3-yl)methanon
	Синоними	–
	Молекулна маса	327,16 g/mol
	Формула	C ₂₃ H ₂₁ NO
	Изглед	Бял прах
	Точка на топене (°C)	99,8
	GC-MS спектрални данни	(Основни GC-MS йони) 127.1, 144.1, 200.2, 284.2, 310.3, (327.3 [M ⁺])



Направената от нас справка показва, че JWH-018 и JWH-073 са включени в Списъка на растения и вещества с висок риск за общественото здраве поради вреден ефект от злоупотреба с тях, забранени за приложение в хуманната и ветеринарната медицина през февруари 2011 г.

МAM-2201

В проби, които изследвахме през 2012 г., се установи наличие на веществото МAM-2201 (виж табл. 3), за което се предполага, че действа като мощен агонист на канабиноидните рецептори. За пръв път то е идентифицирано от лаборатории в Холандия и в Германия (Simolka и съавт. 2011: 157–171) през юни 2011 г. като съставка на синтетични канабимиметични продукти за пушене. МAM-2201 е ново вещество, изобретено от доставчиците на „химикали за научни проучвания“ за сивия сектор на веществата, използвани за развлече-

ние. Структурно МАМ-2201 представлява хибрид от два известни канабиноида JWH-122 и АМ-2201, които по-рано са използвани като активни съставки на канабисовите смески за пушене, преди да бъдат забранени в много страни. МАМ-2201 е забранен в Нова Зеландия през юли 2012 г.

Споделяната информация в интернет форумите от използващите такива вещества показва, че МАМ-2201 не причинява стягане в гърдния кош, не е много приятен на вкус, а ефектът му е по-продължителен и по-силен в сравнение с канабиноидите. Ефекти са наблюдавани при минимална доза от 500 µg и кривата доза/отговор е много стръмна. Понякога се наблюдават панически атаки и повръщане. Научни клинични данни за МАМ-2201 обаче липсват.

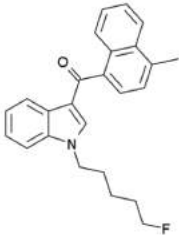
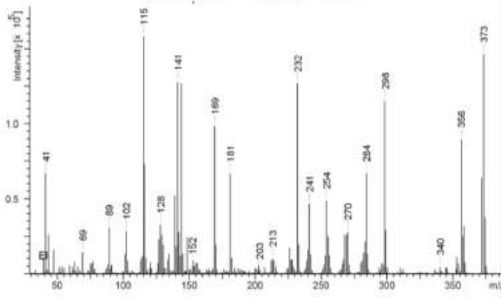
В медицинската литература са описани няколко случая на интоксикация с МАМ-2201. Единият е на 31-годишен мъж от японски произход (Derungs и съавт. 2013: 164–171), който след изпушване с наргиле на 300 mg растителни смески изпада в преходно остро психотично състояние, ажитираност, агресия, тревожност и повръщане, с придружаващ симпатомиметичен синдром (повишено артериално налягане, тахикардия, хипергликемия). Състоянието му налага спешно хоспитализиране. Един час след пушене в кръвта му се откриват 49 mg/ml МАМ-2201. Психичното състояние се възстановява 1,5 часа след изпушването на наргилето.

Вторият клиничен случай, официално съобщен в литературата, е на 59-годишен мъж, завършил фатално (Saito и съавт. 2013: 333–337). Съдебномедицинският анализ, проведен на 4-ия ден постмортем, при него регистрира наличие на МАМ-2201 в кръвта и в редица тъкани, като в мастната тъкан установената концентрация на МАМ-2201 е била 124 пъти по-висока от тази в кръвта.

При третия случай веществото МАМ-2201 е било употребено интраназално под форма на прах, в комбинация с местния анестетик benzocaine, от 20-годишен индивид, който 6 часа по-късно постъпва по спешност в болница с възбудни поведенчески прояви, ксеростомия, болка в гърдите, тежка диспнея, тахикардия и хипертония (Lonati 2014, под печат). Предполага се, че тези ефекти се дължат на отделянето на норадреналин – един от механизмите, чрез които вероятно действат агонистите на канабиноидните рецептори (Lapoint 2011: 760–764).

При едновременно приемане на няколко синтетични канабиноида чрез смески за пушене, между които и МАМ-2201, и UR-144, заедно с амфетамини се съобщава за гърчове и смърт при 36-годишен мъж (Schaefer 2013: 248).

Таблица 3. МАМ-2201 – общи, физични и аналитични данни

 <p>МАМ 2201</p>	Наименование по УРАС	(1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(4-methyl-1-naphthalenyl)-methanone
	Синоними	<ul style="list-style-type: none"> • АМ 2201 4-methylnaphthyl analog • JWH-122 N-(5-fluoropentyl) analog
	Молекулна маса	373,462 g/mol
	Формула	C ₂₅ H ₂₄ FNO
	Изглед	Бял прах
	Точка на топене (°C)	109,4
	GC-MS спектрални данни	<p>(Основни GC-MS йони)</p> <p>115.2, 141.1, 169.3, 181.1, 232.2, 284.2, 298.1, 356.2, 373.1 [M⁺]</p> 

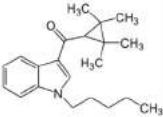
Към момента, в който ние идентифицирахме веществото МАМ-2201 в смеси за пушене (2012), то все още не беше включено в Списъка на растения и вещества с висок риск за общественото здраве поради вреден ефект от злоупотреба с тях, забранени за приложение в хуманната и ветеринарната медицина. Въпреки това в списъка фигурираше неговият аналог АМ-2201, което беше основание за предприемане на правни действия.

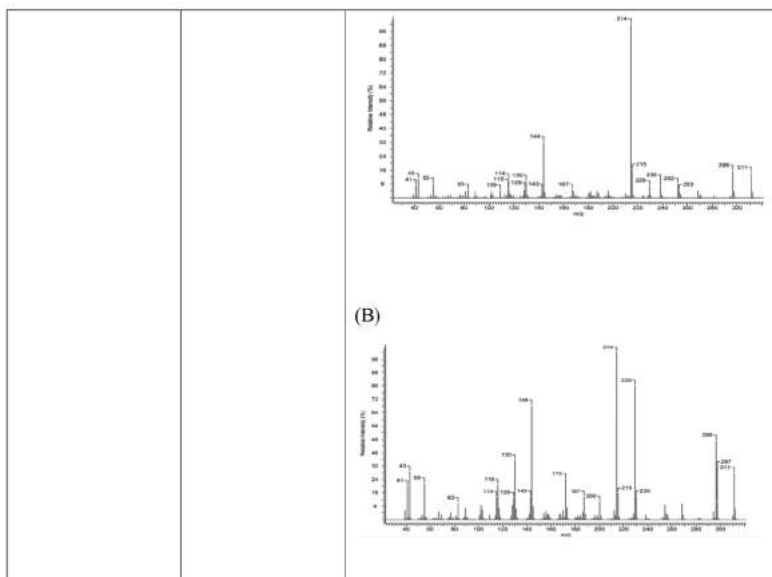
UR-144

В изследваните през 2012–2013 г. смеси за пушене беше идентифицирано и веществото UR-144 или КМ-Х1 (табл. 4). Освен самото вещество, в същите проби се идентифицира и главният му пиролизен продукт – артефакт,

който се обяснява с пренареждане в молекулата в резултат от високата температура в GC инжекционния порт.

Таблица 4. UR-144 – общи, физични и аналитични данни за самото вещество (A) и за главния му пиролизен продукт (B)

 <p>UR-144</p>	<p>Наименование по UPAC</p> <p>Синоними</p> <p>Молекулна маса</p> <p>Формула</p> <p>Изглед</p> <p>Точка на топене (°C)</p>	<p>(1-pentylindol-3-yl)-(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone</p> <p>KM-X1</p> <p>311,461 g/mol</p> <p>C₂₁H₂₉NO</p> <p>Бял прах</p> <p>68,0</p>
	<p>GC-MS спектрални данни на UR-144 (A) и на неговия главен пиролизен продукт (B)</p>	<p>(Основни GC-MS йони)</p> <p>116.2, 130.1, 144.1, 214, 229.1, 296.0, 311.1[M⁺]</p> <p>(A)</p>



Химическата структура на UR-144 е много сходна с тази на JWH-018 (първия синтетичен канабиноид). За пръв път UR-144 е съобщен в ароматни смеси за пушене в Корея през 2012 г. (Choi 2013: 86–92) и много бързо се разпространява в Европа и Нова Зеландия. Тази субстанция е открита в Русия, Хърватска, Швеция, Германия, Финландия, Норвегия и Унгария, Япония и САЩ.

UR-144 представлява кандидат-лекарство, изобретено от фирмата Abbott Laboratories, което действа като пълен агонист на периферните канабиноидни рецептори CB₂, но с много по-слаб афинитет към психоактивните CB₁-рецептори (Frost и съавт. 2008: 1904–1912). CB₂-рецепторите участват във възприемането на болката и поради това подобни вещества притежават медицински интерес. Въпреки относително слабия афинитет на UR-144 към CB₁-рецепторите, отзивите в интернет форумите на хора, използвали това вещество, показват, че то е много популярно и се търси заради психоактивното му действие.

UR-144 се продава главно като вещество за научни изследвания в количества от 0,25 до 100 g. Макар че има надпис на опаковката „Не е предназначено за употреба от хора“, UR-144 се пуши, обичайно като джоинт (смесен с тютюн, жълт кантарион и други растения). Стартовите дози на UR-144 са 0,5–2 mg, а типично се достигат дози от 2,5 до 20 mg (съдържанието в цигарите е от 0,05% до 0,4%). Някои индивиди, употребяващи това вещество, приемат по няколко дози с цел удължаване на ефекта, при което се стига до няколко десетки mg, изпушени наведнъж.

Ефектът настъпва 0,5–2 min след пушенето, като най-силен е след 3–5 min и се изчерпва след 1–2 часа (при високи дози – след 4 часа). Употребяващите го сравняват неговите ефекти с тези на JWH-122 и AM-2201 или с марихуана. При инхалиране има силен и увеличаващ се кокаиноподобен еуфоричен и афродизиачен ефект с чувство на прилив, като при опиатите, с бавно стихване на ефектите за около 30–45 min. Освен еуфория, повишено настроение, релаксация, сънливост и халюцинации се наблюдават и веселост, и повишен апетит. Най-често съобщаваните негативни ефекти са тревожност, параноя, нарушено внимание, депресия и халюцинации, които траят по няколко дни. При приемане във високи дози, особено през първите минути, халюциногенният ефект е много интензивен. При предозиране се наблюдават тахикардия, гадене, дезориентация, дисфория, замъглено зрение, неспособност за комуникиране, екстремни халюцинации и загуба на съзнание. Може да се развие толеранс към UR-144, в резултат на което индивидите консумират все по-големи дози. Описан е и един случай на епилептичен припадък след пушене на UR-144 (Grigoryev и съавт. 2013: 265–276).

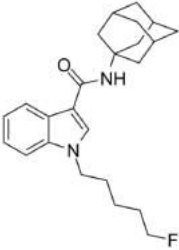
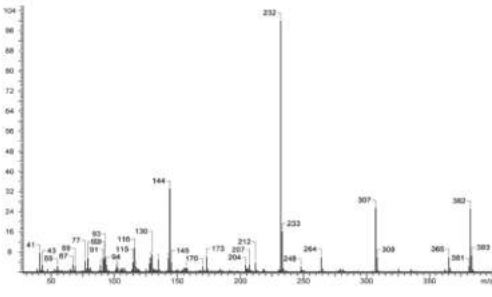
UR-144 е най-популярният (най-често установяваният) синтетичен канабиноид, анализиран в лабораториите на Русия и на Полша през 2012 г. Това е най-популярният синтетичен канабиноид за 2012 г. През 2013 г. на пазара са пуснати и два аналога на UR-144. В редица страни като Великобритания, Русия и Нова Зеландия UR-144 е забранено за употреба от 2012 г. По времето,

когато ние установихме това вещество като компонент в смеси за пушене, по нашето законодателство то все още не беше забранено. От ноември 2013 г. вече е включено в Списъка на растения и вещества с висок риск за общественото здраве поради вреден ефект от злоупотреба с тях, забранени за приложение в хуманната и ветеринарната медицина.

STS-135

STS-135 е дизайнерски синтетичен канабиноид, действащ като мощен пълен агонист на CB₁- и CB₂-рецепторите (табл. 5).

Таблица 5. STS-135 – общи, физични и аналитични данни

 <p>STS-135</p>	Наименование по УРАС	N-adamantyl-1-fluoropentylindole-3-Carboxamide
	Синоними	<ul style="list-style-type: none"> • 5F-APICA • 5-fluoro-APICA
	Молекулна маса	382,51 g/mol
	Формула	C ₂₄ H ₃₁ FN ₂ O
	Изглед	Бял прах
	Точка на топене (°C)	138,6
	GC-MS спектрални данни	<p>(Основни GC-MS йони)</p> <p>116.2, 130.1, 144.1, 173.1, 232.1, 307.0, 365.1, 382.3[M⁺]</p> 

Веществото притежава уникална карбоксамидна връзка между адамантиловата странична верига и индоловия пръстен, което позволява избягване на попадането му под регулация. STS-135 съдържа 5-флуоропентилна странична верига, което представлява често срещана модификация при аминокиселин-индоловите серии на дизайнерските дроги. Установено е, че адамантоиловата група представлява селективен CB_1 -агонист и адамантиловата карбоксамидна група е описана в литературата и може да притежава по-висок афинитет към CB_2 -рецепторите в периферията. Подобни компоненти са АВ-001 (1-пентил-3-(1-адамантоил)индол), JWH 018 адамантил карбоксамид, AM 1248, АКВ48 и АКВ48-N-(5-флуоропентил) аналог. Произходът на названието STS-135 не е потвърден, но се предполага, че идва от името на последната американска космическа мисия, като се прави аналогия с психоактивните ефекти на продукта. Съществуват данни за злоупотреба с вещества с адамантоилова структура и има непубликувани съобщения, че STS-135 е установен в проби от синтетични канабиноиди.

До момента обаче няма публикувани съобщения относно фармакологичния профил на това вещество, с изключение на информацията във форуми на използвалите STS-135: наблюдават се кратки „панически“ реакции за 10–15 минути. При пушене или изпаряване веществото има неприятна миризма. Ефектът е приятен, но по-слабо еуфоричен в сравнение с канабиса. Някои съобщават за „биполярен ефект“ – приповдигнатост, последвана от депресия. Има и известен халюциногенен ефект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производството, пренасянето и употребата на неразрешени лекарства и химични вещества претърпяват динамични промени през последните години, като наред с широкото разпространение на експлозивни небивал възход бележат и т.нар. дизайнерски дроги, или легални наркотици. Това са вещества, които наподобяват ефекта на контролирани субстанции, без самите те формално да са контролирани. Произведени от полулегални или нелегални лаборатории, широко предлагани по интернет, с подвеждащи означения от рода на: „химикали за научни изследвания/непредназначени за употреба при хора“ или като „смески за пушене“, „соли за вана“, „растителна храна“ и др., тези вещества представляват или структурни аналози на контролирани субстанции, или структурно различни, но наподобяващи ефектите на контролираните субстанции. Юридическите мерки за поставяне на тези вещества под контрол са прекалено бавни в сравнение със скоростта, с която тези вещества се налагат на пазара. От 2010 г. дизайнерските канабимиметици се класифицират от Световната антидопинг агенция като вещества, забранени за спортисти.

Почти всички такива вещества оригинално са разработвани от учени, които са изследвали CB_1 - и CB_2 -рецепторите в човешкия организъм. Често

новосинтезираните канабиноиди и канабимиметици се оказват по-мощни в сравнение с ТНС. Поради тази причина първоначално е трудно, а по отношение на канабимиметиците – направо невъзможно, да бъдат доказвани чрез стандартните скрининг-тестове за марихуана. Това заедно с неконтролирания статус на канабимиметиците при първоначалното им появяване на пазара е причината за експлозивното използване на „синтетичната марихуана“.

При разработването на темата е взета предвид и информация от следните интернет източници:

17th Interpol International Forensic Science Managers Symposium Review Papers, 8–10 October 2013, Lyon, France

<http://www.nfp-drugs.bg/bg/?&itype=168&info=2504>

<http://www.swgdrug.org/Monographs/JWH018.pdf>

<https://www.chem.agilent.com/Library/applications/Cannabinoid%20Application%20Compendium.pdf>

<http://www.swgdrug.org/Monographs/JWH-073.pdf>

<http://www.swgdrug.org/Monographs/MAM2201.pdf>

<http://www.nicoletcz.cz/userfiles/file/Aplikace/Bath%20Salts%20and%20Cannabinoids%20analyzed%20by%20GC-IR.pdf>- Bath Salts and Cannabinoids Analyzed by GC-IR, Glenn Everett, William Stanton, Tennessee Bureau of Investigation, Nashville, TN, USA Michael Bradley, Ph.D., Thermo Fisher Scientific, Madison, WI, USA

http://www.nist.gov/oles/upload/9-Day-2-NISTSymp_May13_SachsTrujillo_SHORT.pdf

<http://www.swgdrug.org/Monographs/UR144.pdf>

http://buy-jwh.com/static_data/quality_control/pdf/UR-144-1.pdf

<http://www.nist.gov/oles/upload/Interpretation-and-Potential-Pitfalls-Yohannan.pdf>

<http://www.swgdrug.org/Monographs/STS-135.pdf>

<https://www.caymanchem.com/pdfs/11564.pdf>

Matthew Clabaugh, Hua-Fen Liu, Alex Wang AB SCIEX, 353 Hatch Drive, Foster City, CA 94404; 2 AB SCIEX.... Analysis of Spice, Bath Salts and Emerging Synthetic Drugs Using High Resolution LC-MS/MS

<http://wiki.bluelight.org/index.php/MAM-2201>

<http://www.bluelight.org/vb/threads/679835-UR-144-Experienced-Trip-Report>

<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=176379>

<http://www.smokingblendreviews.com/ur-144/>

<http://the-tripreport.com/site/tripreport/ur-144-trip-report/>

<http://www.forensicdrugreview.com/>

<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=181964>

<http://www.wada-ama.org/en/Science-Medicine/Prohibited-List/>

ЛИТЕРАТУРА

- Adamowicz P, D Zuba, K Sekuła. *Forensic Sci Int* 2013; 233: 320–327.
- Atwood BK, JW Huffman, A Straiker, K Mackie. *Br. J. Pharmacol* 2010, 260: 585–593.
- Auwärter V, S Dresen, W Weinmann, M Müller, M Pütz, N Ferreirós. *J. Mass Spectrom*, 2009, 44: 832–827.
- Choi, Hyeoung; Heo, Sewoong; Kim, Eunmi; Hwang, Bang Yeon; Lee, Chul; Lee, Jaesin.. *Forensic Toxicol* 2013, 31: 86–92.
- Derungs A, AE Schwaninger, G Mansella, R Bingisser, T raemer and ME Liechti. *Forensic Toxicol* 2013, 31, 164–171.
- Fantegrossi WE, JH Moran, A Radomska-Pandya, PL Prather. *Life Sci* 2014, 97: 45–54.
- Frost JM, MJ Dart, KR Tietje, TR Garrison, GK Grayson, AV Daza, OF El-Kouhen, LN Miller, L Li, BB Yao, GC Hsieh, M Pai, CZ Zhu, PC, MD Meyer. *J Med Chem* 2008, 51: 1904–1912.
- Grigoryev A, P Kavanagh, A Melnik, S Savchuk, A Simonov. *J. Anal. Toxicol* 2013, 37: 265–276.
- Grigoryev A, S Savchuk, A Melnik, N Moskaleva, J Dzhurko, M Ershov, A Nosyrev, A Vedenin, B Izotov, I Zabirowa, Rozhanets V. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011, 879: 1126–1136.
- Hopkins CY, BL Gilchrist. *J Emerg Med* 2013, 45: 544–546.
- Lapoint J, LP James, CL Moran, LS Nelson, RS Hoffman, JH Moran. *Clin Toxicol (Phila)* 2011, 49: 760–764.
- Lindigkeit R, A Boehme, I Eiserloh, M Luebbecke, M Wiggermann, L Ernst, Beuerle T. *Forensic Sci Int* 2009, 191: 58–63.
- Lonati D, E Buscaglia, P Papa, A Valli, T Coccini, A Giampreti, VM Petrolini, S Vecchio, G Serpelloni, CA Locatelli. *Ann Emerg Med* 2014 In Press, Corrected Proof.
- Marshall R, T Kearney-Ramos, LK Brents, WS Hyatt, S Tai, PL Prather, WE Fantegrossi. *Pharmacol Biochem Behav* 2014 124C: 40–47.
- Papanti D, F Schifano, G Botteon, F Bertossi, J Mannix, D Vidoni, M Impagnatiello, E Pascolo-Fabrizi, T Bonavigo. *Hum Psychopharmacol* 2013, 28: 379–389.
- Poklis JL, D Amira, LE Wise, JM Wiebelhaus, BJ Haggerty, A Poklis. *Forensic Sci Int* 2012, 220: 91–96.
- Saito T, A Namera, N Miura, S Ohta, S Miyazaki, M Osawa, S Inokuchi. *Forensic Toxicol* 2013, 31: 333–337.
- Schaefer N, B Peters, D Bregel, S Kneisel, V Auwärter, PH Schmidt, AH Ewald. *Toxichem Krimtech* 2013, 80: 248–251.
- Simolka K, R Lindigkeit, HM Schiebel, U Papke, L Ernst, T Beuerle. *Anal Bioanal Chem* 2012, 404: 157–171.
- Uchiyama N, R Kikura-Hanajiri, J Ogata, Y Goda. *Forensic Sci Int* 2010, 198: 31–38.
- Uchiyama N, R Kikura-Hanajiri, N Kawahara, Y Goda. *Forensic Toxicol*, 2009, 27: 61–66.
- Wiley JL, DR Compton, D Dai, JA Lainton, M Phillips, JW Huffman, BR Martin. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 285: 995–1004.
- Zimmermann US, PR Winkelmann, M Pilhatsch, JA Nees, R Spanagel, K Schulz. *Dtsch Arztebl Int* 2009, 106: 464–467.

Дата на постъпване: 02.07.2014 г.

ХИРУРГИЯ НА НОСА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ – СЪВРЕМЕННА ГЛЕДНА ТОЧКА

ПЕТКО КАБАКЧИЕВ*

Отделение по УНГ, Университетска болница „Лозенец“,
Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

Носът е най-често засегнатата при травми на главата част от лицевия череп, особено в детската възраст. При травма кървенето от носа обикновено спира от самосебе си, а отокът на меките тъкани прикриват деформациите, като по този начин родителите не дооценяват навреме сериозните оплаквания – затрудненото дишане през носа и болката. Едва след преминаването на отока деформациите – отклонение на носната преграда и носната пирамида, са причина за консултирането на детето със специалист оториноларинголог – тогава, когато консолидирането на костните и хрущялните фрагменти на носа вече е на лице. Много често, дори когато точната ранна диагноза е поставена, не се провежда оперативно лечение поради липса на опит от страна на оториноларинголога и анестезиолога, поради анестезиологичен риск, несигурност по отношение на късните следоперативни резултати или страх от козметични дефекти при децата. Трябва да се подчертае, че все още липсва общоприет ясен алгоритъм по отношение на диагнозата и лечението на травмите на носа в детската възраст. Въпреки всичко това някои носни операции при децата са неизбежни – репозиция на носни кости, хематом и абсцес на носната преграда, риноликворея. Обикновените рентгенографии при травмите на носа нямат съществено значение, като при поставянето на диагноза най-важни са огледът/риноскопията и дигиталната и инструменталната палпация. Компютърната томография (СТ) се прилага при съмнение за назоетмоидални фрактури или увреждане на мозъчния череп.

Множество публикации в световната литература са посветени на последиците от травмите на лицевия череп в ранна детска възраст, вкл. и на носната хирургия и оператив-

* *За контакти:* доц. Петко Кабакчиев, зав. УНГ, Университетска болница „Лозенец“, тел.: 02 9607 352; email: pkabakch@hotmail.com

ното лечение на дефектите на небцето и горната устна. Ясно е, че преобладаващата част от деформациите на носа при възрастните се дължат на неправилно нарастване и развитие на лицевия череп, но все още липсва яснота по въпроса, дали това е вследствие на травма в детска възраст или на хирургичната интервенция с цел корекция на травматичните дефекти. Ние бихме желали да представим нашето мнение по някои от тези въпроси. Според нас има две основни причини за функционално-естетични операции в детската възраст – реконструктивна хирургия с цел възстановяване на дефектите, нарушаващи основната функция на носа – дишането, и второ – естетични операции, изпълнени, за да подобрят самочувствието и психологическия комфорт на подрастващите.

Petko Kabakchiev. SURGERY OF THE NOSE IN PEDIATRIC PATIENTS – A CONTEMPORARY VIEW

The nose is part of the face which is most frequently exposed to head trauma especially in children. Associated epistaxis usually is self-limited and oedema of the soft tissues masks the lesions and often assumed by parents for the important symptoms- pain and nasal obstruction. Only when the oedema disappears deviation of the nasal septum and nasal bones become evident, unfortunately often there fragments practically consolidated when first seen by an otorhinolaryngologist. Even when early diagnosis is made, surgery is refused in most cases for several reasons- lack of enough experience of the ENT and anesthesia specialists, anesthesia risk, uncertainty in long term results and difficulties in the evaluation of the further cosmetic damage in children. We would like to underline as well that there is no clear algorithm of the diagnostic and treatment policy of the nasal traumas in children. Still some surgeries in pediatric nose are inevitable- reposition of fractured nasal bones, septal hematoma (and abscess), cerebrospinal fluid rhinorrhea. X-ray films of nasal traumas are of little utility and digital palpation and visual inspection are the primary diagnostic methods. To rule out an occult nasoethmoid injury in severe nasal traumas the proper is the CT imaging. There are many reports that tried to determine the consequence of the early childhood traumas of the facial skeleton, including nasal surgery, cleft lip and palate repair. It is obvious that adult nasal deformities are due to alteration of the proportional growth but still there is no final conclusion – they are consequence of the injury or the surgical repair of the injured structures itself. We would like to present for discussion our opinion- there are two basic reasons for performing plastic surgery in children and teens. The most important is the first- reconstructive surgery is aimed to repair defects that impair normal function/breathing. The other reason- cosmetic surgery to be done to improve self-confidence and self-esteem.

Key words: nasal surgery, pediatric patients, nasal deformities, reconstructive surgery

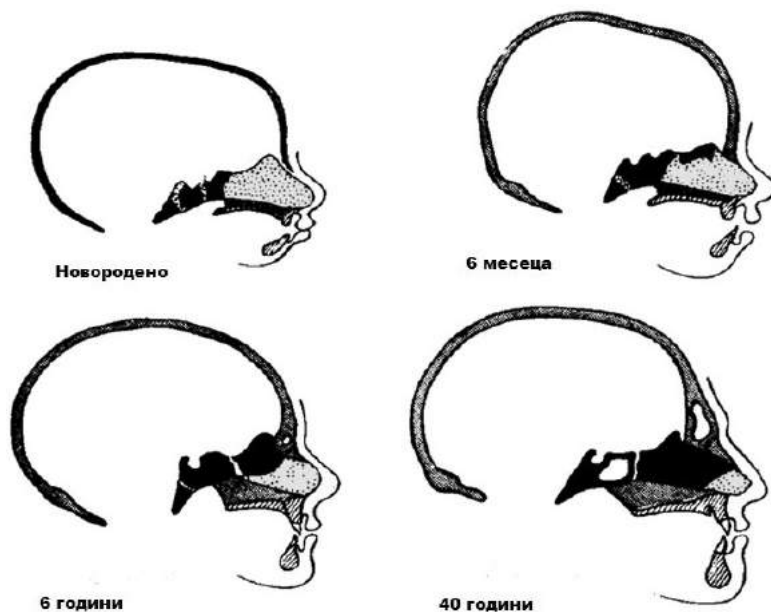
ВЪВЕДЕНИЕ

Един от постулатите, наследени от специалистите – капацитети в областта на оториноларингологията, е, че операции на носния септум и носната пирамида не трябва да се правят до навършването на 20-годишна възраст. Все повече се налага обаче мнението, че това правило не трябва да се прилага във всички случаи – оперативно лечение – риносептопластика, може да се наложи при различни патологични състояния (Huizing 1979: 17–91; Pirsig 1988: 3–225). Ние споделяме възгледа, че остра травма, оставена без корекция, или травма с последвали деформации – функционални или тежки естетични про-

мени, би предизвикала по-късно нарушаване на растежа на лицевия череп в значително по-тежка форма, отколкото една планирана и добре изпълнена оперативна интервенция (Farrior 1990: 454–460).

Особености на детския нос и неговото развитие

Носът при децата се различава в значителна степен от този на възрастните по отношение на хрущялната и костната конструкция. В детската възраст лицевият череп е по-малък, носният дорзум е по-къс, което определя и по-малкото проминиране напред, върхът е по-плосък, колумелата е по-къса, ноздрите са окръглени и назолабиалният ъгъл е по-голям. Поради превалирането на хрущялната част (фиг. 1) хрущялният септум при децата достига до базата на черепа и *os sphenoidale*, а *lamina perpendicularis* на *os ethmoidale* не е развита; горните латерални хрущяли се простират до базата на черепа (вкл. и интрацефално) и изцяло под едва развитите *ossea nasalia* (Huizing и съавт. 2004). *Vomer* при новородените е рудиментарен и е представен от две тънки костни ламелки около *cartilago septi nasi* и малко костно ядро над *os palatinum* (Tardy 1990).



Фиг. 1. Развитие на хрущялната и костната носна преграда с възрастта

С израстването на детето лицевият череп нараства по-бързо от мозъчния, променяйки профила с проминирането на носа, горната челюст и мандибулата. Формират се костната носна преграда от *lamina perpendicularis* (от осифицирането на хрущялния септум) и *vomer* (със сливането на костните ламели);

двете костни части срастват след 6–8-годишна възраст (Oneal 1999: 145–181). Връзката на *cartilago septi nasi c lamina perpendicularis* и *vomer* е много здрава и има отношение към деформациите и кристите на септума, но не и към девиациите на гърба на носа; носният дорзум се определя от дорзосепталния хрущял (както е по-правилно да се нарича хрущялният комплекс от септума и горните латерални хрущяли). Горните латерални хрущяли от своя страна регресират и частта им под носните кости остава едва 3 до 10 mm до края на пубертета (Van Loosen и съавт. 1988: 26–161).

Носните структури нарастват постепенно с израстване на организма на децата. Този процес продължава според повечето автори до 16–18 години при момичетата и до 18–20 години при момчетата. Все пак малките промени могат да продължат до 22–25-годишна възраст. Тези продължителни периоди от време затрудняват значително проследяването на посттравматичните и постхирургичните промени при пациентите в детската възраст. Допълнително затруднение е и фактът, че трябва да бъдат проследявани и промените в околните структури на носа – горна челюст (оттам и на *os zygomaticus*) и горна устна, долна челюст (Verwoerd 2005: 127–147). Все още липсват литературни данни, проследяващи цефалометрични стойности (и ортодонтни данни) в норма и патология, което прави интерпретацията на наличните факти още по-трудна.

Центрове на растежа в носната пирамида

Експерименти с животни демонстрират механизми, регулиращи развитието и нарастването на носа и околните области на лицевия череп. Те зависят от определени центрове на растежа, разположени: 1) в каудалния ръб на *lamina perpendicularis*, 2) в базалния ръб на *cartilago septi nasi*, 3) в Т-образното свързване на горните аларни хрущяли и *cartilago septi nasi* (Verwoerd 2005:127–147).

Нарушаването на всеки един от тези растежни центрове при експеримент (и клиника) води до съответно нарушаване на нормалната структура – неразвитие на носната пирамида, която остава ниска/седловидна (1), ретропозиция на *spina nasalis anterior* и максилата (2), стесняване и девиации на носната пирамида (3) (Poublon 1990: 28–41; Bailey 1993:1004–1005).

Травми, фрактурни линии и девиации на септума

Носната преграда принципно има хрущялна и костна част, всяка от тях с по-здрави и по-лесно травмиращи се участъци; по този начин най-общо съществуват няколко модела типични фрактури – на най-слабите участъци (Subaric и съавт. 2002: 41–47).

Честа фрактура е т.нар. С-фрактура: долната част на фрактурата следва хоризонталната тънка част на хрущялния септум, над здравата фиброзна фиксация на хрущяла към костната *crista nasalis (ligamentum septospinalis)*, а вертикалната фрактурна линия е в централната (най-тънката) част на *lamina*

perpendicularis. Много рядко се среща отделянето на хрущялния септум от *lamina perpendicularis*.

Хрущялните фрагменти се припокриват взаимно веднага след фрактура на хрущяла, което води до прогресираща с растежа девиация без интеграция на хрущяла (Pirsig 1995: 171–181).

Поради наличието най-често на няколко фрактурни линии ние смятаме термина „деформация“ за по-точен в сравнение с „девиация“.

Проучвания за последиците на различните оперативни методи

Анализирането на следоперативните промени в носа при пациенти и експериментални животни след различни периоди от време показва някои закономерности:

- Правенето на горни септални тунели посредством повдигане на мукоперихондриума не предизвиква нарушаване на растежа на септума/носа;
- Прерязването на хрущяла води до рискове от последващи деформации поради покриването на срезните участъци с фиброзна тъкан, пречеща за реинтеграцията на хрущяла;
- Припокриващите се хрущялни повърхности водят до последващи изкривявания, затова трябва да бъдат внимателно адаптирани;
- Ограничената резекция и/или мобилизацията на носните кости не нарушава растежа на носната пирамида;
- Имплантираните хрущялни фрагменти (хомографт или дори автографт) обикновено се дислоцират (Huizing 1986: 4–7).
- Имплантираният пресован (смачкан) хрущял обикновено се резорбира и замества със съединителна тъкан или прогресивно се деформира (Szychta 2010).

Всички описани данни за структурните особености на детския нос и неговото развитие допринасят в значителна степен за формирането на стратегия за оперативните намеси – корективни септо- и септоринопластики в детската възраст (Bönisch и съавт. 2000: 1373–1377, Sajjadian и съавт. 2010: 99–109).

Оперативно лечение на носните травми при децата

Успешното лечение на фрактурите и дислокациите на костните и хрущялните структури на носа зависи в много голяма степен от правилната диагноза. **Поставянето на диагнозата** при децата понякога е голямо предизвикателство дори за специалистите поради значително по-изразения оток (появога и хематоми) на тъканите при значително по-малките размери на носа. От значение са и уплахата, и принципно по-трудният преглед на по-малките пациенти. Всичко това често налага прегледът (основно външен оглед, предна

риноскопия +/- деконгестант, внимателна палпация) да бъде повторен след два до пет дни, когато децата са по-спокойни и отокът значително е намалял. При големи деца може да бъде направена и ендоскопия на носа, която дава допълнителни детайли в клиничната находка. Най-чести при малките деца са предно-задните фрактури тип „отворена книга“ (фиг. 2), докато при по-големите са латералните травми – „С-форма“ (фиг. 3). Хематомите на септума са рядкост, но налагат специално внимание и третиране.



Фиг. 2. Фрактура тип „отворена книга“ преди и след затворена репозиция. Носните шини се толерират добре от децата в повечето случаи

Лечението на носните фрактури е оперативно, в детската възраст – задължително под обща анестезия. Метод на избор е **затворената репозиция (редукция)**, която позволява много добра корекция при всички видове фрактури (Pirsig 1995: 171–181). Методът, изглеждащ елементарен, не трябва да бъде подценяван и трябва да бъде прецизно изпълнен. Състои се във внимателно повдигане с елеватор на носния дорзум (като така се изправя носната преграда) и дигитална компресия на носните кости (при което се стеснява и изправя носната пирамида). Понякога много полезен за успешната манипулация в случаите на раздробени носни кости е и инструментът на Walsham (Tardy 1990: 55–97).

Когато затворената репозиция е внимателно направена, няма разкъсване на мукозата и кървенето е краткотрайно; така тампонада обикновено не се налага.

В редки случаи, при забавяне на манипулацията или при вклиняване на фрагменти на носните кости, може да се извърши ограничена остеотомия (трансмукозна парамедианна или латерална). Като изключение – тежки травми при по-големи деца, е възможно да се наложи септопластика със септални тунели и аранжиране на хрущялните фрагменти, за да се избегне припокриването им.



Фиг. 3. „С-образна“ фрактура на носа преди и след оперативното лечение

Необходимо е специално да отбележим, че стари фрактури на носния септум не трябва да се коригират едновременно с коригирането на травматичните промени, защото резултатите не са добри и възможностите за инфекция са значителни. Стари деформации на носната преграда са обект на планирана операция, когато се налага.

Хематомът на септума (едностранен или двустранен) при децата, както и при възрастните, налага инцизия, евакуация на коагулумите и поставяне на дренаж (Huizing 1986: 4–7). При инфекция на хематома и образуване на абсцес на септума редица автори препоръчват инцизията и дренажът да бъдат последвани на същия етап от реимплантация на автоложен или хомоложен (аурикуларен) хрущялен фрагмент с адекватна големина (Szychta 2010). След внимателното адаптиране на мукоперихондриума на носния септум понякога се налагат матрасни шевове или поставяне на вътрешни шини от силистик. Този метод цели предотвратяването на **абсцес** и последваща **перфорация на септума**, но не може да осигури нормалното нарастване на носните структури (Bönisch 2000: 1373–2000). По този начин по-нататъшното развитие на носа зависи от растежния капацитет на останалите витални хрущялни фрагменти на носната преграда (Sajjadian 2010: 99–109). Веднъж образувана (травматично-възпалително или ятрогенно), перфорацията на септума от своя страна много често води до колапс на хрущялната част на носната пирамида.

Оперативно лечение на деформациите на носната преграда и пирамида в детската възраст

Основните индикации за оперативно лечение са затрудненото носно дишане поради деформации на носната преграда и деформации на външния нос с естетични промени, особено когато има вероятност да прогресират с растежа (Tardy 2004: 37–63).

Корекциите на деформирания носен септум в детската възраст задължително се провеждат като модерна септопластика и никога като субмукозна резекция на хрущяла (a modo Kilian). Трябва да бъдат отбелязани някои *основни положения*, много важни за правилната техника на операцията:

- Оперативният достъп е с хемитрансфиксионна инцизия;
- Необходимо е двустранното повдигане на мукоперихондриума (едностранното води до по-късни девиации) да бъде много внимателно, за да се запазят интактни мукоперихондриалните ламба;
- Долни тунели (по продължение на носния под) при деца не трябва да се правят поради опасност от нараняване на нервите на резците;
- Принципно дисекцията не трябва да излиза извън границите на патологичните промени;
- Резекцията на септалния хрущял трябва да бъде съвсем ограничена – обикновено лентичка с размер 1x3–5 mm решава проблема; това е основната профилактика на ятрогенната перфорация на септума;
- При интактни лигаменти – *lig. septospinalis* и на *spina nasalis ant.*, трябва да се направи всичко възможно те да бъдат запазени;
- Не трябва да се прави задна вертикална хондротомия и да се отделя хрущялът на септума от *lamina perpendicularis*;
- Отделянето на горните латерални хрущяли от септалния хрущял не трябва да се прави при деца, за да се избегнат последващи неравности и асиметрии на гърба на носа;
- Луксираният колумелен ръб на септалния хрущял трябва да бъде добре фиксиран с матрасни шевове в колумеларен джоб между медиалните крачета на аларните хрущяли;
- Части от *vomer* могат да бъдат резецирани без последици, но при деца под 5 години това може да доведе до ретропозиция на *spina nasalis ant.*;
- Поставянето на внимателно моделирани септални шини (Silastic за 1–2 седмици) и продължителните септални шевове, с умерено пристягане, намаляват значително възможните следоперативни усложнения при операции на носа в детската възраст.

Извършването на хирургична корекция на носната пирамида при деца е сред най-дискутираните теми в областта на ринологията. Нашата позиция подкрепя авторите с по-радикални решения на въпроса (Huiizing 2003: 302–304). Деформацията на външния нос при децата освен до функционалните проблеми с дишането може да доведе до непрекъснатите подигравки на приятелите им и тежки психологически травми. От друга страна, подрастващите в съвременния свят са буквално залети от информация за всевъзможни козметични/разкрасяващи операции. Това предполага консултациите да бъдат провеждани не само с пациентите, но и с техните родители. Необходимо е да бъдат преценени всички позитивни и негативни страни на евентуално опера-

тивно лечение с обща анестезия, за да бъдат оформени и реалистични очаквания – както на самите пациенти, така и на техните родители. Трябва да бъде отказвана на всяка цена оперативна интервенция при психологично нестабилни пациенти или при тези, които настояват за специфични промени (с цел да изглеждат като определени публични кумири) (Tardy 2004: 37–63).

Една специална група пациенти е тази на децата със заешка или вълча уста (фиг. 4), при които има тежки деформации на структурите на носа по време на растежа и при които може да се наложи многоетапна реконструкция на носа (Verwoerd 1995: 45–52; Clark 2003: 29–40). При пациентите с такава патология, които имат проблеми с носното дишане (с изключение на много леките случаи), хирургичната корекция на деформациите на носния септум и носната пирамида не трябва да бъдат отлагани поради сериозните проблеми с комфорта им на живот, вкл. и тежките психологични промени (Yonehara 2008: 581–587). В идеалния вариант тези оперативни интервенции трябва да се извършват от екип от опитни хирурзи в областта на оториноларингологията, пластичната и лицево-челюстната хирургия – нещо трудно осъществимо при съществуващите условия. Основното при пациентите с дефекти на небцето е необходимостта от множество операции, което налага извършването им да става при максимално щадене на лицевите и носните структури и тъкани и винаги с мисъл за следващата оперативна стъпка.



Фиг. 4. Пациент с дефект на небцето, горната устна и носа – вълча уста, опериран на едногодишна възраст, при който се проведе единствено септопластика, но със значителен не само функционален, но и козметичен резултат

Искаме специално да подчертаем, че една деформация на носната преграда или външните носни структури има вероятност да повлияе негативно на по-късния растеж на носния и лицевия скелет при децата, отколкото една правилно проведена и релативно консервативна риносептопластика.

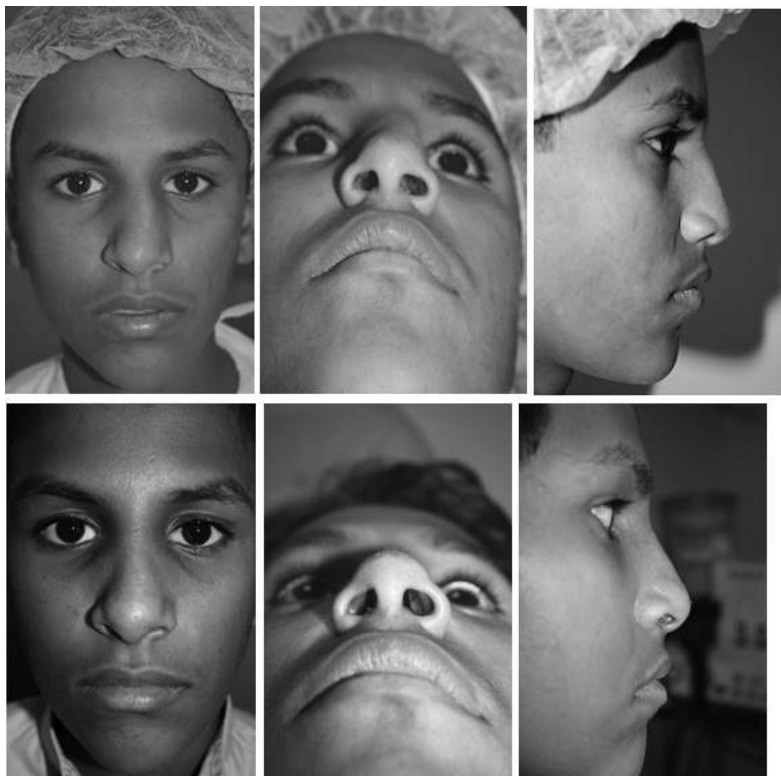


Фиг. 5. 13-годишно момиче с невъзможно дишане през носа и значителна деформация на външния нос след травма на 6-годишна възраст – преди (горе) и след риносептопластика, с отличен функционален и естетичен резултат

Относно провеждането на външни корекции на носната пирамида в детската възраст трябва да отбележим някои *основни положения* за правилната техника на операцията:

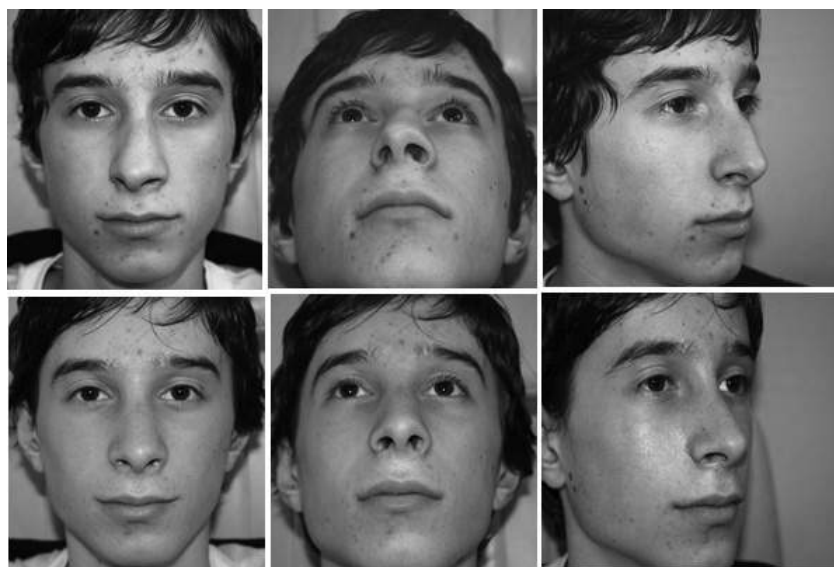
- Оперативната техника за корекция на носната преграда като основен момент при ринопластиката в детската възраст е задължително септопластика по принципите, посочени преди;
- Не трябва да се извършва корекция на носната пирамида, ако не се налага и корекция на носната преграда поради функционални проблеми. Всяка чисто естетична корекция трябва да се отлага до завършването на развитието/нарастването на лицевите структури;
- Всички видове резекции на хрущялни структури трябва да бъдат сведени до минимум, ако не могат да бъдат избегнати;

- Извършването на латерални остеотомии, внимателно осъществени, не променя развитието на носната пирамида впоследствие;
- Коригирането на носна гърбица при децата не уврежда по-късното развитие на носа (частична резекция на носните кости не води до последващи деформации);
- Изключително важно е запазването на интегритета между каудалния ръб на носните кости и цефалния ръб на горните латерални хрущяли;



Фиг. 6. 12-годишно момче с пълна обструкция на носните ходове и деформация на пирамидата – преди и след операцията, с отлични резултати

- Корекциите в областта на носната клапа трябва да бъдат много консервативни с оглед на подобряване на нейните функции;
- Възстановяването, адаптирането и фиксирането на структурите в края на операцията са от изключителна важност за избягване на следоперативни усложнения;
- Препоръчваме курс антибиотична терапия в постоперативния период – отново за предотвратяване на следоперативни усложнения (Dionysopoulos 2010: 381–384).



Фиг. 7. 14-годишно момче с тежка деформация на носната преграда, носната пирамида и гърбица; следоперативно – с нормално носно дишане и отлични естетични резултати, отстранена гърбица

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от хирургичните корекции на носа в детската възраст понякога са разочаровашащи, особено няколко години след операцията. Въпреки това трябва да се има предвид, че късните промени и деформации при нарастването на носа при децата след неглежирани наглед малки травми или некоригирани дефекти са значително по-големи. За постигането на добри резултати е необходимо специалистите, опериращи деца, да притежават по-голям практически опит с техниките на риносептопластиките – поне двеста самостоятелни операции при възрастни пациенти.

Всяка оперативна интервенция е свързана с натрупването на клиничен опит, затова е важно да бъде много добре документирана – с подробен статус, оперативен план и оперативен протокол, скици, като пред- и следоперативните фотографии са абсолютно задължителни. Обсъждането на документацията, особено с експерти (не само оториноларинголози, но и пластични и лицево-челюстни хирурзи) в тази област, е също много важен фактор за непрекъснатата квалификация на хирурга и навлизането в специфични детайли на операциите.

Ще отбележим, че извършването на ревизии на оперирани вече пациенти (риносептопластика) само по себе си е твърде голямо предизвикателство към оператора; но повторната операция при децата е наистина нещо много трудно

и отговорно и е редно да се прави от най-опитните хирурзи. Ако не е абсолютно необходимо, по-добре е ревизията да бъде отложена до завършване на растежа на лицевия череп и носа.

И така, ако риносептопластиката в детската възраст е толкова трудна и отговорна задача, защо трябва да оперираме? Отговорът е лесен – патологичните промени при всеки отделен пациент са уникални и представляват предизвикателство към творчеството и уменията на специалистите в областта на носната хирургия, като водят и до непрекъснатото усъвършенстване на хирурзите.

ЛИТЕРАТУРА

- Bailey BJ. Nasal fractures. – In: Bailey BJ, ed. Head and Neck Surgery. Otolaryngology. 1993, Vol. 78. Lippincott Comp. 1004–1005.
- Bönisch M, A. Mink. Clinical and histological results of septoplasty with a resorbable implant. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000, 126: 1373–1377.
- Clark JM, JM. Skoner, TD. Wang. Repair of the unilateral cleft lip/nose deformity. *Facial Plast Surg* 2003, 19(1): 29–40.
- Dionyssopoulos A, A. Nikolis, A. Papaconstantino, P. Kaka, D. Miliaras, Gs. Keke. Mucous Cysts of the Nose: A Postrhinoplasty Complication? A Long-Term Follow-Up. *Ann Plas Surg* 2010, 64(4): 381–384.
- Farrior RT, ME. Conolly. Septorhinoplasty in children. *Otolaryngol Clin North Am* 1990, 109: 454–460.
- Huizing EH. Septum surgery in children: indications, surgical technique and longterm results. *Rhinology* 1979: 17–91.
- Huizing EH: The management of septal abscesses. *Facial Plast Surg* 1986, 3: 4–7.
- Huizing EH, AM. de Groot: Functional Reconstructive Nasal Surgery 2003: 302–304.
- Pirsig W. Rhinoplasty and the airway in children. *Facial Plast Surg*. 1988: 3–225.
- Oneal R, R. Beil Jr, J. Schlesinger. Surgical anatomy of the nose. *Otolaryngol Clinics of North America*, 1999, 32: 145–181.
- Pirsig W, JK Bean, H. Lenders, CDA Verwoerd, HL Verwoerd-Verhoef. Cartilage transformation in a composite graft of demineralized bovine bone matrix and ear perichondrium used in a child for the reconstruction of the nasal septum. *Int J Pediat Otorhinolaryngol* 1995, 32: 171–181.
- Poublon RML, CDA Verwoerd, HL Verwoerd-Verhoef. Anatomy of the upper lateral cartilages in the human newborn. *Rhinology* 1990: 28–41.
- Sajjadian, A, N. Naghshineh, R. Rubinstein. Current Status of Grafts and Implants in Rhinoplasty: Part II. Homologous Grafts and Allogenic Implants *Plastic & Reconstructive Surgery*. 200, 125(3): 99–109.
- Subaric M, R. Mladina. Nasal septum deformities in children and adolescents: a cross sectional study of children from Zagreb, Croatia. *Int J Pediat ORL* 2001, 63: 41.
- Szychta P, J. Rykala, Kruk-Jeromin. Assessment of 3D scanner usefulness in aesthetic evaluation of posttraumatic rhinoplasty. The 33rd European Academy of Facial Plastic Surgery Meeting (September), Belek, Turkey, 2010.

- Tardy ME: Surgical Anatomy of the Nose, Ch 4, pp 55–97. New York, Raven Press 1990.
- Tardy 2004: Tardy ME. Contemporary rhinoplasty: principles and philosophy. – In: Behrbohm H, Tardy ME ed. Essentials of Septorhinoplasty. Stuttgart-New York: Thieme, 2004: 37–63.
- Tebbetts, J.B. (Ed.) Primary Rhinoplasty – Redefining the Logic and Techniques, 2nd ed, Mosby Elsevier Inc, Philadelphia, 2008.
- Van Loosen J, HL Verwoerd-Verhoef, CDA Verwoerd. The nasal septal cartilage in the newborn. *Rhinology* 1998, 26: 161.
- Verwoerd CDA, R. Mladina, GJ. Nolst Trenité, RW. Pigott. The nose in children with unilateral cleft-lip and palate. *Int J Ped Otorhinolaryngol*, 1995, 32(Suppl): 45–52.
- Verwoerd CDA, HL. Verwoerd-Verhoef: Anatomy and Development of the Nasal Septum in Relation to Septal Surgery in Children. In: Pediatric Nasal and Sinus Disorders. Ed: T. Sih, P. Clement, Vol 199, Taylor & Francis Gr, 2005: 127–147.
- Yonehara Y, Y. Mori, D. Chikazu, H. Saijo, T. Takato. Secondary correction of bilateral cleft lip and nasal deformity by simultaneous placement of an Abbe flap, septal cartilage graft and cantilevered iliac bone graft. *J Oral Maxillofac Surg* 2008, 66: 581–587.

Дата на постъпване: 14.07.2014 г.

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ ЗА РЕГИСТРИРАНЕ НА ТЪКАНИЯ РЕДОКС-СТАТУС В ДОПАМИНЕРГИЧНАТА ОБЛАСТ НА МОЗЪКА С МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ

ГЕОРГИ ХАДЖИДЕКОВ, ДЕСИСЛАВА ЛАЗАРОВА, ПЛАМЕН ГЕЦОВ,
ГЕНОВЕВА ЗЛАТЕВА, РУМЯНА БАКАЛОВА*, ЛЮБОМИР СПАСОВ

Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

Настоящата статия е посветена на нова методика за визуализиране на продукцията на супероксидни радикали в допаминергичната област на мозъка при болестта на Паркинсон. В основата на метода е редокс-цикълът на нитроксилния дериват мито-ТЕМРО, който прониква през кръвно-мозъчната бариера, клетъчната и митохондриалната мембрана и се характеризира с T1-контраст за магнитнорезонансна томография (MRI). Експериментите са проведени върху мишки от линията C56Bl/6, разделени в две групи – здрави и третиранни с 1-метил-4-фенил-1, 2, 3, 6-тетрахидропиридин (МРТР). При здравите животни нитроксид-усиленият MRI сигнал е сравнително слаб и кратък (време на полуживот ~40 сек; продължителност ~80 сек). Профилът на хистограмите показва, че здравите мозъчни тъкани имат висока редуцираща способност по отношение на мито-ТЕМРО. При МРТР-третираните мишки нитроксид-усиленият MRI сигнал е силен и продължителен (време на полуживот >20 мин; продължителност >20 мин), особено в допаминергичните области на мозъка. Хистограмите показват висока окислителна активност на допаминергичните тъкани на МРТР-третираните мишки. Тези резултати са директно доказателство, върху интактни животни, че супероксидният радикал е главен индуктор и/или медиатор за невродегенеративните увреждания при болестта на Паркинсон.

Ключови думи: мито-ТЕМРО, супероксиден радикал, нитроксид-усилен MRI, болест на Паркинсон

* *За контакти:* Румяна Бакалова, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“, тел.: 02 9607 413; факс: 02 9624 771; email: ra_bakalova@yahoo.com

We report a new methodology for direct visualization of superoxide production in the dopaminergic area of the brain in Parkinson's disease, based on redox cycle of mito-TEMPO – a blood-brain barrier-, cell-, and mitochondria-penetrating nitroxide derivative with superoxide scavenging properties and T₁ magnetic resonance imaging (MRI) contrast. The experiments were conducted on healthy and 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated mice. In healthy mice, the nitroxide-enhanced MRI signal was weak and short-lived (half-life ~40 sec; duration ~80 sec). The profile of the histograms indicated a high reducing activity of normal brain tissues against mito-TEMPO. In MPTP-treated mice, the nitroxide-enhanced MRI signal was strong and long-lived (half-life >20 min; duration >20 min), especially in the dopaminergic area of the brain. The histograms indicated a high oxidative activity in dopaminergic tissues of MPTP-treated mice. The results approve directly, on intact mammals, that superoxide is a major inducer and/or mediator of neurodegenerative damage in Parkinson's disease.

Key words: mito-TEMPO; superoxide; nitroxide-enhanced magnetic resonance imaging; Parkinson's disease

ВЪВЕДЕНИЕ

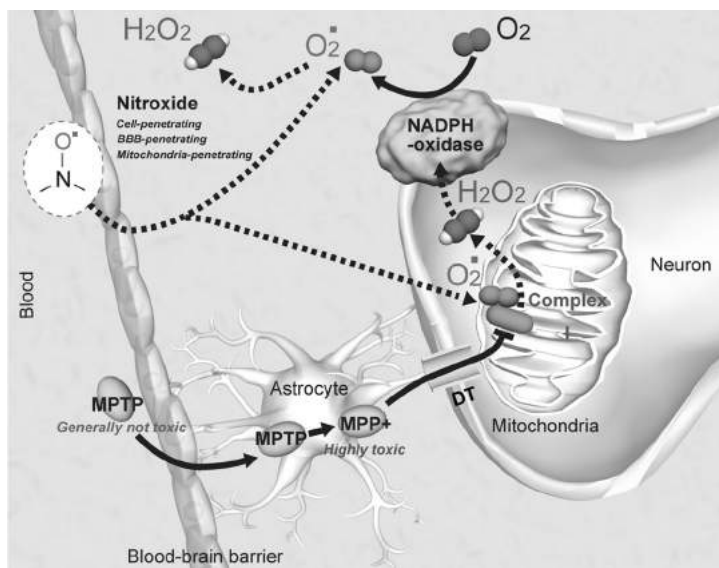
Болестта на Паркинсон е невродегенеративно заболяване с неизвестна етиология. Проявява се като дегенерация на допаминергичните неврони в *substantia nigra pars compacta* (SNpc) на мозъка, което е съпроводено от дефицит на допамин (Jackson-Lewis et al. 2007: 141–151; Vila et al. 2003: 1–11; Dauer et al. 2003: 889–909). Понастоящем не са изяснени както причината, така и механизмът за загубата на допаминергичните неврони. Основните дискуссионни въпроси по отношение на допаминовата дегенерация са защо и как тези специфични неврони умират при болестта на Паркинсон. Въпреки че многобройните изследвания на проби от аутопсии на пациенти с болестта на Паркинсон имат своето място за отговор на тези въпроси, резултатите реално се отнасят за крайния стадий на заболяването (Jackson-Lewis et al. 2007: 141–151). Поради това получените резултати не са приложими за ранна диагностика на етапите на невродегенерацията.

В съвременната експериментална медицина широко застъпено е използването на модела на болестта на Паркинсон при мишки, третирани с 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрахидропиридин (MPTP) – „MPTP-третирани мишки“ (Jackson-Lewis et al. 2007: 141–151; Vila et al. 2003: 1–11). MPTP е междинен продукт от синтезата на мепиридинов аналог с хероин-подобни ефекти, който може да предизвика Паркинсонов синдром при хора с почти неразличими симптоми от болестта на Паркинсон (Langston et al. 1983: 979–980). MPTP е единственият познат допаминов невротоксин, способен да причини значими и продължителни поражения на нигростриалните допаминергични пътища с клинична картина на паркинсонизъм при

бозайници (хора, примати, мишки) (Vila et al. 2003: 1–11). За последните 20 години с МРТР-модела на болестта на Паркинсон при мишки са получени важни резултати относно патогенезата на заболяването. Регистрирани са следните биохимични промени часове преди отмирането на допаминергичните неврони при третиране на мишки с МРТР: нарушения в енергийния метаболизъм (например митохондриална дисфункция), генериране на активни форми на кислорода (АКФ) и смущения в калциевата хомеостаза (Przedborski et al. 2005: 196; Chinta et al. 2008: 1362–1367; Yan et al. 2013: 90–101). Възможно е тези начални събития да са втреклетъчни сигнали, които активират молекулни каскади (например апоптоза), отговорни за отмирането на допаминовите неврони.

Важно е да се отбележи, че при проби от аутопсия на пациенти с болестта на Паркинсон се доказват дефекти в митохондриалната електрон-транспортна верига, повлияни от МРТР (Jackson-Lewis et al. 2007: 141–151; Vila et al. 2003: 1–11; Smith et al. 1997: 183–188; Abou-Sleiman et al. 2006: 207–219). Молекулният механизъм е описан от Vila & Przedborski и е представен на фиг. 1. МРТР е нетоксичен протоксин. При системно приложение той бързо преминава през кръвно-мозъчната бариера и се метаболизира до 1-метил-4-фенил-2,3-дихидропиридин (МРТР+) от моноамин оксидаза В (МАО-В) в недопаминовите клетки, след което вероятно вследствие на спонтанно окисление се превръща в 1-метил-4-фенилпиридолдин (МРР+). МРР+ е токсично съединение с висок афинитет към протеина, отговорен за транспорта на допамина в невроните. По този начин МРР+ прониква в допаминовите неврони. Концентрира се в митохондриите, където инхибира комплекс-I от електрон-транспортната верига и възпрепятства нейните функции. Инхибирането на комплекс-I затруднява потока на електрони по митохондриалната електрон-транспортна верига, в резултат на което се увеличава продукцията на АКФ от митохондриите (предимно супероксидни радикали и/или водороден пероксид). Високите нива на АКФ водят до активиране на НАДФН-зависимите оксидази, което причинява оксидативен стрес и индукция на апоптоза и некроза на невроните.

Днес няма универсална методика за директна визуализация *in vivo* на началните етапи на оксидативен стрес в допаминовата област на мозъка (на интактни животни), причинени от прилагането на МРТР.



Фиг. 1. Молекуларен механизъм на МТРТ-индуцирана Паркинсонова болест [според Vila & Przedborski] (Vila et al. 2003: 1–11) и регистриране на супероксидни радикали с използване на молекулен сензор – нитроксид, преминаващ през кръвно-мозъчната бариера и навлизащ в митохондриите.

DT – допаминов транспортер; MPP⁺ – 1-метил-4-фенилпиридин; МТРТ – 1-метил-4-фенил-1, 2, 3, 6-тетрахидропиридин O₂^{•-} – супероксиден радикал; H₂O₂ – водороден пероксид

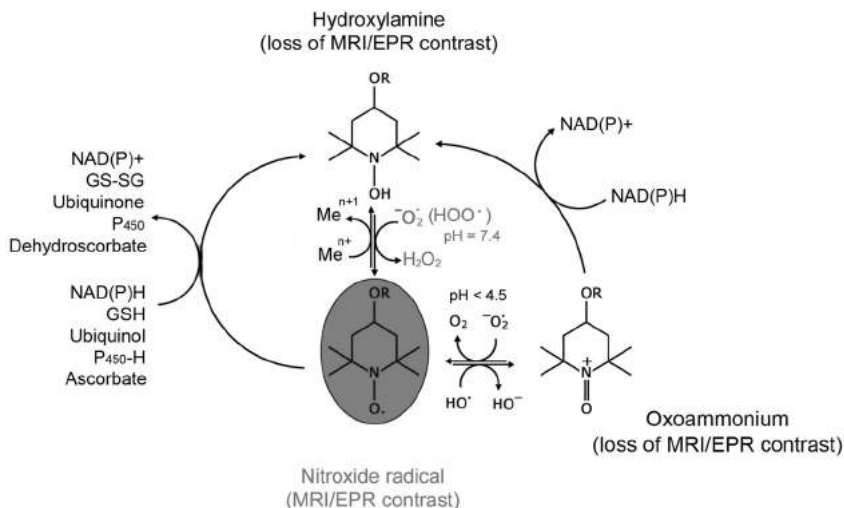
В по-ранни публикации, посветени основно на модели на карцином, е показано, че някои нитроксидни производни, проникващи в клетките (TEMPO, TEMPO-белязана нитрозоурея, карбокси-PROXYL), са подходящи молекулни сензори за детекция на АКФ (по-специално на супероксидни радикали) в тъкани *in vivo*, с използване на магнитнорезонансна томография (MRI) и електронен парамагнитен резонанс (EPR) (Bakalova et al. 2013: 2503–2517; Zhelev et al. 2013: 1467–1478; Zhelev et al. 2012: 2733–2740; Hyodo et al. 2006: 9921–9928; Davis et al. 2011: 459–468). Тези нитроксидни производни преминават и през кръвно-мозъчната бариера, което ги прави подходящи молекулни сензори за детекция на АКФ в мозъка (Matsumoto et al. 2011: 397–419; Hyodo et al. 2008: 1165–1174; Zhelev et al. 2009: 504–512; Zhelev et al. 2009: 53–55).

Разработеният от нас метод е базиран на редокс-цикъла на нитроксидните производни, представен на фиг. 2.

In vitro изследванията показват, че нитроксидният радикал (който се характеризира с MRI/EPR контраст) може бързо да се трансформира в неконтрастен хидроксиламин и/или оксоамониев йон от различни вещества в клетката (свободни йони на метали с променлива валентност, супероксидни и хидропероксидни радикали, убихинол, НАД(Ф)Н, глутатион, аскорбат и др.) (Hyodo et al.

2006: 9921–9928; Davis et al. 2011: 459–468; Matsumoto et al. 2006: 2355–2362; Fuchs et al. 1997: 967–976; Batinic-Haberle et al. 2010: 877–918; Mehlhorn 1991: 2724–2731; Bobko et al. 2007: 404–412). Хидроксиламинът и оксоамониевият йон са „супероксид дисмутаза-миметици“ и могат да възстановят нитроксидния радикал (Matsumoto et al. 2006: 2355–2362; Batinic-Haberle et al. 2010: 877–918; Matsumoto et al. 2011: 142–145; Goldman et al. 2003: 789–795).

In vivo изследванията (на интактни животни) свидетелстват, че нитроксид-усиленият MRI/EPR сигнал следва процесите на редукция и окисление на нитроксидните производни в тъканите и телесните течности (Bakalova et al. 2013: 2503–2517; Zhelev et al. 2013: 1467–1478; Zhelev et al. 2012: 2733–2740; Hyodo et al. 2006: 9921–9928; Davis et al. 2011: 459–468; Matsumoto et al. 2011: 397–419; Hyodo et al. 2008: 1165–1174; Zhelev et al. 2009: 504–512; Zhelev et al. 2009: 53–55; Matsumoto et al. 2006: 2355–2362). Следователно този параметър може да служи като маркер за наличието на супероксидни радикали и тяхното ниво, съответно за оксидативен стрес *in vivo*. Краткотрайният нитроксид-усилен MRI/EPR сигнал е индикатор за висока редуцираща активност на съответните тъканни или телесни течности, докато дълготрайният нитроксид-усилен MRI/EPR сигнал е индикатор за висок окислителен капацитет. Този факт може много добре да се види на експериментални модели на карцином (Bakalova et al. 2013: 2503–2517; Zhelev et al. 2013: 1467–1478; Zhelev et al. 2012: 2733–2740).



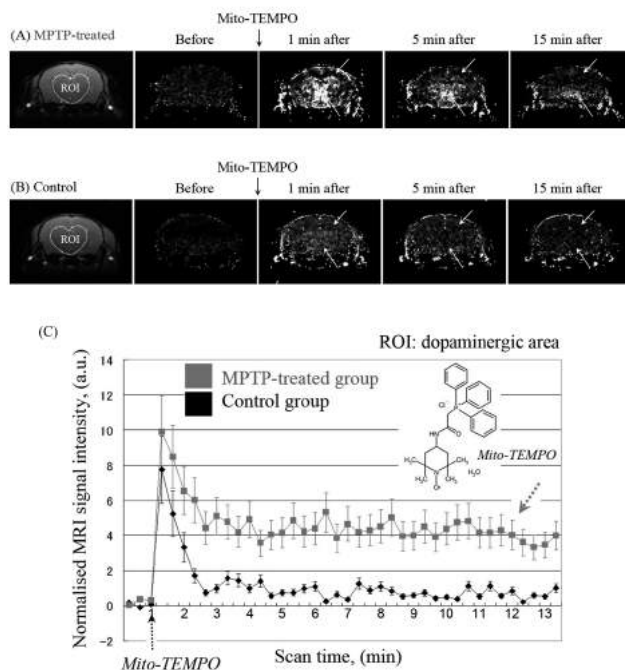
Фиг. 2. Принцип на използване на нитроксидния редокс-цикъл за регистриране на продукцията на супероксидни радикали в мозъчни тъкани

In vitro експериментите показват, че нитроксидният радикал, който се характеризира с MRI/EPR контраст, може да се превърне в неконтрастни форми – хидроксиламин и/или оксоамониев йон, под влияние на различни вещества в клетките, тъканните и телесните течности (например свободни

йони на метали с променлива валентност, хидропероксидни радикали, убихиноли, НАД(Ф)Н, аскорбат, глутатион и др.). Контрастната радикалова форма на нитроксида може да бъде възстановена при взаимодействие на хидроксиламина със супероксиден радикал при физиологични стойности на $pH=7,4$ или взаимодействие на оксоамониевия йон със супероксида при $pH < 4,5$. Така описаните процеси на редукция и окисление на нитроксидните производни (характеризиращи се с наличие или отсъствие на MRI/EPR сигнал) могат да се използват за визуализиране на генерирането на супероксид.

В настоящото изследване сме използвали нитроксидния радикал мито-ТЕМПО за визуализиране на продукцията на супероксид в допаминергичната област на мозъка при МРTP-третираните мишки. Известно е, че мито-ТЕМПО се натрупва предимно в митохондриите (Dikalova et al 2010: 106–116), играе роля на акцептор на супероксидния радикал (Dikalova et al 2010: 106–116, Dikalov et al 2011: 417–430) и има сравнително висок T_1 MRI контраст. Всички тези свойства на мито-ТЕМПО го правят подходящ молекулен сензор за откриване на супероксидни радикали в допаминергичната област на мозъка с използване на MRI (фиг. 1).

На фиг. 3 е представен нитроксид-усиленият MRI сигнал на здрави (B) и МРTP-третираните мишки (A). Допаминергичната област на мозъка (срез, който включва SNpc) е избрана като „област на интерес“ (ROI).



Фиг. 3. Нитроксид-усилен MRI при здрави и МРTP-третираните мишки с използване на мито-ТЕМПО

(A) MRI изображение на мозък на МРТР-третираните мишки: (a) изображение на мозък на мишка с индикация на „областта на интерес“ (ROI); (b) осреднен екстрахиран нитроксид-усилен MRI сигнал, регистриран преди инжектиране на мито-ТЕМПО; (c, d, e) екстрахиран нитроксид-усилен MRI сигнал, регистриран на 1-вата, 5-ата и 15-ата мин след инжектиране на мито-ТЕМПО. (B) MRI изображение на мозък на здрави мишки: (a) изображение на мозък на мишка с индикация на „областта на интерес“ (ROI); (b) осреднен екстрахиран нитроксид-усилен MRI сигнал, регистриран преди инжектиране на мито-ТЕМПО; (c, d, e) екстрахиран нитроксид-усилен MRI сигнал, регистриран на 1-вата, 5-ата и 15-ата мин след инжектиране на мито-ТЕМПО. (C) Кинетични криви на нитроксид-усилен MRI сигнал в областта на интерес при здрави мишки (кривата в черно) и МРТР-третираните мишки (кривата в сиво). Данните са представени със стандартно отклонение от 6 броя опитни животни за контролната група и 10 броя за третираните с МРТР.

При контролните животни MRI сигналът се увеличава след инжектиране на мито-ТЕМПО, с последващ бърз спад до началното ниво (фиг. 3С – кинетичната крива в черно). Усилването на сигнала в началния момент (непосредствено след инжектирането на мито-ТЕМПО) се дължи на преминаването и натрупването на нитроксидния радикал в мозъчните тъкани, докато последващото намаляване е обусловено от редукцията му до неконтрастния хидроксиламин, която протича основно в мозъчните клетки. Времето на полуживот на нитроксид-усиления MRI сигнал е приблизително 45 сек, а продължителността му е около 1 мин и 20 сек. Резултатите от хистограмата показват висока редуцираща активност на нормалните (здравите) мозъчни тъкани спрямо мито-ТЕМПО.

При МРТР-третираните мишки се регистрира силен и дългоживеещ нитроксид-усилен MRI сигнал в допаминергичната област на мозъка след инжектиране на мито-ТЕМПО (фиг. 3С – кинетичната крива в сиво). Профилът на кинетичната крива на MRI сигнала в мозъка се различава изцяло от този, отчетен при контролната група животни (фиг. 3С – кинетичната крива в черно). При МРТР-третираните мишки сигналът се увеличава след инжектирането на мито-ТЕМПО, след което интензитетът му намалява с около 50% и достига плато без последващ спад до началното ниво в рамките на 15 мин. При продължително сканиране е установено, че времетраенето на нитроксид-усиления MRI сигнал е повече от 20 мин ($p < 0,001$ спрямо контролата). Изображенията на фиг. 3А показват незначително увеличаване на MRI сигнала в кортекса на МРТР-третираните мишки. Следователно наблюдаваните разлики в кинетиките на кривите при здрави и МРТР-третираните мишки спрямо мито-ТЕМПО се дължат на различната редокс-активност на тъканите в допаминергичната област на мозъка. Хистограмите показват висока окислителна способност в богатата на митохондрии допаминергична област на МРТР-третираните мишки, която се дължи на свръхпродукция на супероксид.

Получените данни дават основание да се предположи, че мито-ТЕМРО (акцептор на супероксидните радикали в митохондриите – Dikalova et al. 2010: 106–116; Dikalov et al. 2011: 417–430; Nazarewicz et al. 2013: 344–349) прониква в тъканите на мозъка и участва в редокс-трансформации. Динамиката на контрастните свойства на мито-ТЕМРО е свързана с наличието на два противоположни процеса в неговия редокс-цикъл. При редукцията на мито-ТЕМРО до хидроксиламин се получава загуба на нитроксид-усиления MRI сигнал и обратно, взаимодействието на хидроксиламина със супероксидния радикал възстановява радикаловата форма на мито-ТЕМРО, съответно нитроксид-усиления MRI сигнал.

Третирането с МРТР влияе на основни физиологични процеси в опитните животни и води до хипотензия и слабо намаляване на телесната температура, но не влияе върху разпределението на нитроксид-усиления MRI контраст в мозъка. Средното количество мито-ТЕМРО в мозъчните тъкани при здрави мишки (определено с EPR спектроскопия на тъкани, изолирани 10 мин след инжектиране на нитроксида в мишките) е $8,4 \pm 2,1$ pmol/g тъкан, а при МРТР-третираните животни е почти същото – $8,1 \pm 1,7$ pmol/g тъкан.

Получените резултати показват, че мито-ТЕМРО е подходящ редокс-сензор за визуализиране и анализ на продукцията на супероксидни радикали в допаминергичната област на мозъка при Паркинсонова болест, с използване на MRI. Става ясно, че в мозъчните тъкани на МРТР-третираните опитни животни окислението на мито-ТЕМРО доминира над редукцията, което е резултат от повишената продукция на супероксид в митохондриите на допаминергичните тъкани.

Резултатите са директно доказателство, че при интактни животни митохондриалният супероксиден радикал е главен индуктор и/или медиатор за невродегенеративните увреждания при болестта на Паркинсон.

Описаната методика би могла да бъде приложена за неинвазивен анализ при оксидативен стрес в мозъка и редокс-дисбаланс и при други невродегенеративни заболявания като болестта на Алцхаймер, шизофрения, епилепсия и др.

МЕТОДИ

Материали. МРТР и уретанът (99%) са закупени от Sigma-Aldrich. Мито-ТЕМРО е закупен от SantaCruz Biotechnology, Inc.

МРТР-третиранни мишки – експериментален модел на болестта на Паркинсон. Всички експерименти са проведени в съответствие с изискванията на Дружеството на физиолозите в Япония (Physiological Society of Japan) и са одобрени от Комитета за използване на животни за експериментални цели (Animal Care and Use Committee) на Националния институт за радиологични изследвания на Япония.

Моделът на остра Паркинсонова болест върху МРТР-третираните мишки е осъществен в съответствие с описания протокол от Jackson-Lewis & Przedborski в *Nature Protocols* (2003) (Jackson-Lewis et al. 2007: 141–151).

Използвана е C57Bl/6 линия мъжки мишки, разделени на две групи: контролна група (здравни мишки; n=6) и МРТР-третираните (мишки с Паркинсонова болест; n=10). В двете групи опитните животни са на една и съща възраст (10–12 седмици) и с почти еднакво тегло (28 ± 2 g), отглеждани при едни и същи условия.

МРТР е разреждан във физиологичен разтвор, след което е инжектиран интраперитонеално (i.p.). Третирането с МРТР е по стандартен протокол, включващ инжектиране на всеки два часа на общо 4 дози (общ прием на дозата за 8 часа на ден). Всяка доза съдържа 20 mg/kg телесно тегло и е с обем 150 μ l за доза. Според литературата при прилагането на този модел на третиране стриалният допамин намалява до 40–50% от нормата в млади C57Bl мишки, достигнали полова зрялост, появяват се морфологични допаминергични невродегенеративни промени чрез неапоптозни форми на смърт и загуба на допаминергични неврони в *substantia nigra*, като тези промени се запазват стабилни до 7 дни след третиране с МРТР (Jackson-Lewis et al. 2007: 141–151; Jackson-Lewis et al. 1995: 257–269).

Контролните животни са инжектирани с физиологичен разтвор по същия протокол.

Мишките са изследвани с MRI на 8-ия час след първото инжектиране.

MRI изследвания *in vivo*. MRI изследванията са проведени със 7.0 Tesla магнитнорезонансен томограф с хоризонтално магнитно поле (Kobelco and Jastec, Kobe, Japan), свързан с Bruker Avance-I конзола (Bruker BioSpin, Ettlingen, Germany) и контролиран с ParaVision 4.0.1 (Bruker BioSpin).

По време на сканирането мишките се подлагат на анестезия с уретан (1,5–2,0 g/kg т.т.; i.p. инжектирани) и фиксират в областта на главата (Rapid Biomedical, Limper, Germany). Върху гръдния кош на мишките се разполага сензор за дишане (SA Instruments, NY, USA). За проследяване на температурата се използва ректален термометър (FOT-M and FTI-10, FISO Technologies, Quebec, Canada). Опашната вена се канюлира с полиетиленова тръбичка (PE-10, Vecton-Dickinson, NJ, USA) за инжектиране на нитроксида. Мишката се разполага в ^1H -обемна радиочестотен (RF) резонатор (Bruker BioSpin) с повърхностно разположен RF приемник (1,5 cm, Rapid Biomedical), който предварително се затопля до температурата на тялото с използване на температурен контролер (Rapid Biomedical). По време на MRI експериментите температурата на тялото се поддържа в рамките на $36,5 \pm 0,5$ °C. Първоначално се подбира „област на интерес“ (ROI) в *substantia nigra*, като за целта се използва МРТ спин-ехо секвенция с висока резолюция. След подходящо позициониране на срезове в областта на *substantia nigra* (около 3,30 mm от брегмата) се правят три контролни снимки на мозъка на мишката преди инжектиране

на нитроксида със следните параметри: T1 некохерентна секвенция на градиент-ехо (fast low-angle shot; FLASH), репетиционно време = 75 ms; ехо време = 5,135 ms; ъгъл на люлеене = 45°; зрително поле = 1,92 x 1,92 cm; брой възбуждания (NEX) = 4; време на сканиране = 19,2 сек; матрица = 64 x 64; дебелина на среза = 0,5 mm; брой срезове = 2. Нитроксидът мито-ТЕМПО (разтворен в 10 mM буфериран физиологичен разтвор, рН 7,4; изходен разтвор на мито-ТЕМПО – 100 mM) се инжектира през опасната вена (100 µl за 25 g мишка; 0,4 µmol/g т.т. – сублетална доза) 1 мин след стартиране на сканирането. Сканирането е с обща продължителност ~20 мин. При описаните по-горе параметри мишки, инжектирани само с буфериран физиологичен разтвор, се използват като отрицателна контрола.

MRI данните се анализират с *ImageJ* софтуер (National Institute of Health, MD, USA). Изчисляват се средните стойности на първите три контролни секвенции, регистрирани преди инжектирането на мито-ТЕМПО, и кинетичните криви са нормирани спрямо тези стойности с използване на алгоритъм, описан в Zhelev et al. (2009: 504–512).

Статистически анализ. Данните са обработени статистически с ANOVA с използване на t-тест на Стюдънт.

БЛАГОДАРНОСТИ

Извакваме благодарност на г-ца Саяка Шибата и г-н Нобухиро Нита от Центъра по молекулярен имиджинг, Япония, за участието в MRI измерванията. Изследването е частично съфинансирано от Министерството на образованието, науката и технологиите на Япония (Kakenhi grant).

ЛИТЕРАТУРА

- Abou-Sleiman, P. M., M. M. K. Muqit, N. W. Wood, Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006, 7: 207–219.
- Bakalova, R., Z. Zhelev, I. Aoki, T. Saga, Tissue redox activity as a hallmark of carcinogenesis: from early to terminal stages of cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013, 19: 2503–2517.
- Batinic-Haberle, I., J. S. Reboucas, I. Spasijevic, Superoxide dismutase mimetics: chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Antioxid. Redox Signal.* 2010, 13: 877–918.
- Bobko, A. A., I. A. Kirilyuk, I. A. Grigor'ev, J. L. Zweier, V. V. Khrantsov, Reversible reduction of nitroxides to hydroxylamines: the roles for ascorbate and glutathione. *Free Radic. Biol. Med.* 2007, 42: 404–412.
- Chinta, S. J., J. K. Andersen, Redox imbalance in Parkinson's disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2008, 1780: 1362–1367.
- Dauer, W., S. Przedborski, Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 39, 2003, 889–909.

- Davis, R. M., S. Matsumoto, M. Bernardo, A. Sowers, K. Matsumoto, M. C. Krishna, J. B. Mitchell, Magnetic resonance imaging of organic contrast agents in mice: capturing the whole-body redox landscape. *Free Radic. Biol. Med.* 2011, 50: 459–468.
- Dikalov, S. I., I. A. Kirilyuk, M. Voinov, I. A. Grigor'ev, EPR detection of cellular and mitochondrial superoxide using cyclic hydroxylamines. *Free Radic. Res.* 2011, 45: 417–430.
- Dikalova, A. E., A. T. Bikineyeva, K. Budzyn, R. R. Nazarewicz, L. McCann, W. Lewis, D. G. Harrison, S. I. Dikalov, Therapeutic targeting of mitochondrial superoxide in hypertension. *Circ. Res.* 2010, 107: 106–116.
- Fuchs, J., N. Groth, T. Herrling, G. Zimmer, Electron paramagnetic resonance studies on nitroxide radical 2,2,5,5-tetramethyl-4-piperidin-1-oxyl (TEMPO) redox reactions in human skin. *Free Radic. Biol. Med.* 1997, 22: 967–976.
- Goldman, S., G. Merenyi, A. Russo, A. Samuni, The role of oxoammonium cation in the SOD-mimic activity of cyclic nitroxides. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125: 789–795.
- Hyodo, F., K. H. Chuang, A. G. Goloshevsky, A. Sulima, G. L. Griffiths, J. B. Mitchell, M. C. Krishna, Brain redox imaging using blood-brain barrier-permeable nitroxide MRI contrast agent. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008, 28: 1165–1174.
- Hyodo, F., K. Matsumoto, A. Matsumoto, J. B. Mitchell, M. C. Krishna, Probing the intracellular redox status of tumors with magnetic resonance imaging and redox-sensitive contrast agents. *Cancer Res.* 2006, 66: 9921–9928.
- Jackson-Lewis, V., S. Przedborski, Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nat. Protocols* 2007, 2: 141–151.
- Jackson-Lewis, V., M. Jakowec, R. E. Burke, S. Przedborski, Time course and morphology of dopaminergic neuronal death caused by the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neurodegeneration* 1995, 4: 257–269.
- Langston, J. W., P. Ballard, I. Irwin, Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analogue synthesis. *Science* 1983, 219: 979–980.
- Matsumoto, A., K. Matsumoto, S. Matsumoto, F. Hyodo, A. L. Sowers, J. W. Koscielniak, M. C. Krishna, J. B. Mitchell, Intracellular hypoxia of tumour tissue estimated by noninvasive EPR oximetry technique using paramagnetic probes. *Biol. Pharm. Bull.* 2011, 34: 142–145.
- Matsumoto, K., F. Hyodo, A. Matsumoto, A. P. Koretsky, A. L. Sowers, J. B. Mitchell, M. C. Krishna, High-resolution mapping of tumour redox status by MRI using nitroxides as redox-sensitive contrast agents. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12: 2355–2362.
- Matsumoto, K., F. Hyodo, K. Anzai, H. Utsumi, J. B. Mitchell, M. C. Krishna, Brain redox imaging. *Methods Mol. Biol.* 2011, 711: 397–419.
- Mehlhorn, R. J., Ascorbate- and dehydroascorbic acid-mediated reduction of free radicals in the human erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 1991, 266: 2724–2731.
- Nazarewicz, R. R., A. Dikalova, A. Bikineyeva, S. Ivanov, I. A. Kirilyuk, I. A. Grigor'ev, S. I. Dikalov, Does scavenging of mitochondrial superoxide attenuate cancer pro-survival signalling pathways? *Antioxid. Redox Signal.* 2013, 19: 344–349.
- Przedborski, S., K. Tieu, Toxic animal models (Chapter 16). In *Neurodegenerative Diseases: Neurobiology, Pathogenesis and Therapeutics* (Beal, M.F., Lang, A.E., Ludolph, A., Eds.), Cambridge University Press, UK, 2005, p. 196.
- Smith, T. S., J. P. Jr. Bennett, Mitochondrial toxins in models of neurodegenerative diseases. –In: In vivo brain hydroxyl radical production during systemic MPTP treatment or

- following microdialysis infusion of methylpyridinium or azide ions. *Brain Res.* 1997, 765: 183–188.
- Vila, M., S. Przedborski, Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003, 4: 1–11.
- Yan, M. H., X. Wang, X. Zhu, Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2013, 62: 90–101.
- Zhelev, Z., I. Aoki, V. Gadjeva, B. Nikolova, R. Bakalova, T. Saga, Tissue redox activity as a sensing platform for imaging of cancer based on nitroxide redox cycle. *Eur. J. Cancer* 2013, 49: 1467–1478.
- Zhelev, Z., R. Bakalova, I. Aoki, K. Matsumoto, V. Gadjeva, K. Anzai, I. Kanno, Nitroxyl radicals for labeling of conventional therapeutics and noninvasive magnetic resonance imaging of their permeability for blood-brain barrier: relationship between structure, blood clearance, and MRI signal dynamic in the brain. *Mol. Pharm.* 2009, 6: 504–512.
- Zhelev, Z., R. Bakalova, I. Aoki, K. Matsumoto, V. Gadjeva, K. Anzai, I. Kanno, Nitroxyl radicals as low toxic spin-labels for non-invasive magnetic resonance imaging of blood-brain barrier permeability for conventional therapeutics. *Chem. Commun.* 2009 (*Camb.*) (1), 53–55.
- Zhelev, Z., V. Gadjeva, I. Aoki, R. Bakalova, T. Saga, Cell-penetrating nitroxides as molecular sensors for imaging of cancer in vivo, based on tissue redox activity. *Mol.*

Дата на постъпване: 15.07.2014 г.

ГОДИШНИК НА СОФИЙСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Том 1

ANNUAL OF SOFIA UNIVERSITY “ST. KLIMENT OHRIDSKI”

FACULTY OF MEDICINE

Volume 1

ДЪЛБОКАТА СКЛЕРЕКТОМИЯ – АЛТЕРНАТИВНА ОПЕРАЦИЯ ЛИ Е НА СТАНДАРТНАТА ТРАБЕКУЛЕКТОМИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОТКРИТОЪГЪЛНА ГЛАУКОМА

ДИДА КАЗАКОВА*

Офталмологично отделение, Университетска болница „Лозенец“,
Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

От 70-те години на XX в. трабекулектомията се превръща в стандартен метод за лечение на пациенти с откритоъгълна глаукома. Непенетрерищата глаукомна хирургия е алтернативен метод за лечение на пациенти, страдащи от глаукома. Тази нова техника има по-малко постоперативни усложнения и по-лесен за проследяване постоперативен период.

Ключови думи: глаукома, трабекулектомия, непенетрерища глаукомна хирургия, дълбока склектомия, биомикроскопия, Шлеманов канал, UBM

Dida Kazakova. NON-PENETRATING GLAUCOMA SURGERY – IS IT AN ALTERNATIVE TO THE GOLD STANDARD TRABECULECTOMY IN PATIENTS WITH OPEN ANGLE GLAUCOMA

From 1970s, guarded surgery by trabeculectomy became the standard method for open-angle glaucoma. Non-penetrating surgery is an alternative method for the treatment of glaucoma patients. This new surgery has less complications and the postoperative period is easy to follow.

Key words: Glaucoma, Trabeculectomy, non-penetrating glaucoma surgery, Deep sclerectomy, Shlemm’s canal, biomicroscopy, UBM

* *За контакти:* доц. д-р Дида Казакова, дм, Офталмологично отделение, Университетска болница „Лозенец“, тел.: +3592 9607 387; email: dida_kazakova@hotmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

По данни на Европейската глаукомна асоциация (European Glaucoma Society) глаукомата заема второ място като причина за необратимата слепота. Засяга 1,9% от населението над 40-годишна възраст. Между 50–59% от болните с глаукома са недиагностицирани, а 50% от лекуваните нямат глаукома. Голяма част от пациентите са с повече от 10-годишна давност на заболяването и имат тежки зрителни функционални нарушения. В световен мащаб има 98 млн. глаукомно болни, от които 68 млн. са с първично откритоъгълна глаукома (ПОАГ). Двучно слепите от глаукома са 8 млн., като техният брой ще достигне 12 млн. през 2020 г. В това отношение в последните години има голям напредък в разбирането относно патомеханизма на глаукомата. Установи се, че вътреочното налягане (ВОН) не е единственият рисков фактор за развитие на глаукомата. Причини като съдова дисрегулация, вазоспастичен синдром, понижение на диастоличното перфузионно налягане са също предпоставка за исхемия и глаукомни промени. Разшириха се значително диагностичните ни познания и възможности във всички направления, свързани с глаукомата. Усъвършенстваха се лазерната аргонова и селективна трабекулопластика, а в хирургичното лечение се въведеха антиметаболитни средства и освобождаващи конци. Алтернатива на стандартната трабекулектомия станаха непенетриращите интервенции като вискоканалостомия и дълбока склеректомия.

Първата успешна трабекулектомия е описана от Cairns (Cairns 1968: 673–679) през 1968 г. При тази операция се изрязват част от трабекуларната зона, граничеща с Шлемовия канал, краят на склералната шпора и дълбоките части на роговицата. Възможно е да се приложи както лимбална, така и склерална инцизия. Извършва се и иридектомия, след което се зашива склералното ламбо. Едва при 6 от 300-те случая, цитирани от Cairns, е била установена плитка предна камера, като в един от случаите състоянието не се е подобрило в продължение на три дни. Не са описани случаи на хифема. През 1972 г. Cairns изследва други 80 случая. При 97,5% ВОН е било в нормални граници; при 30% не се е наблюдавала филтрация (липса на филтрационна възглавничка); едва 2,5% от случаите без такава възглавничка са се нуждаели от медикаментозна терапия. Cairns предлага пет възможни решения – оформяне на фистула; оттичане на вътреочната течност през трабекуларната зона в Шлемовия канал; оттичане на вътреочната течност директно в каналите на трабекуларната зона; възможна хипосекреция; възможна циклодиализа. В сравнение с по-инвазивните филтриращи глаукомни процедури, при трабекулектомията има намален риск от хипотония заради оформянето на склерално ламбо. Допълнителните намеси, включващи отстраняване на конците с лазер (suture lysis) или освобождаващи конци, позволяват още по-добър контрол на постоперативното ВОН.

В друга публикация Khalini (Khalili 2000: 1–8) описва 700 случая след трабекулектомия, наблюдавани в продължение на 3–12 години след опера-

цията. Интервенцията се смята за успешна при ВОН под 21 mm Hg по време на периода на наблюдение, липса на прогресивна промяна в диска на зрителния нерв или влошаване на периметъра, запазване на зрителната острота и никаква допълнителна глаукомна хирургия. Докладвана е 44% успеваемост. В половината от неуспешните случаи ВОН е започнало да се покачва в първия месец след трабекулектомията.

През 1960 г. Краснов (Krasnov 1968: 157–161) описва първата си синусотомия, или екстернализация на Шлемовия канал. Той допуска, че нарушеното оттичане се дължи на запушване в интрасклералното пространство в близост до външната стена на Шлемовия канал.

Извършена е резекция на склералната ламела с широчина 1,5 mm, непосредствено над Шлемовия канал, в позиция между 10 и 14 ч. Краснов предупреждава да не бъде засегната вътрешната стена на Шлемовия канал, която е част от трабекуларната зона. При синусотомията по Краснов най-важният момент е достигането на Шлемовия канал. Той описва 340 случая, наблюдавани в продължение на 1–5 години. Забавеното стабилизиране на ВОН се свързва с очевидна субконюнктивална филтрация.

Друг метод за подобряване на оттока на вътреочната течност при пациенти с обструкция в трабекуларната зона е чрез отстраняване на роговичната строма зад външния трабекулум и Десцemetовата мембрана. Техниката е описана за пръв път от Фьодоров и Козлов (Kozlov 1989: 44–46), а по-късно и от Sanchez (Sanchez 1997: 261–264). При този тип операция пътят на движение на вътреочната течност е различен от този, описан при синусотомията и ab externo трабекулектомията, където постоперативният оток минава през вътрешния трабекулум (Zimmermann 1984: 734–740).

Два момента са от особено значение при изучаването на механизмите, включващи ефикасността и безопасността при непенетриращата хирургия: оттокът на вътреочната течност през трабекуло-Десцemetовата мембрана и резорбцията на вътреочната течност, след като тя премине през трабекуло-Десцemetовата мембрана (Mermoud 1997:1064). Оформеният трабекуло-Десцemetов прозорец благоприятства за понижаването на ВОН и предпазва от усложнения непосредствено след операцията (Chiou 1998: 746–750).

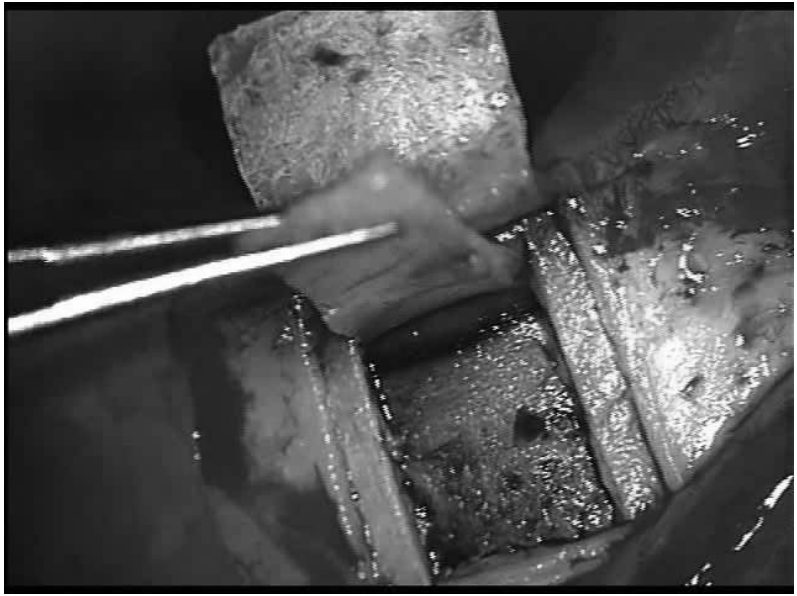
След преминаването на вътреочната течност през трабекуло-Десцemetовата мембрана се наблюдават четири механизма (Bill 1971:275) на резорбцията на вътреочната течност: субконюнктивална филтрираща възглавничка, интрасклерално пространство с възможна поява на новообразувани вени за осъществяване на оттока, субхороидално пространство с хипотетично повишаване на увеосклералния отток или намаляване на отделянето на вътреочна течност чрез хронично отслояване на цилиарното тяло, възможно физиологично оттичане към еписклералните вени през двете отворени остии на Шлемовия канал.

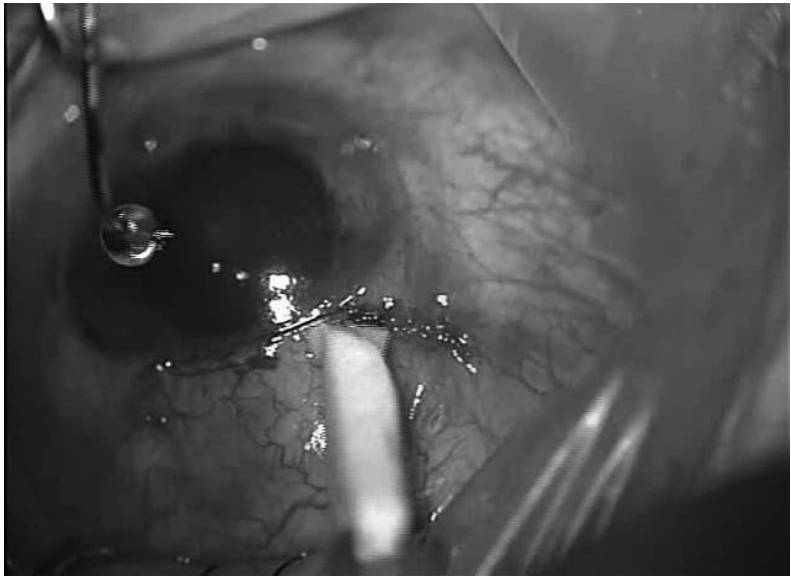
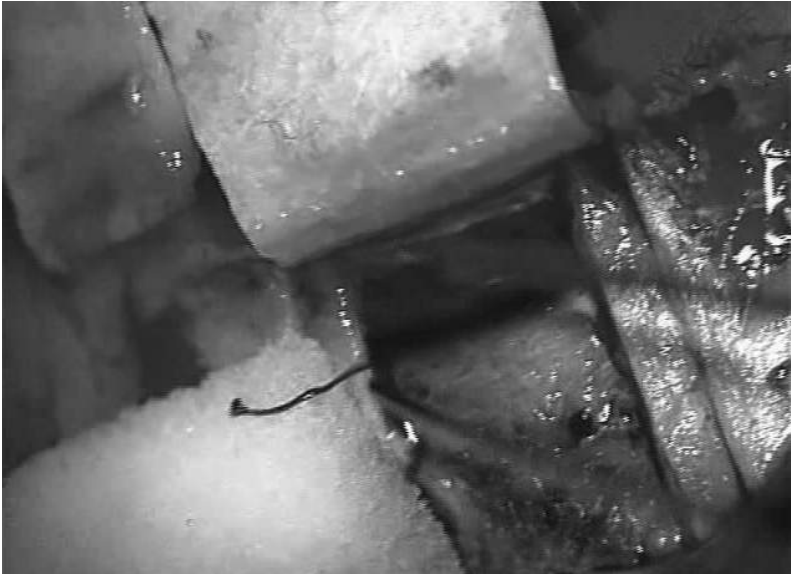
ХИРУРГИЯ

При непенетриращата хирургия се прилагат всички видове анестезия. Обикновено достатъчната доза е 3–4 ml от 50:50 разтвор на Bupivacaine 0,75% и Xyllocaine 4%, както и Hyaluronidase 50 интернационални единици. Конюнктивата се отваря или в зоната на лимба, или при форникса, след което се отпрепарира и Теноновата капсула (Mermoud 1999: 781–786.). Разрезът се разширява в двете посоки с около 8–10 mm. При необходимост се прави щадяща диатермо-коагулация. При пациенти от рисковата група се поставя mitomycin-C 0,02%. Оформя се повърхностно склерално ламбо с дебелина 1/3 от цялата склера с размери 5x5 mm. Дисекцията на склералното ламбо трябва да продължи, докато се достигне чиста роговица. След това, с помощта на специален склерален нож, се дисецира второ дълбоко склерално ламбо с размери 4x4 mm непосредствено до цилиарното тяло. Когато се достигне Шлемовият канал, той се отваря чрез нежно издърпване на склералното ламбо и едновременно обелване на фиброзните слоеве с помощта на триъгълна целулозна гъбичка, с цел предотвратяване на микроперфорацията. След това се отстранява второто дълбоко склерално ламбо, включващо роговичната строма до Десцетовата мембрана. Колагеновият имплант се поставя радиално и се прикрепя с единичен 10/0 найлонов конец. Повърхностното склерално ламбо се затваря с два 10/0 найлонови конца. Теноновата капсула се пришива с непрекъснат 8/0 Vicryl конец.

Тази операция е филтрираща, защото има четири механизма на оттичане на вътреочната течност:

- Субконюнктивална филтрационна възглавничка, която за разлика от стандартната трабекулектомия е по-дифузна и широка;
- Интрасклерално пространство, при което чрез UBM е изчислено, че това пространство има обем 1,8 mm³. Вътреочната течност се резорбира от нови склерални съдове, които се образуват по време на операцията;
- Субхороидално пространство – при повече от половината пациенти с UBM е установено наличието на такова пространство. Вътреочната течност от субхороидалното пространство може да достигне до увеосклералния отток и да го засили;
- Шлемов канал – по време на операцията Шлемовият канал се отваря и се отделя горната му външна стена. Двете му отворени остии способстват за оттичането на вътреочната течност в еписклералните вени. Този механизъм е по-валиден при вискоканалостомията.



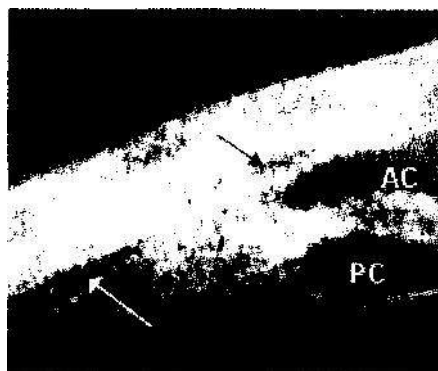


ИМПЛАНТИ

С цел избягването на вторичен колапс и оформяне на интрасклерално пространство след непенетрираща глаукомна хирургия се използват различни видове импланти, вариращи по консистенция, големина, форма, плътност, водно съдържание, дизайн и резорбция.

Колагеновият имплант предпазва от повторно срастване на склералното ламбо с дълбоката склера (Nguyen 2001). Използва се цилиндричен колагенов имплант (Aquaflow, Staar Surgical AG, Nidau, Switzerland), направен от леофиризиран пречистен свински склерален колаген, който е биологически неактивен и не предизвиква системни алергични реакции в организма. Микробиологичното изследване на 30 g суров колаген не бива да съдържа бактерии, вируси, гъбични организми или паразити. Колагеновият имплант трябва да се постави в хирургически оформеното интрасклерално пространство под повърхностното склерално ламбо, което е от особено значение по време на ранния постоперативен период, когато процесите на фиброза са особено активни.

Използва се UBM ултразвукова техника с висока разделителна способност (50 MHz), ултразвуково сканиране (Pavlin 1991: 287–295). Преди началото на изследването се поставя локален анестетик, след което се слага специална очна чашка (Carl Zeiss Inc.), напълнена с метилцелулоза 2%. Извършва се радиално и паралелно на лимба сканиране в областта на операцията (Pavlin 1995).



Фиг. 1. Ултразвукова биомикроскопия UBM радиален разрез. Дифузна субконюнктивална възглавничка (бялата стрелка). С черната стрелка е обозначено интрасклералното пространство. В изследването на механизмите на филтрация се използва UBM 840 System (Humphrey Instruments, Inc. Carl Zeiss Group, Jena, Germany), който работи с високочестотна амплитуда (50 MHz)

Ултразвуковата диагностика позволява детайлно неинвазивно разглеждане на структурите на окото след глаукомна хирургия, докато изследването с биомикроскоп дава информация единствено за субконюнктивалната инфилтрация. С помощта на UBM се визуализират анатомичните структури, което е невъзможно с биомикроскоп. В допълнение високочестотната биомикроскопия дава информация както за интрасклералното, така и за хороидалното пространство близо до преднокамерния тъгъл (Jinza 2000: 240–243).

Ултразвуковата диагностика е информативна методика за изследването на филтрацията след традиционната трабекулектомия и разкрива, че плоските филтрационни възглавнички, ясно очертани под склералното ламбо, се съпътстват с ниско ВОН (Pavlin 1995). Задълбочената ултразвукова диагностика при дълбока склеректомия с колагенов имплант цели да разкрие механизмите на филтрация при непенетриращата хирургия (Avitabile 1998: 101–105). Единствено трабекуло-Десцететовата мембрана остава непокътната и много тънък слой от вътрешната част на роговицата разделя склеректомията от предната

камера. Вътреочната течност заобикаля вътрешната стена на Шлемовия канал и Десцетовата мембрана през склерата (Avitabile 1998: 17–21).

Отстраняването на склералното ламбо и имплантирането на колаген спомагат за преминаването на склералния отток до капилярите и вените във вътрешността на субконюнктивалното пространство. Другите механизми на оттичане като протичането през интрасклералните и еписклералните канали в близост до събирателните вени способстват за субхороидалната филтрация. Големината на интрасклералното пространство не зависи от постоперативния период, ВОН, предишни операции и всякакви допълнителни процедури след хирургичната намеса.

По време на непенетриращата глаукомна хирургия важно условие е ВОН да бъде компенсирано поради две причини. Първо, трябва да бъде оформен трабекуло-Десцетов прозорец, което позволява просмукване на вътреочната течност през периферно запазената Десцетова мембрана и намалява непосредствените рискове от постоперативни усложнения. Второ, трябва да бъде оформено интрасклерално филтриращо пространство заедно със субконюнктивална филтрационна възглавничка, като по този начин се намалява рискът от късна хипотония и енд офталмити (Hammard 1999: 25–31).

Въпреки тънката трабекуло-Десцетова мембрана при голям процент от пациентите непенетриращата глаукомна хирургия е неуспешна поради допълнителната пролиферация върху трабекуларния апарат. Гониопунктурата с Nd:Yag лазер трансформира непенетриращата хирургия в пенетрираща (Mermoud 1999: 120–125). В около 35% пациентите се нуждаят от допълнителна гониопунктура. Според други статистически данни в 50% от случаите е необходима такава допълнителна намеса в различен период от постоперативното наблюдение.

След дълбоката склеректомия се налага извършване на гониопунктура, когато ВОН не е достатъчно компенсирано след операцията и се наблюдава недостатъчна филтрация на вътреочната течност през трабекуло-Десцетовата мембрана. Понякога гониопунктурата се извършва и на по-късен етап (9 месеца след първоначалната хирургия), ако филтрацията е недостатъчна в резултат на фиброза на трабекуло-Десцетовата мембрана. ВОН се понижава след гониопунктурата поради повишения отток на вътреочната течност (Mermoud 1999: 323–331). Гониопунктурата променя непенетриращата филтрационна операция в микроперфорираща (Sanchez 1997: 261–264).

Проучванията изследват различните механизми на филтрацията, която води до понижаване на ВОН една или повече години след хирургичната намеса и след като колагенният имплант напълно се е резорбирал. Изследванията описват четири механизма на филтрация:

1. Субконюнктивална филтрация. Както след трабекулектомия, така и след непенетрираща филтрираща операция близо 100% от пациентите имат субконюнктивална възглавничка (фиг. 1). Тази дифузна филтрационна възглавничка е особено ясно изразена в първия постоперати-

вен ден. Години след операцията с помощта на ултразвукова диагностика се установява, че всички успешно оперирани пациенти все още поддържат плоска филтрационна възглавничка, което е индикация за успешна филтрация. Но филтрационната възглавничка при непентриращата операция обикновено е по-малка и по-плоска в сравнение с тази при трабекулектомията и вероятността при нея за оформяне на кистовидна възглавничка е по-малка.

2. Интрасклерално пространство. При дълбоката склеректомия се отстранява част от склерата (между 5 и 8 mm³), дълбокото склерално ламбо (Dietlein 2000: 1339–1341, Dietlein 2001: 168–173). Ако повърхностното склерално ламбо не фиброзира с подлежащата тъкан, това склерално пространство се трансформира в интрасклерална филтрираща възглавничка (Maumenee 1971: 320–327). За да се поддържа интрасклералното пространство, се използват различни импланти, например колагенов имплант. Употребяват се също Hyaluronic acid (Marchini 2001) и нерезорбиращ хема имплант. С помощта на ултразвуковата диагностика се установява, че 90% от пациентите имат интрасклерално пространство. Същевременно се констатира, че обемът на това пространство е 1,8 mm³. Филтрацията на вътреочната течност в интрасклералното пространство е различна от тази в субконюнктивалното пространство. Вътреочната течност вероятно се резорбира благодарение на новообразувани съдове и това е демонстрирано в друго изследване на Delarive (Delarive 2001). Проучване, извършено върху заешки очи, показва, че се образуват нови съдове в склералното пространство след дълбока склеректомия. Подобни резултати има и Nguyen (Nguyen 2001), приложил същия модел, но използвал ангиография с флуоресцентин и индоцианиново зелено.
3. Субхороидално пространство. Тъй като останалата част от склерата върху цилиарното тяло и периферната хороидея след дълбока склеректомия са много тънки, е възможна филтрация на вътреочната течност в субхороидалното пространство (Klemm 1999: 74–77). С помощта на ултразвук е установено наличие на течност между цилиарното тяло и подлежащата склера при 45% от пациентите, наблюдавана години след операцията. Ултразвуковата диагностика е по-информативна относно големината на субхороидалните цепнатини, които не могат да бъдат визуализирани даже с гониоскопия. Вътреочната течност от субхороидалното пространство може да достигне увеосклералния отток и да го засили. Този процес може да предизвика хронично отлепване на цилиарното тяло и да намали отделянето на вътреочна течност, като неминуемо води до чувствително понижаване на ВОН.
4. Шлемов канал. Когато се извършва дълбока склеректомия, Шлемовият канал се отваря и се отделя горната му част (Stegmann 1999: 316–321).

Двете му отверстия способстват за оттичането на вътреочната течност в еписклералните вени. Този механизъм е по-ясно изразен при вискоканалостомията, тъй като по време на операцията Шлемовият канал се дилатира с вискозубстанция. Посоченият механизъм е от значение и при използването на хема имплант, тъй като този имплант има две рамена, които се вмъкват в двете остии на Шлемовия канал. Ултразвуковата диагностика позволява цялостен анатомичен оглед на пациенти след дълбока склеректомия и способства за изследването на механизмите на движение на вътреочната течност при тази операция. Описаните по-горе механизми на оттичане на вътреочната течност осигуряват намаляване на ВОН.

Непенетриращата глаукомна хирургия е нова хирургична интервенция, която е алтернатива на традиционната трабекулектомия. Тази хирургия дава добри резултати и усложненията като плитка предна камера, хипотония, хифема, постоперативно отлепване на цилиарно тяло, вторична катаракта, ендодфталмити и др. се проявяват значително по-рядко. Използването на импланти осигурява успешните постоперативни резултати.

УВМ позволява цялостен анатомичен оглед на пациенти след дълбока склеректомия и способства за изследването на механизмите на движение на вътреочната течност при тази операция. УВМ е надеждна методика за разкриване на механизмите на филтрация една и повече години след операцията и след пълна резорбция на колагеновия имплант.

Непенетриращата хирургия лесно може да се трансформира в пенетрираща с помощта на гониопунктура с NdYAG laser.

Механизмите на филтрация при този вид хирургия са: субконюнктивална филтрация, интрасклерално пространство, субхороидално пространство и оттичане на вътреочната течност в еписклералните вени през двете отверстия на Шлемовия канал.

ЛИТЕРАТУРА

- Avitabile T., M. G. Uva, V. Russo, J. P. Ott, B. Paulick, A. Reibaldi. Ultrasound biomicroscopic evaluation of filtering blebs. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1998, 212: 101–105.
- Avitabile T., V. Russo, M. G. Uva, A. Marino, F. Castiglione, A. Reibaldi. Ultrasound-biomicroscopic evaluation of filtering blebs after laser suture lysis trabeculectomy. *Ophthalmologica* 1998, 212 (suppl 1): 17–21.
- Benedict O. The Mode of Action and Technique of Trabeculectomy. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1975, 167(6): 864–867.
- Bill A., Cl. Phillips. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. *Exp Eye Res*, 1971, 12: 275.

- Cairns J. E. Trabeculectomy-preliminary report of a new method: *Am J Ophthalmol* 1968, 66: 673–679.
- Chiou A. G. Y., A. Mermoud, S. E. A. Hediguer, C. C. Schnyder, R. Faggioni. Ultrasound biomicroscopy of eyes undergoing deep sclerectomy with collagen implant. *Br J Ophthalmol* 1996, 80: 541–544.
- Chiou A. G. Y., A. Mermoud, J. P. Underdahl, C. C. Schnyder. An ultrasound biomicroscopy study of eyes after deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmology* 1998, 105: 746–750.
- Chiou A. G. Y., A. Mermoud, D. A. Jewelewicz. Postoperative inflammation following deep sclerectomy with collagen implant versus standard trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998, 236: 593–596.
- Delarive T., A. Rossier, S. Uffer, E. Ravinet, A. Mermoud. Deep sclerectomy with collagen implant an animal model. Presented at the Proceedings of the First International Congress on Non-Penetrating Glaucoma Surgery in Lausanne, 2001.
- Dietlein T. S., P. C. Jacobi, C. Luke, G. K. Krieglstein. Morphological variability of the trabecular meshwork in glaucoma patients: implications for non-perforating glaucoma surgery. *Br J Ophthalmol* 2000, 84(12): 1339–1341.
- Dietlein T. S., C. Luke, P. C. Jacobi, W. Konen, G. K. Krieglstein. Does the dissection depth and thickness of the deep scleral flap induce the intraocular pressure after viscocanalostomy? A dinico-pathologic correlation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001, 218: 168–173.
- Hammard P., L. Plaza, J. Kopel, S. Quesnot, H. Hamard. Deep non-penetrating sclerectomy and open angle glaucoma. Intermediate results from the first operated patients. *J Cat Refr Surg* 1999, 25(3): 25–31.
- Jinza K., S. Saika, K. Kin, Y. Ohnishi. Relationship between formation of a filtering bleb and an intrascleral aqueous drainage route after trabeculectomy: evaluation using ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Res* 2000, 32: 240–243.
- Khalili M. A., M. Diestelhorst, G. K. Kriegstein Long-term follow up of 700 trabeculectomies. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000, 217: 1–8.
- Klemm M., U. Bergmann, R. Guthoff. Ultrasound biomicroscopic imaging for assessment of the suprachoroidal cleft after angle surgery. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999, 210: 74–77.
- Kozlov V. I., S. N. Bagrov, S. Y. Anisimova, et al. Non-penetrating deep sclerectomy with collagen. IRTC Eye Microsurgery. Moscow: RSFSR Ministry of Public Health, 1989, 3: 44–46.
- Krasnov M. M. Externalization of Schlemm's canal (sinusotomy) in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1968, 52: 157–161.
- Marchini G., M. Marraffa, C. Brunelli, R. Morbio, L. Bonomi. Ultrasound biomicroscopy of deep scleratomy with reticulated hyaluronic acid implant. Presented at the Proceedings of the First International Congress on Non-Penetrating Glaucoma Surgery in Lausanne, 2001.
- Maumenee A. E., W. Stark. Management of persistent hypotony after planned or inadvertent cyclodialysis. *Am J Ophthalmol* 1971, 71: 320–327.
- Mermoud A. Deep sclerectomy: surgical technique. *J Fr Ophthalmol* 1999, 22 (7): 781–786.
- Mermoud A., M. Karlen, C. Schnyder, M. Sickenberg, A. G. Y. Chiou, S. E. A. Hediguer,

- E. Sanchez. Nd-Yag goniopuncture after deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmic surgery and lasers* 1999, 30: 120–125.
- Mermoud A., C. Schnyder, M. Sickenberg, A. G. Y. Chiou, S. E. A. Hediguer, R. Faggioni. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open angle glaucoma. *J Cat Refract Surg* 1999, 25: 323–331.
- Mermoud A., J. Vaudaux. Aqueous humor dynamics in non-penetrating filtering surgery. *Int Ophthalmol Vis Sci* 1997, 38(4): 1064.
- Nguyen C., S. Boldea, S. Roy, T. Shaarawy, A. Mermoud. Outflow mechanisms after deep sclerectomy with two different designs of collagen implant in an animal model. Presented at the Proceedings of the First International Congress on Non-Penetrating Glaucoma Surgery in Lausanne, 2001.
- Pavlin C. J., K. Harasiewicz, P. Eng, M. D. Sherar, F. S. Foster. Clinical Use of ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology* 1991, 98: 287–295.
- Pavlin C. J., F. S. Foster. Ultrasound biomicroscopy of the eye. New York, Springer Verlag, 1995.
- Sanchez E., C. Schnyder, A. Mermoud. Comparative results of deep sclerectomy transformed in trabeculectomy and those of standard trabeculectomy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997, 210: 261–264.
- Stegmann R. C., A. Pienaar, D. Miller. Viscocanalostomy for open-angle glaucoma in black patients. *J Cat Refr Surg* 1999, 25: 316–321.
- Tello C., J. F. Liebmann, S. D. Potash et al. Measurement of ultrasound biomicroscopy images: intraobserver and interobserver reliability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, 35: 3549–3552.
- Yamamoto T., T. Sakuma, Y. Kitazawa. An ultrasound biomicroscopic study of filtering blebs after Mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology* 1995, 102: 1770–1776.
- Zimmermann T. J., R. M. Mandelkorn, K. S. Koorner, F. E. Ravlings, V. J. Ford. Trabeculectomy vs non-penetrating trabeculectomy: a retrospective study of two procedures in phakic patients with glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1984, 15: 734–740.

Дата на постъпване: 16.07.2014 г.

ЗДРАВНО СЪСТОЯНИЕ НА РАБОТЕЩИТЕ В АКУМУЛАТОРНОТО ПРОИЗВОДСТВО

ТАНЯ КУНЕВА^{1*}, ИРЕНА ИВАНОВА², ЕКАТЕРИНА ТОДОРОВА²,
ВЛАДИМИРА БОЯДЖИЕВА², КРИСТИНА ЙОСИФЧЕВА²

¹ Катедра по хигиена и професионални заболявания, Медицински факултет,
СУ „Св. Климент Охридски“

² УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“

Проведен е клинично-лабораторен скрининг при 254 работещи в акумулаторно производство. Концентрациите на олово във въздуха на работните помещения превишават между 2 до 4 пъти пределно допустимите норми.

Преобладаващата част от изследваните работници са клинично здрави, но с повишени стойности на олово в кръвта. При 39,7% от експонираните се наблюдава повишено съдържание на олово в кръвта над биологично граничните стойности (1,2–1,92 $\mu\text{mol/l}$). Приемлива оловна абсорбция в кръвта (1,93–2,88 $\mu\text{mol/l}$) е налице при 33,3%, а „ексцесивна“ абсорбция – при 6,4% (над 2,88 $\mu\text{mol/l}$). Все по-често в клиниката на оловните интоксикации преобладават леките начални форми въпреки сравнително високата степен на метална абсорбция, установена след антидотната хелатираща терапия. Четирима от изследваните са с оловна интоксикация, проявена с анемичен синдром, токсичен хепатит и полиневропатия на фона на повишена метална абсорбция и екскреция. Регистрира се увеличение на един от ранните параклинични показатели – 5-АЛК в урината, при 42,3% от изследваните, доказващо нарушение в порфириновата обмяна.

При отчитане на олово в кръвта над 1,9 $\mu\text{mol/l}$ при скрининговите прегледи на експонираните работници препоръчваме хоспитализация с оглед на провеждане на антидотна терапия, установяване на нивото на металната абсорбция и изключване на интоксикационни прояви.

Ключови думи: акумулаторно производство, риск, оловна интоксикация

* За контакти: доц. д-р Таня Кунева, София 1431, бул. Акад. Ив. Гешов 15, тел.: 0887916040; факс 8519309; email: tanjakuneva@abv.bg

A clinical laboratory screening at 254 operating in battery production is conducted. Concentrations of lead in the air of workplaces exceed between 2 to 4 times the limit values.

The majority of workers are clinically healthy, but with elevated blood lead levels. In 39.7% of the exposed observed elevated levels of lead in blood over biological limits for exposed individuals (1.2–1.92 $\mu\text{mol/l}$). Acceptable lead absorption in the blood (1.93–2.88 $\mu\text{mol/l}$) was present in 33.3%, and "excessive" absorption – in 6.4% (over 2.88 $\mu\text{mol/l}$). Increasingly, in the clinic of lead poisoning light onset forms prevail, despite the relatively high degree of metal absorption established after antidote chelation therapy. Four of the respondents have lead intoxication, manifested by anemic syndrome, toxic hepatitis and polyneuropathy amid the metal absorption and excretion. An increase was registered in one of the early indicators paraclinical – 5-ALA in urine in 42.3% of studies proving infringement porphyrin metabolism.

Traces of lead in blood higher than 1.9 $\mu\text{mol/l}$ at screening examinations of workers we recommend hospitalization to hold an antidotal therapy, establishing the level of metal absorption and switching off the intoxication events.

Key words: battery production, risk, lead intoxication

ВЪВЕДЕНИЕ

Основните рискови групи за развитие на оловни интоксикации са в акумулаторните и металургичните заводи. С подобряване на трудовите условия и регулярните профилактични прегледи класическата клинична картина на сатурнизма, включваща анемия, оловна колика, двигателни полиневрити, парези и енцефалопатии, съществено се видоизмени. Това обуславя актуалността на въпросите, засягащи клиниката на професионалните хронични оловни увреждания при съвременните производствени условия.

Целта на настоящето проучване е да се установи здравният статус на работници от акумулаторното производство, да се открият ранните клинични симптоми на оловно въздействие и да се разработят своевременни профилактични мерки за избягване на тежки форми на оловна интоксикация.

Изследван контингент

Обхванати са 254 души, работещи в производство на акумулаторни батерии. При определяне на здравословното състояние на работниците е снета сегашна, минала и фамилна анамнеза. Особено внимание се обърна на рисковите фактори – битови (системна употреба на алкохол и цигари) и професионални (оловни аерозоли). Приложени са класическите методи за установяване на вътрешния статус – оглед, палпация, перкусия и аускултация, измерване на кръвното налягане. При определяне на диагнозите се взеха предвид резултатите от анамнезата, вътрешния преглед, електрокардиограмите, данните от изследването на кръвта и урината.

Вътрешната експозиция на олово е оценена чрез нивото на плумбемията. Кръвта се взе чрез венепункция с вакутейнери при спазване на всички изиск-

вания на асептиката. Измерването на олово в кръвта бе извършено чрез пламъчна атомно-абсорбционна спектрометрия (ААС) – „АAnalyst 400“, „Perkin Elmer“. Пълната кръвна картина се определи чрез автоматичен хематологичен анализатор Sysmex KX21N.

За химичното изследване на урина се използва еднократна сутрешна порция и се извърши чрез тест-ленти – сухи тестове – Cybow (Корея).

За статистическата обработка на данните се ползва SPSS 19 – дескриптивен анализ.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

За оценка на влиянието на основния производствен рисков фактор – оловни аерозоли, са прегледани и изследвани 254 работници.

Концентрациите на оловни аерозоли във въздуха на всички участъци на Основния цех: резарен, пастиране, леярен, отливане на оловна лента, мелничен, блок формовка и шприцов участък, са наднормени, движейки се от 2 до 4 пъти над пределно допустимите норми (ПДН). Най-високи са стойностите в леярния участък и цех „Стационарни батерии“ съответно 3,6 и 4 пъти над ПДН.

В другите цехове – „Склад готова продукция“, „Поддръжка и ремонт“, „Етикиране“, нивата на оловни аерозоли превишават леко граничните стойности по Наредба №13 / ДВ, бр. 8 / 2004 г.

Това ни даде основание при обработката на данните контингентът да бъде разделен на V професионални групи:

I група – Основен цех

II група – цех „Стационарни батерии“

III група – отдел „Поддръжка и ремонт“

IV група – Складово стопанство

V група – Администрация (контролна група)

Разпределението на изследвания контингент по пол, възраст и специализиран трудов стаж е представено на табл. 1. Преобладават мъжете – 97,2%, жените са само 2,8%.

Възрастта на изследваните е в диапазона от 20 до 62 години. Лицата на възраст до 40 години са 64,2%, а над 40 години – 35,8%. Младата възраст корелира и с продължителността на трудовия стаж – преобладават работниците със специализиран трудов стаж до 10 години – 79,1%. Индивидуалният трудов стаж варира от 1 седмица до 38 години.

Таблица 1. Разпределение на лицата в зависимост от пола, възрастта и специализиран трудов стаж

Риск група	Цех	Общ брой	Пол		Възраст		Спец. тр. стаж	
			мъже	жени	до 40 г.	>40 г.	до 10 г.	>10 г.
I	Основен	163	163	–	112	51	132	31
II	Стационарни батерии	33	33	–	26	7	31	2
III	Поддръжка и ремонт	19	19	–	6	13	12	7
IV	Складово стопанство	13	12	1	8	5	10	3
V	Администрация	26	20	6	11	15	16	10
	Общо	254	247	7	163	91	201	53
	%	100	97,2	2,8	64,2	35,8	79,1	20,9

Клинично здрави са 78% от прегледаните. В структурата на регистрираните вътрешни болести най-голям е относителният дял на болестите на сърдечно-съдовата система – 21,83%.

Електрокардиографски промени се установяват в единични случаи. Лявокамерна хипертрофия се наблюдава при 2,8% от лицата, проводни нарушения – при 2%, репаларизационни промени – при 1,9%, и ритъмни нарушения – при 1,6%.

С начална хипертония са 13,6% от прегледаните, а с изразена хипертония – 3,5%. С новооткрита гранична хипертония са 4,3% от лицата. Преобладаващата част от хипертониците са мъже на възраст над 40 години, със специализиран трудов стаж над 10 години – със затлъстяване и фамилна обремененост по отношение на хипертония. Не намерихме статистически достоверна разлика между честотата на хипертонията при експонираните и неекспонираните лица. Влиянието на дислипидемията, затлъстяването, възрастта, пола, наличието на диабет, вредните навици и оловото са безспорно доказани за възникването на артериалната хипертония (Еленкова 2005: 134–144). Според Poreba и кол. (2011: 267–277) лицата, експонирани на оловни съединения, са със значимо по-висок риск от фатални кардиоваскуларни инциденти в сравнение с неекспонирани на олово. Установяват се значително по-чести случаи на лявоventрикулярна диастолна дисфункция и артериална хипертония при работници в контакт с олово (Poreba и кол. 2011: 342–348). При проследяване на ехокардиографски промени при 63 работници мъже, експонирани на ниски дози олово, в сравнение с контролна група от 49 здрави мъже се наблюдават дискретни морфологични и функционални сърдечни промени, които в бъдеще биха могли да доведат до сърдечна патология (Poreba и кол. 2011: 522–528). Авторите смятат, че точното идентифициране на различните механизми, по които оловото повлиява кардиоваскуларната система, трябва да е приоритетно при научните изследвания.

Таблица 2. Установени диагнози при работници, експонирани на олово

Диагнози	Спец. стаж		Възраст		Общо	
	<10 г.	>10 г.	<40 г.	>40 г.	брой	%
ОКГДП	3	–	1	2	3	1,3
Хрон. бронхит	3	1	2	2	4	1,7
ХОББ	2	–	1	1	2	0,9
Арт. хипертония I ст.	15	16	6	25	31	13,6
Арт. хипертония II ст.	2	6	–	8	8	3,5
ИБС	–	1	–	1	1	0,43
Хр. гастрит	4	3	4	3	7	3,1
Чернодр. стеатоза	7	–	4	3	7	3,1
Хроничен хепатит	1	1	1	1	2	0,9
Нефролитиоза	2	2	2	2	4	1,7
Хр. пиелонефрит	–	1	–	1	1	0,4
Диабет II НИЗТ	1	2	–	3	3	1,3
Обезитас I – III ст.	16	6	11	11	22	9,6
Липоматоза	4	–	3	1	4	1,8
Варици	1	1	–	2	2	0,9
Кл. здрав	152	26	129	49	178	78,00

Метаболитно-обменни заболявания се установиха при 12,7% от изследваните, от които със затлъстяване са 9,6%, с липоматоза – 1,8%, и с II тип диабет – 1,3%.

В 3,9% от прегледаните лица са регистрирани заболявания на белите дробове. Полицевият анализ установи, че става дума за хронични бронхити с битово-инфекциозна етиология (съчетано и потенциращо влияние на няколко фактора едновременно – тютюнопушене, вирусни инфекции, алергична предрасположеност).

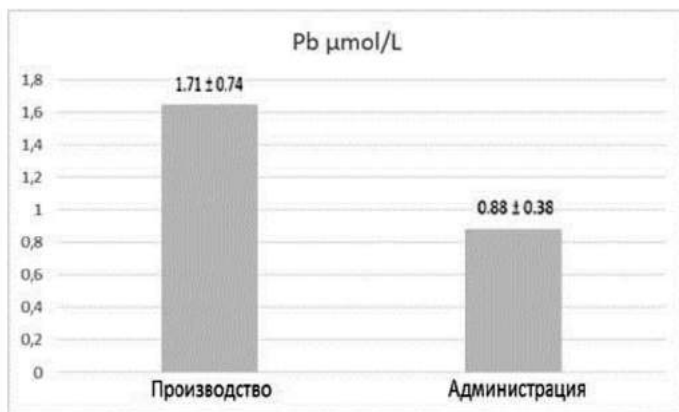
Заболявания на храносмилателната система се регистрираха при 7,1% от изследваните, от които с хроничен гастрит – 3,1%. Нарушеният хранителен режим и нощните смени са фактори, които благоприятстват появата на стомашно-чревна патология. Не са регистрирани колики, предизвикани от въздействието на оловото.

Хепатомегалия се установи в 4% от работниците. Чернодробна стеатоза се наблюдава в 3,1%, а хроничен хепатит – в 0,9% от прегледаните. При двама работниците се обсъжда токсичен хепатит. При други двама леяри се прие диагнозата хроничен персистиращ хепатит, следствие на синергичното действие на няколко фактора – хепатотропна инфекция, алкохол и олово. Оловото е доказан хепатотоксичен фактор (Хаджиева 1982: 70–82; Кунева 2007: 33–37; Kasperczyk 2013: 787–796; Labudda 2013: 565–568). Наличието на наднормени концентрации на оловни аерозоли в работната среда безспорно оказва своето влияние върху чернодробната функция. Тези клинични резултати се подкрепят

и от изследваните от нас чернодробни ензими. Активността на АСАТ е увеличена в 11,46%, на АЛАТ – в 10,4%, и на ГГТП – в 17,7% от изследваните и потвърждава въздействието на оловото върху чернодробната функция. В диагностиката на токсичните увреждания на черния дроб информацията за състоянието на порфириновата обмяна има определена значимост. Черният дроб е орган, в който биосинтезата на порфирините е особено интензивна (Хаджиева, Иванова 1982: 70–82). Проследявайки стойностите на 5-АЛК в урината, установихме, че са наднормени в 42,3% от изследваните. Показателите на порфириновата обмяна при токсично чернодробно увреждане могат да се позитивират в резултат на хепатоцелуларно увреждане, интрахепатална холестаза или вследствие на комбинация от двата процеса (Kasperczyk и кол. 2013: 787–796, Павлова и кол. 2003: 24).

За разлика от Weaver и кол. (2009: 101–107), които намират връзка между нивото на олово в кръвта и промяната в реналната функция, ние не установихме сериозни бъбречни нарушения. Нефролитиоза се диагностицира в 1,7% от лицата, а хроничен пиелонефрит – при 0,4 % от прегледаните (табл. 2).

Концентрацията на олово в кръвта е най-често използваният биомаркер за текуща оловна експозиция и се прилага като биологичен мониторинг в целия свят (Schaller 1996: 52–156; Fischer и кол. 2003: 25–38; Skerfving, Bergdahl 2007: 599–643; Sommar и кол. 2013: 12–29; Георгиева, Цалев 2013: 133–144).

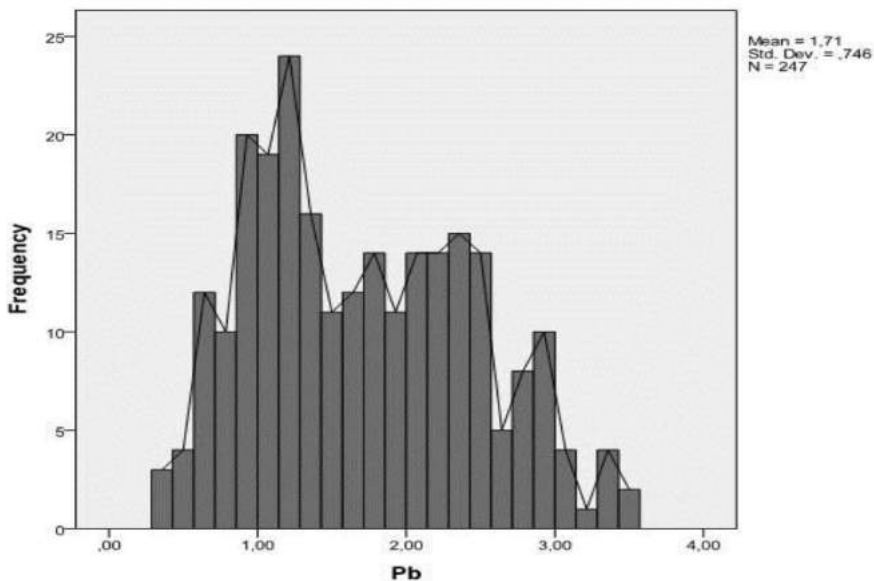


Фиг. 1. Средни нива на плумбемия

Съдържанието на олово в кръвта на експонираните бе със средни стойности от $x=1,71\pm 0,74 \mu\text{mol/l}$ (от 0,40 до 3,53). Служителите от „Администрация“, използвани като контролна група, показаха средни нива на олово в кръвта $0,88\pm 0,38 \mu\text{mol/l}$, $p<0,05$ (фиг. 1).

Полицевият анализ установи, че 20,6% от експонираните са с плумбемия в референтни граници (до $1,19 \mu\text{mol/l}$). Повишено съдържание на олово в кръвта над биологично граничните стойности за експонираните лица

(1,2–1,92 $\mu\text{mol/l}$) се наблюдава при 39,7%. Приемлива оловна абсорбция в кръвта (1,93–2,88 $\mu\text{mol/l}$) е налице при 33,3%. При 6,4% се намери „ексцесивна“ абсорбция над 2,88 $\mu\text{mol/l}$ (фиг. 2).

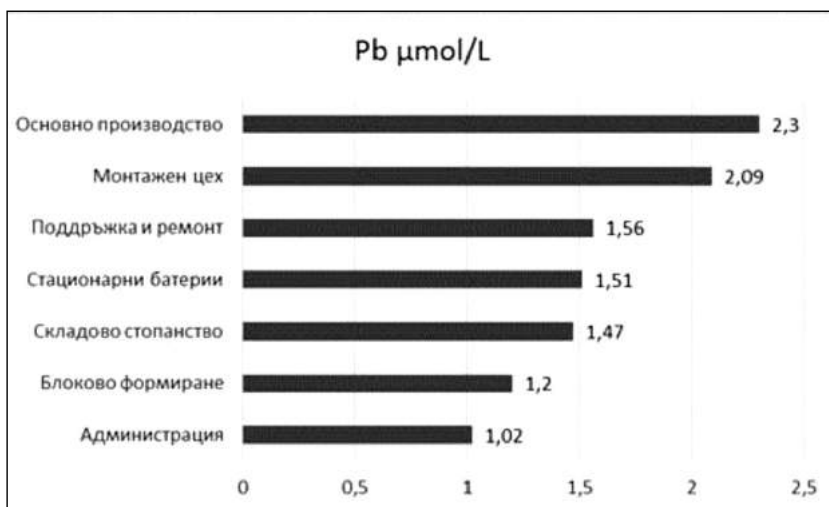


Фиг. 2. Честотно разпределение на плумбемия

Проследявайки концентрациите на плумбемия в работниците по цехове, установихме, че най-високи са в цех „Основен“ и цех „Монтажен“, което кореспондира с установените наднормени концентрации във въздуха на работните помещения (фиг. 3 и табл. 3).

Таблица 3. Нива на олово в кръвта на експонираните по цехове

	Основен цех	Монтажен цех	Блоково формиране	Складово стопанство	Поддръжка и ремонт	Стационар. батерии	Администр.
Брой лица	58	56	49	13	19	33	26
Mean \pm SD	2,30 \pm 0,56	2,09 \pm 0,65	1,20 \pm 0,39	1,47 \pm 0,74	1,56 \pm 0,47	1,51 \pm 0,81	1,02 \pm 0,37
Мин. стойност	0,92	0,41	0,49	0,62	0,70	0,41	0,40
Макс. стойност	3,48	3,53	2,21	2,84	2,53	3,33	1,39



Фиг. 3. Средни нива на олово в кръвта на работници по цехове

При проследяване на концентрациите на олово в кръвта на експонираните за период от 7 последователни години се установява персистиране на средно 5% от лицата с експесивна оловна абсорбция. Изключение правят 2011 и 2012 г., след което отново се наблюдава рязко нарастване на лицата с плумбемиа над 2,88 $\mu\text{mol/l}$ (табл. 4).

Таблица 4. Нива на оловото в кръвта, проследени за 7-годишен период

Pb $\mu\text{mol/l}$	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
<1,19	20,8%	29,9%	5,3%	29,5%	34,7%	65,8%	30,4%
1,2–1,92	38,9%	46,2%	49,0%	46,3%	50,2%	27,1%	29,9%
1,93–2,4	20,4%	13,1%	23,7%	18,1%	11,0%	4,5%	18,2%
2,41–2,88	14,1%	8,1%	14,7%	5,7%	2,7%	1,5%	14,9%
>2,88	5,0%	2,8%	7,3%	3,4%	1,4%	0,5%	6,4%

Резултатите от настоящето проучване съвпадат с данните на Pala K и кол. (2009: 97–102), според които при работници в оловната индустрия се наблюдава значимо повишение ($p < 0,05$) на нивото на олово в кръвта, поради което препоръчват регулярни медицински прегледи и оценка на нивото на олово в кръвта.

За разлика от често описваната в миналото „оловна анемия“ при настоящето проучване понижение на хемоглобин с изразена ретикулоцитоза установихме само при 7,29% от изследваните. Във всички случаи с изключение на един става дума за лекостепенна анемия, която бързо се подобри след проведена антидотна терапия в болнична обстановка. Един от монтьорите на

оловни акумулатори на възраст 27 години и с 7 години трудов стаж с оловен прах се хоспитализира предвид на установената анемия (хемоглобин 98 g/l) и плумбемиа (3,26 $\mu\text{mol/l}$). Другите параклинични изследвания показаха: ретикулоцитоза 25%; серумно желязо 14,1 $\mu\text{mol/l}$, ТЖСК 55,3 $\mu\text{mol/l}$; пикочна киселина 543 $\mu\text{mol/l}$; АСАТ 27, АЛАТ 59, ГГТП 59 U/l; еритроцитен протопорфирин 17,9 $\mu\text{mol/l/Ery}$ (норма < 1,1), олово в кръв и урина след антидотна терапия с ЕДТА – до 35,43 $\mu\text{mol/l}$. В диференциално-диагностичен план бяха изключени други причини за диагностицираната анемия – вторична анемия, наследствена порфирия, желязодефицитна анемия и др. Прие се, че става дума за анемия, предизвиканата от въздействие на олово.

От страна на нервната система преобладават промени предимно от функционален тип и оформят неврастенен синдром в 17% и вегетативна ангионевродистония в 5,1% от прегледаните. При 3 лица се диагностицира полиневритен синдром като проява на оловна интоксикация. Нашите данни съвпадат с проучванията на Murata и кол. (2009: 1–12), според които при лица в професионален контакт с олово преобладават отклонения във функцията на ЦНС. Някои автори описват ефекти върху централната нервна система при концентрации на олово в кръвта, смятани за безопасни, поради което т.нар. прагови нива постепенно се понижават (Ноет 1996: 1–20; Parsons 2001).

ИЗВОДИ

1. Преобладаващата част от изследваните работници са клинично здрави, но с повишени стойности на олово в кръвта. При 39,7% се наблюдава повишено съдържание на олово в кръвта над биологично граничните стойности за експонирани лица (1,2–1,92 $\mu\text{mol/l}$).
2. Приемлива оловна абсорбция в кръвта (1,93–2,88 $\mu\text{mol/l}$) е налице при 33,3%, а „ексцесивна“ абсорбция (над 2,88 $\mu\text{mol/l}$) – при 6,4% от изследваните.
3. Все по-често в клиниката на оловните интоксикации преобладават леките начални форми въпреки сравнително високата степен на метална абсорбция, установена след антидотната хелатираща терапия с CaNa_2EDTA .
4. Четирима от изследваните са с оловна интоксикация, проявена с анемичен синдром, токсичен хепатит или полиневропатия на фона на повишена метална абсорбция и екскреция.
5. Регистрира се увеличение при един от ранните параклинични показатели – 5-АЛК в урината, при 42,3 % от изследваните, доказващо нарушение в порфириновата обмяна.
6. При отчитане на олово в кръвта над 1,9 $\mu\text{mol/l}$ при скрининговите прегледи на експонирани работници препоръчваме хоспитализация с ог-

лед на провеждане на антидотна терапия, установяване на нивото на металната абсорбция и изключване на интоксикационни прояви.

ЛИТЕРАТУРА

- Еленкова, А. Артериална хипертония. – Във: Вътрешна медицина. С., 2005: 134–144.
- Георгиева, Р., Д. Цалев. Ниво на олово в кръв, нокти и зъби – информативна стойност и приложимост като биомаркери за експозиция. *Българско списание за химия*, 2013, том 2, 4: 133–144.
- Кунева, Т. Отравяния с олово и съединенията му. – В: Професионални болести. Под ред. на Костова и Петкова. С., РАЛ КОЛОБЪР, 2007: 33–37.
- Павлова, С., В. Петкова, Т. Кунева. Промени в нивото на някои показатели на порфириновата обмяна и липидния метаболизъм при хроничен сатурнизъм – I конгрес по клинична токсикология, С., 23–25.X.2003, 24.
- Хаджиева, Й., Ст. Иванова. Токсични професионални увреждания на черния дроб. С., Медицина и физкултура, 1982: 70–82.
- Fischer, A. B., R. Georgieva, V. Nikolova, J. Halkova, A. Bainova, V. Hristeva, D. Penkov, D. Alandjiiski, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2003: 25–38.
- Hoet, P. General principles. – In: Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace, Vol. 1, WHO, Geneva, 1996: 1–20.
- Pala K. A. Turkkkan, S Gucer., E. Osman, H. Aytekin. Occupational lead exposure: blood lead levels of apprentices in Bursa, Turkey. *Industrial Health* 2009, 47(1): 97–102.
- Parsons P. J., J. J. Chisolm, H. T. Delves, E. W. Gunter, N. V. Stanton, R. M. Griffin, W. Slavin, R. D. Vocke, Analytical Procedures for the Determination of Lead in Blood and Urine.
- Approved Guideline. Document C40-A, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2001.
- Poreba R., P. Gac, M. Poreba, R. Andrzejak. Environmental and occupational exposure to lead as a potential risk factor for cardiovascular disease. *Environmental Toxicology & Pharmacology*. 2011, 31(2): 267–277.
- Poreba R. P. Gac, M. Poreba, J. Antonowicz-Juchniewicz, R. Andrzejak. Relationship between occupational exposure to lead and local arterial stiffness and left ventricular diastolic function in individuals with arterial hypertension. *Toxicology & Applied Pharmacology*. 2011, 254(3): 342–348.
- Poreba R., P. Gac, M. Poreba, G. Mazur. Echocardiographic assessment of myocardial function in workers occupationally exposed to lead without clinically evident heart disease. *Environmental Toxicology & Pharmacology*. 2013 36(2): 522–528.
- Kasperczyk A., M. Dziwisz, A. Ostalsowska, E. Swietochowska, E. Birkner. Function of the liver and bile ducts in humans exposed to lead. *Human & Experimental Toxicology*. 2013, 32(8): 787–796.
- Labudda M. Lead hepatotoxicity: selected aspects of pathobiochemistry – *Medycyna Pracy*, 2013, 64(4): 565–568.

- Murata K., T. Iwata, M. Dakeishi, K. Karita. Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children, *Journal of Occupational Health* 2009, 51(1): 1–12.
- Schaller K. H. Selected metals. – In: Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace, Vol. 1, WHO, Geneva, 1996: 52–156.
- Sommar J. N., M. Svensson, B. Björ, S. Elmståhl, G. Hallmans, T. Lundh, S. Schön, S. Skerfving, I. Bergdahl, *Environ. Health* 12:9 2013, 12–19.
- Skerfving S., I. A. Bergdahl. Lead. – In: G. Nordberg, B. Fowler, M. Nordberg, L. Friberg (Eds.) Handbook on the Toxicology of Metals, 3rd ed., Academic Press, NY, 2007, 599–643.
- Weaver VM. M. Griswold, AC. Todd, B. Jaar, K. D. Ahn. Thompson CB. Lee BK. Longitudinal associations between lead dose and renal function in lead workers. *Environmental Research*. 2009, 109(1): 101–107.

Дата на постъпване: 23.07.2014 г.